

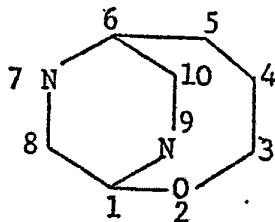


19 ES 11 458932 10 A 1
21
30 MAYO 1978 22 FECHA DE PRESENTACION 15 MAYO 1977

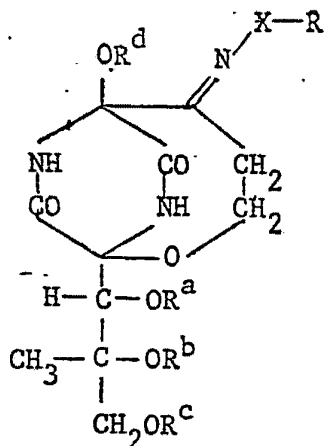
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
6445/76			21.5.76			República Federa- l Alemana.		
47 FECHA DE PUBLICIDAD		51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL 2-OXA-7,9-DIAZA-BICICLO/4,2,2/DECANO.								
71 SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY AG.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza.								
72 INVENTOR (ES) Dr. Beat Müller, Dr. Wilhelm Kump y Dr. Oskar Wacker.								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.								

El objeto de la invención son compuestos bicíclicos con el armazón básico del 2-oxa-7,9-diazabicyclo[4,2,2]decano de fórmula



5 y, en especial, los derivados de la 5-norbiciclomicina de fórmula



10 donde R^a , R^b , R^c y R^d , cada uno, significan hidrógeno, o un grupo protector hidroxilo R^1 , o dos de los símbolos R^a , R^b y R^c ; juntos, representan un grupo protector hidroxilo bivalente R^2 , o estos tres símbolos juntos representan un grupo protector hidroxilo trivalente R^3 , R significa un resto hidrocarburo monovalentes, insustituído o sustituido, donde uno, dos o varios átomos de carbono pueden estar sustituidos por heteroátomos, un resto acilo Ac o hidrógeno, y X significa un grupo bivalente de fórmula $-O-$ ó $-N(R')$, donde R' tiene uno de los significados indicados para R , donde R y R' , en caso de que ambos tengan un significado distinto a hidrógeno, también pueden estar enlazados entre sí por un enlace C-C o un átomo de

15

oxígeno, de azufre o de nitrógeno, y las sales de estos compuestos, siempre que contengan grupos formadores de sal, así como a procedimientos para la obtención de todos estos compuestos; además a los preparados que contengan estos compuestos y a su empleo, así como a métodos terapéuticos para combatir enfermedades infecciosas bajo aplicación de estos compuestos o bien preparados.

En los compuestos de fórmula I de arriba está la agrupación -X-R en posición sin o anti con respecto al resto de la molécula, por ejemplo, referido al grupo 6-hidroxilo; cuando no se indica específicamente, se puede tratar en un producto del procedimiento tanto de una mezcla de las dos formas isómeros, como de un isómero individual.

El grupo protector hidroxilo R^1 es un grupo sustituible por hidrógeno, en primer lugar un grupo acilo monovalente Ac^1 , además, un grupo triarilmetilo, especialmente el grupo tritilo, un grupo 2-oxa-alquilo ó 2-oxa-cicloalquilo, especialmente el grupo 1-butoxi etilo o bien 2-tetrahidropiraniilo, así como un grupo sililo orgánico.

Un grupo protector hidroxilo divalente R^2 , formado por dos restos arbitrarios R^a , R^b y R^c juntos puede ser el resto acilo bivalente Ac^2 de un ácido dicarboxílico orgánico, preferentemente con un máximo de 18 átomos de carbono, en primer lugar el resto oxalilo. Además puede ser un grupo carbonilo, tiocarbonilo, sulfonilo o sulfinilo. Ante todo, es, sin embargo, un resto ilideno acíclico; carbocíclico o carbocíclico-acíclico, preferentemente uno con un máximo de 18 átomos de carbono, que en la posición 1 puede estar sustituido por uno ó dos grupos alcoxi, preferentemente grupos de alcoxi inferior.

Un grupo protector hidroxilo trivalente R^3 , formado por los tres restos R^a , R^b y R^c juntos, es especialmente un resto ilidino acíclico, en primer lugar, un resto alquilidino inferior, por ejemplo, el resto etilidino y, ante todo, el resto metilidino, que también puede llevar restos carbocíclicos o heterocíclicos.

Si no se indica otra cosa, los restos orgánicos designados como "inferiores" en la presente descripción, contienen como máximo 7, preferentemente como máximo 4 átomos de carbono.

Un resto hidrocarburo es un resto hidrocarburo acíclico, carbocíclico o carbocíclico-acíclico, que preferentemente tiene como máximo 18 átomos de carbono. Un resto hidrocarburo, en el cual uno, dos o varios átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos es especialmente un resto heterocíclico o heterocíclico-acíclico. Como heteroátomos tienen preferencia oxígeno, azufre y nitrógeno, además también fósforo y silicio. Todos estos restos pueden estar insustituidos o sustituidos, y contener uno, dos o varios enlaces múltiples, tales como enlaces dobles o triples. Los restos cíclicos, donde como mínimo un anillo de 6 miembros carbocíclico, o un anillo de 5 a 8 miembros heterocíclico está totalmente insaturado (es decir, que contiene el número máximo de enlaces dobles no acumulantes), se denominan como aromáticos.

Los restos carbocíclicos, donde como mínimo un anillo se presenta como un anillo aromático de 6 miembros (es decir, el anillo benceno) se denominan como restos arilo.

Un resto hidrocarburo acíclico monovalente es especialmente un resto alquilo inferior, alquenilo inferior, alcadienilo inferior o alquinilo inferior, recto o ramifica-

do; un resto ilideno acíclico es un resto análogo, en el cual de un único átomo de carbono parten dos valencias libres; en especial es un resto alquilideno inferior y alquenilideno inferior.

5 Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo, así como n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexi-
10 lo o n-heptilo; alquenilo inferior es, por ejemplo, vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, 2- ó 3-metililo y 2- ó 3-butenilo; alquinilo inferior, es, por ejemplo, propargilo ó 2-butinilo; alquilideno inferior es, por ejemplo, metileno, isopropilideno o isobutilideno y alquenilideno inferior es, por ejemplo, vinilideno.

15 Un resto hidrocarburo carbocíclico monovalente es especialmente un resto cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalcadienilo mono-, bi- o policíclico, o un resto arilo correspondiente conteniendo anillos aromáticos. Tienen preferencia los restos con un máximo de 12 átomos de carbono de anillo y 3 a 8, preferentemente 5 y/o 6 miembros, pudiendo llevar también uno o varios restos acíclicos, por ejemplo, los arriba
20 mencionados y, en especial, los restos de alquilo inferior o ulteriores restos carbocíclicos. Un resto ilideno carbocíclico es uno de estos restos, donde de un átomo de carbono individual parten dos valencias libres, siendo especialmente un resto
25 cicloalquilideno monocíclico o un análogo del mismo insaturado. Los restos carbocíclico-acíclicos son aquellos restos de hidrocarburo, donde un resto acíclico monovalente o el resto ilideno, especialmente uno con máximo 7, preferentemente con máximo 4 átomos de carbono, lleva uno o varios restos
30 carbocíclicos, en caso dado aromáticos de la definición de arriba. En especial son de mencionar los restos cicloalquil-

alquilo inferior o bien arilalquilo inferior y cicloalquilalquilideno inferior, así como sus análogos insaturados en el anillo y/o en la cadena lateral.

Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclo-
5 butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, así como biciclo[2,2,2]octilo, 2-biciclo[2,2,1]heptilo y adamantilo, además también 1-, 2- ó 3-metilciclopentilo, 4-terc-butilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 2,4,6-trimetilciclohexilo y 2,4,4,6-tetrametilciclohexilo; cicloalquenilo es,
10 por ejemplo, uno de los restos cicloalquilo ya mencionados, que lleva un enlace doble en la posición 1, 2 ó 3, así como 1-, 2-, ó 3-ciclopentilo y 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo; cicloalca-
dienilo es, por ejemplo, 1,4-ciclohexadienilo; los restos cicloalquilideno son, por ejemplo, ciclopentilideno y ciclo-
15 hexilideno y de entre sus análogos insaturados es de mencionar especialmente el ciclopentadienilideno. Cicloalquilo-alquilo inferior es, por ejemplo, ciclopropil-, ciclopentil-, ciclohexil- o cicloheptil-metilo, -1- ó -2-etilo, o bien -vinilo, -1-, -2- ó -3-propilo o bien -alilo, además, también diciclo-
20 hexilmetilo y triciclohexilmetilo; cicloalquenil-alquilo inferior o -alquenilo inferior es, por ejemplo, 1-, 2- ó 3-ciclopentenil- ó 1-, 2- ó 3-ciclohexenil-metilo, -1- ó -2-etilo o bien -vinilo, 1-, -2- ó -3-propilo o bien -alilo; cicloalquilalquilideno inferior es, por ejemplo, ciclohexilmetileno o
25 diciclohexilmetileno, y cicloalquenil-alquilo inferior es, por ejemplo, 3-ciclohexenilmetileno.

