

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

20 NOV. 1978

ES

11

NUMERO

469.804

A1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

12-5-78



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que aparecen en la presente declaración y según el contenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77362	17 de Mayo de 1977	Luxemburgo

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 499/04, 499/10; A61K 31/43	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE 6-AMINO-PENAM

71 SOLICITANTE (ES)
CIBA-GEIGY AG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza, Klybeckstrasse 141

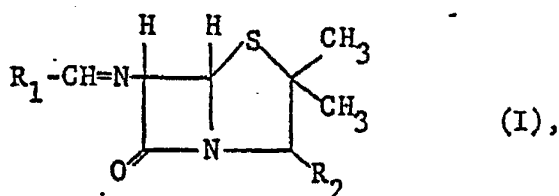
72 INVENTOR (ES)
Dr. Karl Schaffner Dr. Riccardo Scartazzini

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Gomez-Acebo

La invención se refiere a nuevos compuestos 6-amino-penam, terapéuticamente valiosos, a procedimientos para su obtención y a preparados farmacéuticos que contienen nuevos compuestos, así como a utilización.

5 Los nuevos compuestos 6-amino-penam son aquellos de fórmula



10 donde R_1 significa un resto azaoligocicloalquilo