Un resto arilo es, en primer lugar, un fenilo, además un naftilo, tal como 1- ó 2-naftilo, un bifenililo, tal como especialmente 4-bifenililo, además también un antri-
30 lo, fluorenilo y azuleno. Restos aril-alquilo inferior, -alquenilo inferior y -alquilideno inferior preferentes son,

por ejemplo, fenilalquilo inferior o fenilalquenilo inferior, tal como, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, difenilmetilo (es decir, benzhidrilo), tritilo y 1- ó 2-naftilmetilo, o bien estirilo o cinamilo, y benzilide
5 no.

Restos heterocíclicos, inclusive los restos heterocíclico-acíclicos y los ácidos carboxílicos heterocíclicos o heterocíclicos-acíclicos, son especialmente los restos monocíclicos, así como bi- o policíclicos, aza-, tia-, oxa-, tiaz-
10 za-, tiadiaz- , oxaza-, diaza-, triaza- ó tetraazacíclicos de carácter aromático, además los restos heterocíclicos correspondientes parcial o totalmente saturados de esta clase, pudiendo llevar tales restos en caso dado, por ejemplo, como los restos carbocíclicos o arílicos arriba mencionados, ulte-
15 riores restos acíclicos, carbocíclicos o heterocíclicos y estar mono-, di- o polisustituídos. La parte acíclica en los restos heterocíclico-acíclicos tiene, por ejemplo, el significado indicado para los correspondientes restos carbocíclico-acíclicos. En primer lugar se trata de restos monocíclicos,
20 monoaza-, monotia- o monooxacíclicos, en caso dado sustituídos, tales como restos de aziridinilo, oxiranilo y tiiranilo, y en especial restos heterocíclicos de carácter aromático, tales como pirrilo, por ejemplo, 2-pirrilo ó 3-pirrilo, piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo y piridinio, además tienilo,
25 por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo, 2-furilo; restos bicíclicos monoaza-, monooxa- o monotiacíclicos, tales como indolilo, por ejemplo, 2- ó 3-indolilo, quinolinilo, por ejemplo, 2- ó 4-quinolinilo, por ejemplo, 1-isoquinilinilo, benzofuranilo, por ejemplo, 2- ó 3-benzofuranilo, o benzotie-
30 nilo, por ejemplo, 2- ó 3-benzotienilo; restos monocíclicos diaza-, triaza-, tetraaza-, oxaza-, tiaz- ó tiadiazacíclicos,

tales como imidazolilo, por ejemplo, 2-imidazolilo, pirimidini-
lo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, triazolilo, por ejemplo,
1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazolilo, por ejemplo, 1- ó 5-tetrazo-
lilo, oxazolilo, por ejemplo, 2-oxazolilo, isoxazolilo, por
5 ejemplo, 3- ó 4-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazoli-
lo, isotiazolilo, por ejemplo, 3- ó 4-isotiazolilo ó 1,2,4-
ó 1,3,4-tiadiazolilo, por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo ó
1,3,4-tiadiazol-2-ilo; o restos bicíclicos diaza-, oxaza-
o tiazacíclicos, tales como benzimidazolilo, por ejemplo, 2-
10 benzimidazolilo, benzoxazolilo, por ejemplo, 2-benzoxazolilo
ó benzotiazolilo, por ejemplo, 2-benzotiazolilo. Restos co-
rrespondientes total o parcialmente saturados son, por ejem-
plo, tetrahidrotienilo, tal como 2-tetrahidrotienilo, tetra-
hidrofurilo, tal como 2-tetrahidrofurilo, pirrolidilo, tal
15 como 2-pirrolidilo, pirrolidino (es decir, N-pirrolidilo) y
2,3,4,5-tetrametilpirrolidino, tetrahidropiridilo, así como
 Δ^1 -, Δ^2 - ó Δ^3 -piperidino o -piperidinilo, o piperidilo,
tal como piperidino, 2-, 3-, ó 4-piperidilo, además también
morfolino, tiomorfolino, piperazino y N'-alquilo inferior-
20 piperazino, tal como, especialmente, N'-metilpiperazino.
Estos restos pueden llevar también uno o varios restos acícli-
cos, carbocíclicos o heterocíclicos, especialmente los arri-
ba mencionados. Restos heterocíclico-acíclicos se derivan es-
pecialmente de los restos acíclicos con un máximo de 7, pre-
25 ferentemente un máximo de 4 átomos de carbono, por ejemplo,
de los arriba mencionados, y pueden llevar dos o varios res-
tos heterocíclicos, por ejemplo, los arriba mencionados.

Los mencionados restos hidrocarburo, inclusive los
restos heterocíclicos, pueden estar sustituidos por uno, dos
30 ó varios sustituyentes iguales o diferentes; entran especial-

mente en consideración los sustituyentes siguientes: los grupos hidroxilo libres, eterados y esterificados; los grupos mercapto, así como alquiltio inferior y feniltio, en caso dado sustituidos; átomos de halógeno, tal como cloro y flúor, pero también bromo y iodo; grupos azido, oxo y nitro; grupos amino primarios, secundarios y terciarios, los grupos acilamino correspondientes a grupos amino primarios o secundarios, y grupos diacilamino; además grupos sulfamino en caso dado presentes en forma de sal, tal como en forma de sal de metal alcalino; grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tal como grupos carboxilo presentes en forma de sal o esterificados, grupos carbamoilo, ureido-carbonilo o guanidín-carbonilo, en caso dado llevando uno ó dos restos de hidrócarburo, y grupos ciano; así como grupos sulfo en caso dado funcionalmente modificados, tales como grupos sulfamoilo o grupos sulfo presentes en forma de sal.

Un grupo hidroxilo eterado es, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior, tal como el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y terc.butoxi, que también puede estar sustituido. Así, un grupo alcoxi inferior de éstos puede estar sustituido por átomos de halógeno, especialmente en la posición 2, tal como en el resto 2,2,2-tricloroetoxi, 2-cloroetoxi ó 2-iodoetoxi, o por restos alcoxi inferior, especialmente en la posición 1, tal como en el resto butoxi-etoxi, o en la posición 2, tal como en el resto 2-metoxietoxi. Además grupos hidroxilo eterados son también restos fenoxi en caso dado sustituidos y restos de fenilalcoxi inferior, tal como, ante todo, restos de benciloxi, benzhidriloxi y trifenilmetoxi (tritiloxi), así como restos heterocicliciloxi, tales como, especialmente, restos 2-tetrahidrofuranioloxi y 2-tetrahidropiranioloxi. Bajo grupos hidroxilo eterados se han de enten-

5 der también los grupos hidroxilo sililados, tal y como se presentan, por ejemplo, en los grupos trialquilo inferior-sililoxi, tal como trimetilsililoxi o dimetil-terc.butil-sililoxi, o grupos fenil-dialquilo inferior-sililoxi o bien alquilo inferior-difenilsililoxi.

10 Un grupo hidroxilo esterificado se puede derivar tanto de un ácido inorgánico, como también orgánico. De entre los ácidos inorgánicos correspondientes son de mencionar, por ejemplo, los ácidos sulfúricos y fosfóricos y, en especial, los hidrácidos halogenados, tales como ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y iodhídrico. En un grupo hidroxilo esterificado por un ácido orgánico está el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo sustituido por el resto acilo Ac. Además, un grupo hidroxilo esterificado puede ser también un grupo
15 hidroxilo lactonizado.

20 El resto acilo Ac se deriva de un ácido orgánico y tiene uno de los significados del símbolo Ac^1 indicado más abajo o representa el resto monovalente de un ácido sulfónico acíclico, carbocíclico o heterocíclico, preferentemente uno con un máximo de 18 átomos de carbono, por ejemplo, especialmente un resto alcano inferior-sulfonilo en caso dado halogenado, tal como el resto metansulfonilo o trifluormetansulfonilo, un resto cicloalcan-sulfonilo, en caso dado sustituido, tal como un resto canfer-10-sulfonilo, o un resto bencenosulfonilo, en caso dado sustituido por halógeno, nitro, alcoxi inferior y/o alquilo inferior, tal como el resto bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo (es decir, tosilo), p-clorobencenosulfonilo, p-bromobencenosulfonilo y 2,4-dinitrobencenosulfonilo.

30 El resto acilo Ac^1 es el resto monovalente de un

semiderivado de ácido carbónico, de un ácido carboxílico o del ácido fórmico, es decir, el resto formilo, así como un resto análogo, donde esté azufre en lugar de oxígeno. El resto acilo de un semiderivado de ácido carbónico es especialmente el resto acilo de un semiéster correspondiente, por ejemplo, preferentemente un resto alcoxi inferior-carbonilo o aril-alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, especialmente por alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro y/o halógeno, tal como el resto metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc.butoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-iodoetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, 2-fenil-2-propoxycarbonilo, 2-p-tolil-2-propoxycarbonilo, 2-p-bifenilil-2-propoxycarbonilo, 1,1-difeniletoxycarbonilo, o p,p'-dimetoxibenzhidriloxycarbonilo. Además, son de mencionar los restos acilo de los siguientes derivados de ácido carbónico: un resto carbamoilo, carbazoilo, ureido-carbonilo o guanidino-carbonilo, donde los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos parcial o totalmente por restos hidrocarburo, así como los correspondientes tio-análogos, tal como especialmente un resto tiocarbamoilo o tiocarbazoilo, en caso dado sustituido por uno ó dos restos de hidrocarburo. El resto acilo de un ácido carboxílico es un resto, en el cual uno de los restos arriba caracterizados, en caso dado sustituido, acíclico, carbocíclico, carbocíclico-acíclico, heterocíclico o heterocíclico-acíclico está enlazado al grupo carbonilo. Tienen especial preferencia los restos acilo de los siguientes ácidos monocarboxílicos con un máximo de 18 átomos de carbono: ácidos carboxílicos acíclicos, especialmente ácidos alcano inferior-carboxílicos, tales como ácido propiónico, butírico, isobutírico, valeriánico, isovalerianico, caprónico, trimetilacético, oenántico y dietilacético, y, ante todo, el ácido acético; pero también los correspondien

tes ácidos alcano inferior-carboxílicos halogenados correspondientes, tales como el ácido cloroacético, ácido bromoacético o α -bromoisovalérico; ácidos monocarboxílicos carbocíclicos o carbocíclico-acíclicos, por ejemplo, el ácido ciclopropan-,
5 ciclobutan-, ciclopentan- y ciclohexan-carboxílico, o bien el ácido ciclopropil-, ciclobutil-, ciclopentil- o ciclohexil-acético, o -propiónico; los ácidos carboxílicos carbocíclicos aromáticos, por ejemplo, los ácidos benzóicos en caso dado sustituidos por halógeno, tal como flúor, cloro, bromo; y/o
10 grupos hidroxil, alcoxi inferior, alquilo inferior y nitrógeno; los ácidos aril- o ariloxi-alcano inferior-carboxílicos y sus análogos insaturados en la cadena, por ejemplo, los ácidos fenilacético o bien fenoxiacético, en caso dado sustituidos como más arriba indicado para el ácido benzóico, los ácidos
15 fenilpropiónicos y ácidos cinamónicos; y los ácidos heterocíclicos, por ejemplo, ácido furan-2-carboxílico, ácido 5-terc.-butilfuran-2-carboxílico, ácido 5-bromofuran-2-carboxílico, ácido tiofen-2-carboxílico, ácido nicotínico o isonicotínico, ácido 3-(4-piridil)-propiónico, y los ácidos pirrol-2- ó -3-
20 carboxílicos, en caso dado sustituidos por restos de alquilo inferior, así como los correspondientes α -aminoácidos, especialmente los ácidos α -amino-alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, glicina, fenilglicina, prolina, leucina, valina, tirosina, histidina y asparagina.

25 Un resto acilo bivalente Ac^2 se deriva, en primer lugar, de un ácido dicarboxílico con un máximo de 18 átomos de carbono, que se deriva de los restos arriba caracterizados, en caso dado sustituidos, acíclicos, carbocíclico-acíclicos, heterocíclicos y heterocíclico-acíclicos, llevando dos
30 grupos carboxilo, en caso dado también en los heteroátomos.

Como ejemplos son de mencionar: ácido oxálico, ácido malóico, ácido mono- o di-alquilo inferior-malóico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maléico, ácido itacóico, ácido citracóico, ácido angélico, ácido 1,1-ciclopentan- ó
5 1,1-ciclohexandicarboxílico, un ácido ftálico, quinolínico o fenilsuccínico, en caso dado sustituido por halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, y/o alquilo inferior, alcoxi inferior y nitro, así como también el ácido tartrónico, ácido mesoxálico, ácido oxalacético, ácido málico, ácido tartárico, un ácido
10 tartárico esterificado o eterado en los grupos hidroxilo, ácido glutamínico y ácido asparagímico y los derivados de los dos ácido mencionados en último lugar con grupos amino protegidos. Además Ac^2 puede ser un resto divalente del ácido ortocarbónico o de un ácido ortocarboxílico, especialmente un resto di-
15 alcoxi inferior-metileno, tal como el resto dimetoximetileno o dietoximetileno, o bien un resto 1-alcoxi inferior-alquili- deno o α -alcoxi inferior-bencilideno, tal como, por ejemplo, el resto metoximetileno, 1-metoxi-etilideno, etoximetileno, 1-etoxietilideno, α -metoxibencilideno y α -etoxibencilideno.

20 Un grupo carboxilo esterificado es uno, donde el átomo de hidrógeno está sustituido por uno de los restos hidrocarburo arriba caracterizados, preferentemente un resto alquilo inferior o fenilalquilo inferior; como ejemplo de un grupo carboxilo esterificado es de mencionar especialmente el grupo
25 metoxi-, etoxi-, terc.butoxi- o benciloxi-carbonilo, así como también un grupo carboxilo lactonizado.

Un grupo amino primario es un grupo de fórmula $-NH_2$; un grupo acilamino correspondiente a este grupo tiene la fórmula $-NH-Ac$, donde Ac tiene el significado arriba caracterizado, y un grupo diacilamino correspondiente lleva dos
30

restos acilo monovalentes Ac, que pueden ser iguales o diferentes, o un resto acilo bivalente Ac^2 . Un grupo amino secundario lleva, en lugar de uno de los dos átomos de hidrógeno, un resto hidrocarburo monovalente, en el cual uno o varios átomos de carbono se pueden sustituir por heteroátomos, por ejemplo, uno de los restos arriba mencionados; un grupo acilamino derivado de éste lleva adicionalmente el resto acilo monovalente Ac arriba caracterizado. Un grupo amino terciario lleva dos de estos restos hidrocarburo monovalentes (inclusive los restos heterocíclicos análogos), que pueden ser iguales o diferentes. Cuando el grupo amino lleva dos sustituyentes iguales o de clase diferente (es decir, restos hidrocarburo y/o restos acilo), entonces éstos pueden estar enlazados entre sí por un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno, en caso dado sustituido, y formar junto con el átomo de nitrógeno del grupo amino un anillo heterocíclico nitrogenado. Como ejemplos de grupos amino y acilamino especialmente preferentes son de mencionar los siguientes: alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, tales como metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino, así como también pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y piperazino ó 4-metilpiperazino, fenilamino, difenilamino y bencilamino en caso dado sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o nitro; acilamino está especialmente por carbamoilamino, carbazoilamino, mono- y di-alquilo inferior-carbamoilamino, tal como mono-, y di-metilcarbamoilamino, ureidocarbamoilamino, guanidino-carbonilamino, alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o terc.butiloxicarbonilamino, halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, fenil-alcoxi inferior-carbonilamino, tal como 4-metoxi-benciloxicarbo-

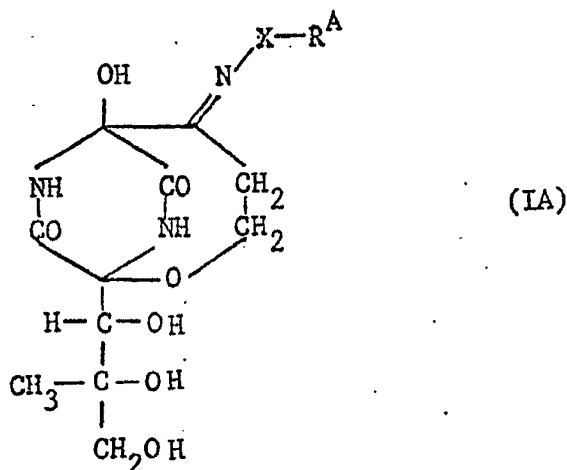
nilamino, alcanóilo inferior-amino, tal como formilamino, acetilamino o propionilamino, además por succinimido, glutarimido y ftalimido, o por 2-oxopirrolidino, 2-oxopiperidino y 2-oxoperhidroazepino, que se derivan de γ -butiro-, δ -valero- y ϵ -caprolactama, así como también por grupos bencenosulfonil-amino, en caso dado sustituidos por halógeno, tal como flúor, cloro y bromo, y/o alquilo inferior, alcoxi inferior y nitro, tales como bencenosulfonilamino, p-toluenosulfonilamino (tosil amino) y p-bromobencenosulfonilamino. La caracterización de arriba se refiere también a los grupos amino, que son componentes de otros grupos funcionales, tales como carbamoílo, carbazoílo, ureido, guanidino, hidrazino, semicarbazido, semicarbazono, o sulfamoílo.

Los compuestos de fórmula I, siempre que contengan grupos formadores de sal, se pueden presentar como sales, preferentemente como sales fisiológicamente compatibles. En caso de que en un compuesto de fórmula I se presente un grupo ácido, tal como carboxi o sulfo, se pueden formar sales con bases, es decir, en primer lugar las sales de metal o de amonio, tales como las sales de metal alcalino y de metal alcalino-térreo, por ejemplo, las sales de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio, o bien las sales amónicas con amoníaco o aminas orgánicas adecuadas. De entre éstas entran en consideración para la formación de sal especialmente las mono-, di- o poliaminas acíclicas, carbocíclicas y carbocíclico-acíclicas, primarias, secundarias y, especialmente, terciarias, así como las bases heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, di-(2-hidroxi-etil)-amina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres alifáticos básicos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-

etilaminoetilo, alquileo inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-
piperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, dicitclohexilamina
o bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, o
bien bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina
5 o quinolina. Los compuestos de fórmula I, que contienen en el
sustituyente un grupo básico, pueden formar sales de adición,
especialmente sales de adición de ácido, por ejemplo, con áci-
dos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico
o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos
10 orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoracético. Los
compuestos de fórmula I, donde como sustituyentes se presenta
tanto un grupo ácido como un grupo básico, se pueden presen-
tar también en forma de una sal interna, es decir, en forma
zwitteriónica. Como sales de adición de ácido se han de consi-
15 derar también las sales cuaternarias, que se forman, por ejem-
plo, por adición de un haluro de hidrocarburo a un grupo amino
terciario o el átomo de nitrógeno aromático de un anillo aro-
mático heterocíclico. Como ejemplos son de mencionar el metan-
sulfonato, el bromuro o el cloruro de un compuesto trialquilo
20 inferior-amónico, tal como trimetilamonio o bien piridinio,
pirimidinio, quinolinio o isoquinolinio.

Los nuevos compuestos de la presente invención mues-
tran valiosas propiedades farmacológicas, especialmente anti-
bióticas, por ejemplo, antibacteriales y/o se pueden emplear
25 como productos intermedios para la preparación de tales.

Son de destacar especialmente los compuestos de
fórmula



5 donde R^A significa hidrógeno, un resto alquilo inferior alk, en caso dado modificado, un resto fenilo Ph, en caso dado sustituido, o un resto acilo Ac^A y X significa un grupo de fórmula -NH-^o, preferentemente, -O-, así como las sales de estos compuestos, siempre que contengan grupos formadores de sal.

10 El resto alquilo inferior alk es especialmente uno de los restos de alquilo inferior insustituídos arriba mencionados, preferentemente un resto alquilo inferior recto, que también puede estar modificado, es decir, llevar uno o varios restos arilo y/o heterociclo, monocíclicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, como más abajo indicado, y/o estar sustituido por uno o varios grupos funcionales. Como grupos funcionales entran especialmente en consideración los grupos hidroxilo, alcoxi inferior, tal como metoxi y etoxi, alcanciloxi inferior, tal como formiloxi y acetoxi, grupos amino, en caso dado mono- o disustituídos por alquilo inferior, tal como metilamino, dimetilamino, dietilamino, y propilamino, grupos carboxilo, carbamoilo y alcoxi inferior-carbamoilo, tal como metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. Tales restos alk modificados son, por ejemplo, bencilo y restos de furfurilo, que también pueden estar sustituidos en la forma indicada más abajo, ade-

15

20

más restos carboxialquilo inferior, en caso dado esterificados, tales como restos carboximetilo, metoxicarbonilmetilo y etoxicarbonilmetilo, restos ω -amino- ω -carboxialquilo inferior, tales como 2-amino-2-carboxietilo, 2-metilamino-2-carboxietilo
5 ó 3-carboxipropilo, o bien sus análogos con grupo carboxilo esterificado, restos amonio-alquilo inferior, tal como restos 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-aminopropilo ó 4-amino-butilo, así como los restos hidroxialquilo inferior, que pueden estar esterificados por ácidos alcano inferior, tales como
10 el resto hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, acetoximetilo, 2-formiloxietilo y 2-acetoxietilo, y los restos de alcoxi inferior-alquilo inferior, tales como el resto metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo y 2-etoxietilo. Los restos arilo monocíclicos y los restos heterocíclicos, que también se presentan preferentemente en el resto acilo Ac^A caracterizado a continuación, son especialmente restos de fenilo,
15 furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, oxazolilo, imidazolilo y tetrazolilo, que pueden estar sustituidos por uno o varios átomos de halógeno, tal como flúor, cloro y bromo, nitro, alquilo inferior, tal como metilo, hidroxilo, alcoxi inferior,
20 tal como metoxi y etoxi, metilendioxi, amino, dialquilo inferior-amino, tal como dimetil- y dietilamino, alcanoilamino, tal como acetamino, y/o grupos carboxilo. En forma análoga pueden estar sustituidos los restos de fenilo designados con el
25 símbolo Ph.

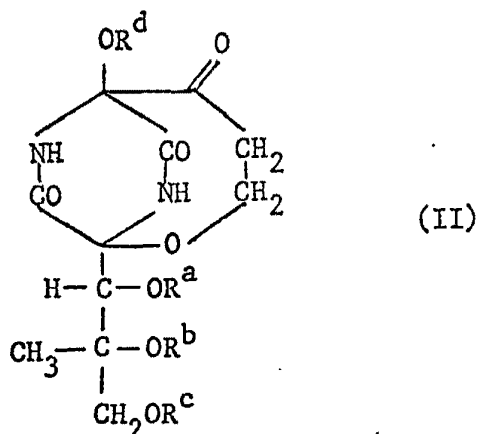
El resto acilo monovalente Ac^A es el resto de un ácido alcano inferior-sulfónico, por ejemplo, el resto metanosulfonilo o de un ácido bencenosulfónico, en caso dado sustituido como arriba indicado, por ejemplo, el resto bencenosulfonilo,
30 p-toluenosulfonilo (tosilo), p-bromobencenosulfonilo, y p-

nitrobenzenosulfonilo, además, el resto de un semiderivado del ácido carbónico o del ácido tiocarbónico, por ejemplo, el resto metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, terc.butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, pero también el resto carbamoilo y tiocarbamoilo, además, el resto de un ácido alcano inferior-carboxílico en caso dado modificado o de un ácido aril- o bien heterociclil-carboxílico monocíclico, en caso dado sustituido, así como el resto formilo. Los ácidos alcano inferior-carboxílicos, en caso dado modificados, corresponden a los restos alquilo inferior arriba caracterizados, en caso dado llevando restos arilo y/o heterociclilo, y/o sustituidos por grupos funcionales. Sustituyentes preferentes de estos restos son especialmente los grupos amino primarios, los grupos amino terciarios, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, así como piperidino, morfolino y N-metilpiperazino, así como las sales amonio derivadas de ellos, inclusive las sales cuaternarias y, además, también los grupos carboxilo, que se pueden presentar en forma libre, como sales o como ésteres de alquilo inferior, especialmente éster de metilo y éster de etilo. Como ejemplo de tales restos de ácido alcano inferior-carboxílico son de mencionar especialmente: acetilo, propionilo, butirilo, metoxalilo, glicilo, N,N-dimetilglicilo, α - y γ -glutamilo, fenilacetilo, furilacetilo, piridinio-acetilo (por ejemplo, como cloruro), y trimetilamonioacetilo (por ejemplo, como cloruro), así como succinamoilo. Los restos de arilo o bien ácido heterociclilcarboxílico monocíclicos, en caso dado sustituidos, corresponden a los restos arilo y heterociclilo arriba caracterizados. Como ejemplos de tales restos acilo son de mencionar especialmente los siguientes: benzoilo, p-nitrobenzoilo, p-metoxibenzoilo, p-clorobenzoilo, o-, m- y p-toluoilo, 2,4,6-

trimetilbenzoílo, furoílo, tenoílo, 2-piridincarbonilo, nicotinoílo, isonicotinoílo, así como 1- y 5-tetrazolcarbonilo.

Estos nuevos compuestos se caracterizan por sus valiosas propiedades farmacológicas, que se pueden demostrar tanto in vitro como en el ensayo con animales. Así poseen, por ejemplo, según los resultados in vitro, propiedades antibióticas, especialmente, antibacteriales, tal como, por ejemplo, contra enterobacterias (en concentraciones de unos 0,025 hasta unos 0,1 mg/cc) o contra *Proteus* sp. (en concentraciones desde unos 0,1 hasta unos 0,5 mg/cc). También en el ensayo con animales, tal como, por ejemplo, en el ratón en dosis de unos 16 hasta unos 100 mg/kg (subcutáneo) contra *Escherichia coli* y *Klebsiella*, y en dosis de unos 20 hasta unos 700 mg/kg (subcutáneo) contra *Proteus* sp., muestran estos compuestos unas propiedades antibacteriales. Es de destacar especialmente la 5-metoxiimino-5-norbiciclomicina, es decir, el compuesto de fórmula Ia, donde $-X-R^A$ significa el grupo metoxi, con el cual en el ratón en administración subcutánea se halló una dosis de eficacia media ED_{50} de aproximadamente 16 - 20 mg/kg tanto contra enterobacterias, por ejemplo, *Escherichia coli*, como también *Proteus* sp; la biciclomicina, por el contrario, no se muestra suficientemente eficaz contra *Proteus*. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, por ejemplo, en forma de preparados antibióticamente eficaces, para el tratamiento de las infecciones correspondientes, o como agentes de conservación o aditivos a los piensos. Se pueden emplear, además, también como productos intermedios para la preparación de tales compuestos de eficacia antibiótica.

Los compuestos de fórmula I se obtienen si un compuesto de 5-norbiciclomicin-5-ona de fórmula II



5 donde R^a , R^b , R^c y R^d tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula $R-X-NH_2$ (III), donde R y X tienen los significados arriba indicados, o con una sal del mismo, y, si se desea, en un compuesto obtenido uno o varios grupos protectores hidroxilo R^a , R^b , R^c y/o R^d se disocian, se introducen o se transforman en otros grupos protectores hidroxilo y, si se desea, dentro de la definición de los productos finales un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto, y/o, si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

15 Preferentemente se emplea como producto de partida de fórmula II la 5-norbiciclomycin-5-ona con grupos hidroxilo libres.

20 Productos de partida de fórmula III son hidroxilamina e hidroxilaminas O-sustituídas de fórmula $R-O-NH_2$ (IIIa), donde R tiene el significado arriba indicado y, especialmente, el significado indicado para el símbolo R^A , y las correspondientes sales de adición de ácido. Productos de partida de fórmula III son también la hidrazina o bien el hidrato de hidrazina, las hidrazinas 1,1-disustituídas y, en especial,

las hidrazinas monosustituídas, inclusive la semicarbazida y tiosemicarbazida, y las sales correspondientes. Estas se caracte-

terizan por la fórmula
$$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N-NH}_2 \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array}$$
 (IIIb), donde R y R' tienen

el significado arriba indicado, donde los dos restos, en caso de ser diferentes a hidrógeno, también pueden estar enlazados entre sí mediante un enlace C-C o un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno; preferentemente tiene, sin embargo, R uno de los significados indicados para el símbolo R^A, donde R' significa simultáneamente hidrógeno. Las sales de los compuestos de fórmula III son en primer lugar las sales de adición de ácido, especialmente con ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico o ácido sulfúrico.

La reacción de arriba se realiza en forma en sí conocida. Aquí se trabaja, al emplear sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula III en presencia de un reactivo básico. Medios básicos adecuados son las bases inorgánicas, tales como los carbonatos o hidrógenocarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, el hidrógenocarbonato sódico, o bases orgánicas, por ejemplo, bases orgánicas terciarias, tales como las correspondientes bases heterocíclicas, por ejemplo, piridina o quinolina, o aminas terciarias alifáticas, cicloalifáticas o aromáticas, por ejemplo, trialquilo inferior-aminas, tal como trietilamina, además las sales de metal alcalino o las sales de metal alcalinotérreo de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos de alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, ácido acético, tal como acetato sódico.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia

de un disolvente o diluyente adecuado, tal como de un alcohol, por ejemplo, alcanol inferior, tal como metanol o etanol, de un éter, tal como de un éter cíclico, por ejemplo, tetrahydrofurano o dioxano, o de un éter de un glicol, tal como de un alquilo inferior-éter de un glicol o poliglicol, por ejemplo, etilenglicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, o de un hidrocarburo halogenado, tal como de un alcano clorado, por ejemplo, cloruro metilénico, así como agua, o de una mezcla de disolventes o diluyentes, bajo enfriamiento o, preferentemente, bajo calentamiento, tal como a temperaturas de unos 20°C hasta unos 100°C, y, en caso dado, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

En el procedimiento de la presente invención, así como en las medidas adicionales, en caso dado, a realizar, se pueden, si es necesario, proteger pasajeramente en forma en sí conocida los grupos funcionales libres, que no participan en la reacción en los productos de partida o en los compuestos obtenibles según el presente procedimiento, por ejemplo, los grupos amino libres en el grupo R, por ejemplo, por acilación, tritilación o sililación, o especialmente los grupos hidroxilo en el armazón básico de biciclomicina, por ejemplo, por eteración o esterificación, preferentemente con los grupos protectores indicados bajo R¹, R² y R³ y, en cada caso, una vez efectuada la reacción liberar en forma en sí conocida, si se desea individualmente o en forma conjunta. Así se pueden liberar, por ejemplo, los grupos hidroxilo protegidos como tetrahidropiranyléter, por ejemplo, en la posición 1', 3' y/o 6 mediante hidrólisis convencional catalizada por ácido.

Los compuestos obtenidos de fórmula I se pueden

transformar en forma conocida en otros compuestos de fórmula I.

Así se puede, por ejemplo, en un compuesto de fórmula I, donde R y R' en la agrupación $-N(R')-R$ significan hidrógeno, y R^a , R^b y R^c son preferentemente distintos a hidrógeno, sustituir el grupo amino según métodos conocidos, en primer lugar acilar en forma conocida mediante tratamiento con ácidos, tales como ácidos carboxílicos, o derivados reactivos de los mismos, tales como anhídrido, haluros, por ejemplo, cloruros, y cetenos. También se puede, por ejemplo, en un compuesto de fórmula I, donde R en la agrupación $-O-R$ significa hidrógeno, sustituir el grupo hidroxilo libre según métodos conocidos, en primer lugar por alquilación. En especial se puede hacer reaccionar una oxima con grupo hidroxilo libre correspondiente con un diazoalcano, preferentemente diazometano en forma en sí conocida, evitándose preferentemente un exceso grande de reactivo y unos tiempos de reacción indebidamente largos.

Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden formar las sales de los compuestos de fórmula I con una agrupación ácida, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como hidróxidos, carbonatos e hidrógenocarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, además también las sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido α -etilcaprónico, o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, empleándose preferentemente cantidades estequiométricas o sólo un exceso pequeño del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula con agrupaciones básicas se obtienen en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un ácido o un reactivo intercambiador de aniones adecuado. Las sales internas de

los compuestos de fórmula I, que contengan un grupo amino formador de sal y un grupo carboxilo libre, se pueden formar, por ejemplo, por neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoelectrico, por ejemplo, con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones líquidos.

Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un medio básico adecuado.

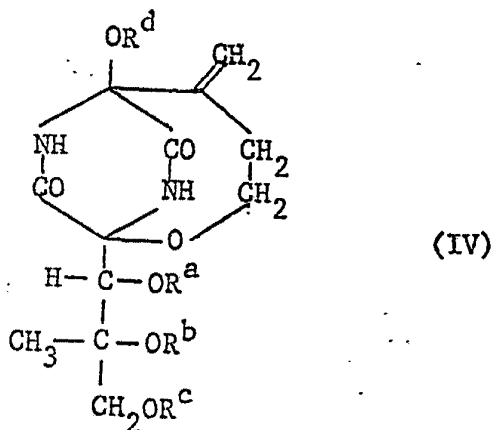
Las mezclas de estereoisómeros obtenidas se pueden separar según métodos conocidos en los distintos isómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía de absorción (cromatografía de columna o de capa delgada) u otros procedimientos de separación adecuados.

El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución, según las cuales se emplean como productos de partida los compuestos, que se obtienen como productos intermedios y con éstos se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además los productos de partida se pueden emplear en forma de derivados o ser formados durante la reacción.

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción, de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

Los productos de partida de fórmula II empleados según la presente invención también son nuevos y pertenecen asimismo al objeto de la presente invención. Estos se pueden ob-

tener según la presente invención, por ejemplo, disociando oxidativamente en un compuesto del tipo biciclomicina de fórmula



5 donde R^a, R^b, R^c y R^d tienen los significados arriba indicados, el grupo metileno y, si se desea, en un compuesto obtenido se introducen uno o varios grupos protectores hidroxilo R^a, R^b, R^c y/o R^d, o se transforman en otros grupos protectores hidroxilo.

10 La disociación oxidativa del grupo metileno se puede efectuar en forma conocida, por ejemplo, por oxidación con permanganato potásico o por hidroxilación, tal como con tetróxido de osmio y ulterior disociación del glicol, tal como con ácido periódico o sales de plomo (IV), presentándose los grupos hidroxilo del producto de partida preferentemente en forma protegida y retirándolos, en caso dado, ulteriormente.

15 Ventajosamente se disocia el grupo metileno por ozonización, entre otros, también, debido a que así no se atacan los grupos hidroxilo sin proteger.

20 La ozonización se puede realizar en forma conocida conduciendo, por ejemplo, una corriente de oxígeno ozonado a través de una solución del compuesto biciclomicina en un disolvente inerte con respecto al ozono hasta consumir la cantidad teórica de ozono y descomponiendo el ozónido primaria-

mente formado por vía térmica, hidrolítica, reductiva u oxidativa. Como disolvente para la ozonización son adecuados los alcanos inferiores polihalogenados, especialmente clorados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano y, en especial, los alcoholes inferiores, tales como metanol y etanol, los ácidos alcano inferior-carboxílicos, tales como ácido acético, ácido butírico y, ante todo, ácido propiónico, y sus ésteres con alcoholes inferiores, tales como acetato de etilo, así como mezclas de tales disolventes. Tienen preferencia los disolventes y mezclas de disolventes, que también a temperaturas bajas, tal como a menos de -20°C y, preferentemente, también menos de -50°C , se mantienen líquidos y mantienen una capacidad de solubilidad lo más buena posible para los productos de partida ozonizados. La ozonización se realiza a temperatura más baja, por ejemplo, entre unos $+10^{\circ}$ hasta -80°C , preferentemente entre unos -18° hasta unos -70° ; generalmente se trabaja con un reducido exceso de ozono, que se puede apreciar sencillamente por el teñido azul permanente en la mezcla de reacción. La descomposición del ozónido formado primariamente se efectúa en el presente caso preferentemente mediante adición de sulfuro dimetílico, después de lo cual la mezcla de reacción se deja subir a temperatura ambiente. La presencia de agua, por ejemplo, de la humedad o de agua de cristal no molesta en estas reacciones.

Preferentemente se emplea como producto de partida para la disociación ozonolítica del grupo metileno biciclomina libre de fórmula IV, donde R^{a} , R^{b} , R^{c} y R^{d} significan átomos de hidrógeno; sin embargo, también se pueden emplear con igual éxito los correspondientes derivados, por ejemplo, el 1',3',6-tri-tetrahidropiraniéter.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la

presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos, que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéu-
5 ticamente utilizables, que sean adecuados, preferentemente para la administración enteral o parenteral. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina, que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manita, sorbita, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo,
10 plo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maíz, de trigo, de arroz y de maranta, gelatina,
15 traganta, celulosa metilica, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes disgregadores, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes.
20 Alternativamente se emplean los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en forma de preparados inyectables, por ejemplo, por vía intravenosa, o de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, conteniendo éstas, por ejemplo,
25 preparados liofilizados, que llevan la sustancia activa sólo o junto con un excipiente, por ejemplo, manita. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o de emulsión, facilitadores de la
30 disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampo- nes. Los preparados farmacéuticos presentes, que, si se desea,

5 pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente acti-
vas se pueden preparar en forma conocida, por ejemplo, median-
te procedimientos de mezcla, granulación, grageación, disolución
o liofilización convencionales, y contienen desde aproximada-
mente un 0,1 % hasta 100 %, especialmente desde aproximadamen-
te un 1 % hasta un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de la
sustancia activa.

En especial, se preparan preparados farmacéuticos
como unidades de dosificación.

10 En la presente descripción y en los ejemplos se deri-
va como cuerpo básico, para mayor claridad, la nomenclatura
de los correspondientes compuestos de la biciclomicina [nombre
sistemático: 6-hidroxi-5-metilen-1-(1',2',3'-trihidroxi-2'-
metilpropil)-2-oxa-7,9-diazabicyclo[4,2,2]decan-8,10-diona]
15 o de 5-norbicyclomicin-5-ona, [nombre sistemático: 6-hidroxi-
1-(1',2',3'-trihidroxi-2'-metilpropil)-2-oxa-7,9-diazabicyclo-
[4,2,2]decan-5,8,10-triona].

20 En los ejemplos siguientes, que sirven para ilustrar
la invención, se indican las temperaturas en grados centígra-
dos.

Preparación de los productos de partida

25 A) En una solución de 8,0 g de monohidrato de biciclomicina
en 350 cc de metanol se introduce a -70° una corriente de oxí-
geno ozonado a una velocidad de unos 20 litros/hora. Después
de unos 45 minutos, cuando se presenta un teñido azul permanen-
te, se agregan 2,2 cc de sulfuro dimetílico y la mezcla de
reacción se deja subir lentamente a 0° . El producto cristali-
zado se separa por succión, la lejía madre se concentra aproxi-
madamente a un tercio y se deja reposar para cristalizar la
30 segunda parte de igual calidad. La 5-nor-bicyclomicin-5-ona

así obtenida presenta un p.f. 160 - 162^o, que, después de cristalizar en acetato de etilo-metanol, sube a 171 - 175^o.

5 B) Una solución de 11,5 g de biciclomicin-6,1',3'-tri-tetrahidropiranyléter en 200 cc de metanol se ozoniza análogo a como indicado bajo A) y se mezcla con sulfuro dimetílico. Después de calentar a temperatura ambiente se concentra la mezcla de reacción por evaporación y el residuo se disuelve en una cantidad mínima de éter. La solución se gotea sobre éter de petróleo y el precipitado amorfo blanco se separa por succión
10 y se seca en alto vacío. El 5-nor-biciclomicin-5-on-6,1',3'-tri-tetrahidropiranyléter obtenido funde inexactamente entre 65 - 75^o.

15 C) Bajo las condiciones de A) se ozonizan 3,00 g de biciclomicin-3'-benzoato en solución metanólica. El ozono en exceso se destruye con sulfuro dimetílico y la solución se concentra en vacío a la trompa de agua. El residuo, precipitado de metanol con acetato de etilo, da 5-nor-biciclomicin-5-on-3'-benzoato amorfo, p.f. 125 - 130^o.

Ejemplo 1

20 Una mezcla de 2,43 g de 5-nor-biciclomicin-5-ona en 160 cc de etanol y 0,75 cc de piridina se mezcla con 0,56 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y bajo agitación se calienta a 60^o, hasta que según el cromatograma de capa delgada después de una hora ya no haya ningún material de partida más. La mezcla
25 de reacción se concentra por evaporación y se cromatografía en 100 g de gel de sílice. El producto eluido con una mezcla 1:1 (v/v) de cloroformo-metanol se cristaliza en metanol; la ulterior cristalización de metanol/acetato de etilo da la 5-hidroxiimino-5-nor-biciclomicina, p.f. 185 - 8^o (descomposi-

ción); $[\alpha]_D = +19 \pm 1^\circ$ (c = 0,95; agua).

Ejemplo 2

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se agita una mezcla de 18,24 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona, 5,02 g de hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina, 5,0 cc de piridina y 1250 cc de etanol durante 30 minutos a 60° y se sigue elaborando. Mediante cromatografía en 300 g de gel de sílice se eluye con una mezcla 4:1 (v/v) de cloroformo-metanol el producto en bruto, que, por recristalización en metanol-acetato de etilo, da la 5-metoxiimino-5-nor-biciclomycin, p.f. 165 - 168°.

Ejemplo 3

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se agita una mezcla de 1,824 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona, 0,957 g de hidrocloreuro de O-bencilhidroxilamina, 0,5 cc de piridina y 120 cc de etanol durante una hora a 60°C y se sigue elaborando. Mediante cromatografía en 100 g de gel de sílice y elución con una mezcla 4:1 (v/v) de cloroformo-metanol se obtiene el producto en bruto, que, por recristalización en acetato de etilo, da la 5-benciloxiimino-5-nor-biciclomycin, p.f. 108 - 110°, $[\alpha]_D = +18 \pm 1^\circ$ (c = 1,1; dioxano).

Ejemplo 4

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se agita una mezcla de 0,608 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona, 0,283 g de hidrocloreuro de O-metoxicarbonilmethylhidroxilamina, 0,65 cc de piridina y 40 cc de etanol a 50° y un pH de 7 - 8 durante una hora y se sigue elaborando; por cromatografía en 30 g de gel sílice y elución con una mezcla 4 : 1 (v/v)

de cloroformo-metanol se obtiene el producto en bruto, que, por cristalización en acetato de etilo, da la 5-metoxicarbonylmetoxiimino-5-nor-biciclomocina, p.f. 150 - 155°.

Ejemplo 5

5 Una suspensión de 2,43 g de 5-nor-biciclomocin-5-ona y 1,16 g de hidrocloreuro de fenilhidrazina en 0,675 cc de piridina y 160 cc de etanol se agita a temperatura ambiente, hasta que resulte una solución clara y por cromatografía de
10 capa delgada no se pueda demostrar ya ningún material de partida más. La solución se concentra en vacío a la trompa de agua y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtiene la 5-nor-biciclomocin-5-on-fenilhidrazona, p.f. 160° (descomposición); $[\alpha]_D = + 76 \pm 1^\circ$ (c = 0,97 ; dioxano); $\lambda_{max} = 282$ y 302μ ($\epsilon = 16300$ ó bien 13.300).

15 Ejemplo 6

Una solución clara de 0,446 g de hidrocloreuro de semicarbazida en 80 cc de etanol se mezcla a 90° (temperatura del baño) con 0,33 cc de piridina y después con 1,21 g de
20 5-nor-biciclomocin-5-ona y se deja reposar durante una hora a esta temperatura del baño. El producto, que ya bajo calor comienza a precipitar en forma cristalina, cristaliza al enfriar totalmente. Se separa por succión y se lava con poco etanol. La 5-nor-biciclomocin-5-on-semicarbazona resultante
25 funde bajo descomposición a 195°; $[\alpha]_D = + 48^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,93; agua).

Ejemplo 7

Una mezcla de 5,7 g de 5-nor-biciclomocin-5-on-3'-benzoato y 0,855 g de hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina en

0,85 cc de piridina y 150 cc de etanol se agita a 60°, hasta que después de 3 1/2 horas por cromatografía de capa delgada, ya no se aprecie ningún producto de partida más. La solución se concentra por evaporación y el residuo se cromatografía en 5 100 g de gel de sílice. La elución con una mezcla 4 : 1 (v/v) de cloroformo-metanol da el 5-metoxiimino-5-nor-biciclomicin-3'-benzoato, que, para su purificación se disuelve en una solución de acetato de etilo y se precipita con éter. Después de secar en alto vacío funde el producto a 104 - 110°.

10 Ejemplo 8

Una mezcla de 4,0 g de 5-nor-biciclomicin-5-on-6,1', 3'-tri-tetrahidropiranyléter y 0,60 g de hidrocloreto de 0-metilhidroxilamina en 0,576 cc de piridina y 100 cc de etanol se agita a 60°, hasta que después de 2 1/2 horas por cromatografía de capa delgada no se puede apreciar ningún producto de partida más. La solución se concentra por evaporación y el residuo, compuesto de 5-metoxiimino-5-nor-biciclomicin-6,1', 3'-tri-tetrahidropiranyléter en bruto, se disuelve en 30 cc de metanol y se mezcla con 20 cc de ácido acético acuoso al 15 50 % (v/v). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentra en vacío a la trompa de agua. Por cromatografía del residuo en 100 g de gel de sílice y elución con una mezcla 4:1 (v/v) de cloroformo-metanol se obtiene un producto en bruto, que, después de recristalizar en metanol-acetato de etilo, funde a 165 - 168° y es idéntico a la 5-metoxi-20 imino-5-nor-biciclomicina del ejemplo 2.

25 Ejemplo 9

Una solución de 1,824 g de 5-nor-biciclomicin-5-ona en 120 cc de etanol se mezcla bajo reflujo con 1,125 g de 30 cloruro de piridinio-acetohidrazida (reactivo de Girard P),

la solución clara se calienta aún durante 30 minutos y se aparta. Después de reposar durante 2 horas a temperatura ambiente comienza a cristalizar el producto. Disolviendo y precipitando de metanol-éster acético, se obtiene el cloruro de la piridinio-acetilhidrazona de la 5-nor-biciclomycin-5-ona, p.f. 182 - 185°.

Ejemplo 10

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1 se agita una mezcla de 1,82 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona, 1,31 g de hemihidrocloruro de O-carboximetilhidroxilamina, 2 cc de piridina y 120 cc de etanol durante 90 minutos a 60° y se concentra por evaporación. El producto cristalizado se purifica por cromatografía en gel de sílice y elución con una mezcla 4:1 (v/v) de cloroformo-metanol. Después de recristalizar en metanol se obtiene la 5-carboximetoxiimino-5-nor-biciclomycinina, p.f. 160 - 163°; $[\alpha]_D = +28 \pm 10$ (c = 0,896; agua).

Ejemplo 11

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se agita una mezcla de 1,82 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona, 0,720 g de hidrocloruro de O-(2-hidroxietil)-hidroxilamina, 120 cc de etanol y 0,72 cc de piridina durante 2 1/4 horas a 50° y se concentra por evaporación. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice y elución con una mezcla 4:1 (v/v) de cloroformo-metanol. Mediante precipitación en metanol-acetato de etilo se obtiene la 5-(2-hidroxi-etoxiimino)-5-nor-biciclomycinina amorfa; p.f. 88 - 94°; $[\alpha]_D = +19 \pm 1$ (c = 0,644; dioxano).

Ejemplo 12

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1, se agita una mezcla de 1,82 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona, 1,15 g de dihidrocloruro de O-(2-dimetilaminoetil)-hidroxilamina, 120 cc de etanol y 2,5 cc de piridina durante 2 1/4 horas a 50°. Después de enfriar se separa el producto en forma cristalina. Disolviendo y precipitando en etanol se obtiene el hidrocioruro de la 5-(2-dimetilamino-etoxiimino)-5-nor-biciclomycin-5-ona; p.f. 210° (descomposición); $[\alpha]_D = + 12 \pm 1^\circ$ (c = 1,160; agua).

Ejemplo 13

Una mezcla de 1,82 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona, 0,921 g de dimetilaminoacetohidrazida (reactivo Girard D), 120 cc de etanol y 1 cc de piridina se calienta bajo agitación al reflujo. Después de 20 minutos comienza a separarse un producto cristalino. Después de enfriar se separan los cristales por succión y se recrystalizan en metanol-acetato de etilo. Se obtiene la dimetilamino-acetohidrazida de la 5-nor-biciclomycin-5-ona; p.f. 188° (descomposición); $[\alpha]_D = + 31 \pm 1^\circ$ (c = 1,00; agua).

Ejemplo 14

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1, se calienta una mezcla de 1,82 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona, 1,11 g de tosilhidrazida (hidrazida del ácido p-toluenosulfónico) y 100 cc de etanol durante 4 horas a 50° y a continuación se concentra por evaporación. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice y elución con una mezcla 4:1 (v/v) de cloroformo-metanol. Disolviendo y precipitando de metanol se obtiene la 5-nor-biciclomycin-5-on-tosilhidrazo-

na, p.f. 185 - 186° (descomposición); $[\alpha]_D = + 33 \pm 1^\circ$
(c = 1,001; agua).

Ejemplo 15

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1,
5 se calienta una mezcla de 1,82 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona,
1,1 g de isonicotino-hidrazida (4-piridincarbonhidrazida) y 60
cc de etanol durante 4 horas a 50° y a continuación se concen-
tra. El producto se purifica por cromatografía en gel de síli-
ce y elución con una mezcla 2:1 (v/v) de cloroformo-metanol.
10 Se obtiene la 4-piridincarbonhidrazona de la 5-nor-biciclomycin-5-ona; p.f. 161-165° (descomposición); $[\alpha]_D = + 19 \pm 1^\circ$
(c = 0,889; agua).

Ejemplo 16

Una solución de 2,73 g de 5-nor-biciclomycin-5-ona
15 y 1,04 g de carbazinato de etilo ($H_2N.NH.CO.OCC_2H_5$) en 60 cc
de dioxano se mezcla con 0,15 cc de ácido acético y se agita
durante 7 horas a 60°. La mezcla de reacción se concentra en
vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con una
mezcla 4:1 (v/v) de cloroformo-metanol. Se obtiene la etoxi-
20 carbonhidrazona de la 5-nor-biciclomycin-5-ona amorfa; p.f.
140 - 143°; $[\alpha]_D = + 34 \pm 1^\circ$ (c = 1,017; agua).

Ejemplo 17

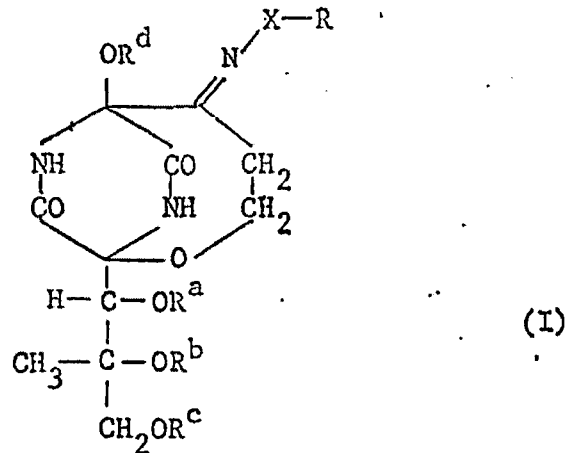
En una solución enfriada a -15° y fuertemente agita-
da de 2,0 g de 5-metoxiimino-5-nor-biciclomycin en 30 cc
25 de piridina se gotea en el transcurso de 20 minutos una mez-
cla de 2 cc de cloroformato de isobutilo y 20 cc de tetrahi-
drofurano. A continuación se agita la mezcla aún durante 1/2
hora a -10°, después se separa por filtración el hidrocloreuro

de piridina precipitado y se evapora en alto vacío. El residuo de evaporación da en la cromatografía en gel de sílice con cloroformo/metanol 19:1 2 componentes: el 5-metoxiimino-5-nor-biciclomicin-1',3'-O-dicarbonato de eluición más rápida
5 y la 3'-O-isobutiloxycarbonil-5-metoxiimino-5-nor-biciclomicina amorfa, de eluición más lenta; $[\alpha]_D = + 39^\circ \pm 1$ (c = 0,725; sulfóxido dimetílico).

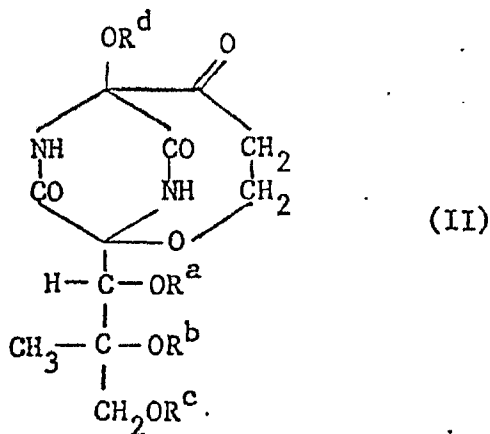
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
10 constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 2-oxa-7,9-diazabicyclo[4,2,2]decano de fórmula



5 donde R^a , R^b , R^c y R^d , cada uno, significan hidrógeno, o un grupo protector hidroxilo R^1 , o dos de los símbolos R^a , R^b y R^c , juntos, representan un grupo protector hidroxilo bivalente R^2 , o estos tres símbolos juntos representan un grupo protector hidroxilo trivalente R^3 , R significa un resto hidrocarburo
10 monovalente, insustituído o sustituido, donde uno, dos ó varios átomos de carbono pueden estar sustituidos por heteroátomos, un resto acilo Ac o hidrógeno, y X significa un grupo bivalente de fórmula -O- ó -N(R')-, donde R' tiene uno de los significados indicados para R, donde R y R', en caso de que ambos
15 tengan un significado distinto a hidrógeno, también pueden estar enlazados entre sí por un enlace C-C o un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno, y las sales de estos compuestos, siempre que contengan grupos formadores de sal, caracterizado porque un compuesto de fórmula



donde R^a , R^b , R^c y R^d tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula $R-X-NH_2$ (III), donde R y X tienen los significados arriba indicados, o con una sal del mismo, y, si se desea, en un compuesto obtenido uno o varios grupos protectores hidroxilo R^a , R^b , R^c y/o R^d se disocian, se introducen o se transforman en otros grupos protectores hidroxilo y, si se desea, dentro de la definición de los productos finales un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto, y/o, si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transformará en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

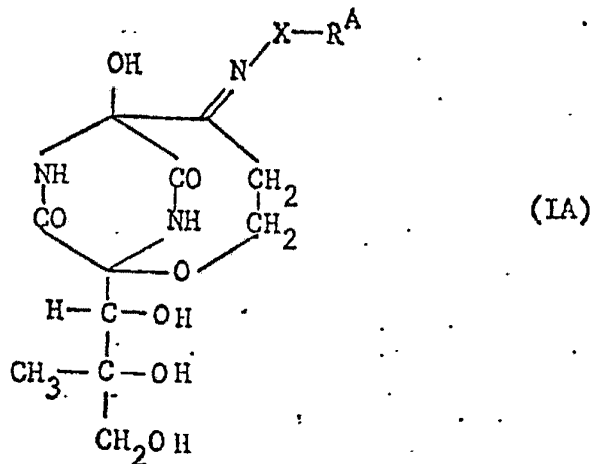
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde X significa el grupo -O- y los demás símbolos tienen los significados indicados.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde R^b significa hidrógeno, y R^a , R^c y R^d , en cada caso, significan un grupo 2-tetrahidropiraniilo y los demás símbolos tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

103

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde R^a , R^b y R^d significan hidrógeno y R^c significa hidrógeno o el resto acilo Ac^1 , y los demás símbolos tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula



donde R^A significa hidrógeno, un resto alquilo inferior alk, en caso dado modificado, un resto fenilo Ph en caso dado sustituido o un resto acilo Ac^A y X significa un grupo de fórmula -O- ó -NH-, así como las sales de estos compuestos, siempre que contengan grupos formadores de sal.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula IA indicada en la reivindicación 5, donde X significa el grupo -O-, y R^A significa un resto alquilo inferior, que también puede llevar uno o varios restos arilo y/o heterociclilo monocíclicos, en caso dado sustituidos y/o sustituido por grupos hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, grupos amino insustituidos o mono- o disustituidos por alquilo inferior, grupos carboxilo, carbamilo y alcoxi inferior-carbonilo.

129

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula IA indicada en la reivindicación 5, donde X significa la agrupación -NH- y R^A significa un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior, fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, nitro, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, metilendioxi, amino, dialquilo inferior-amino, alcanoilamino y/o carboxilo, o el resto acilo Ac^A.

10 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto seleccionado de uno de los grupos de los siguientes compuestos: 5-benciloxiimino-5-nor-biciclomicina; 5-carboximetoxiimino-5-nor-biciclomicin-6,1',3'-tritetrahidropiranyl-éter, 5-nor-biciclomicin-5-on-fenilhidrazona, 5-nor-biciclomicin-5-on-semicarbazona y cloruro de 5-nor-biciclomicin-5-on-piridinio-acetilhidrazona.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 5-hidroxiimino-5-nor-biciclomicina.

20 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 5-metoxiimino-5-norbiciclomicina.

25 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 5-metoxycarbonilmetoxiimino-5-nor-biciclomicina.

30 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 5-metoxiimino-5-nor-biciclomicin-3'-benzoato.

13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de las reivindicaciones 1 - 7, siempre que contengan grupos formadores de sal,

kg

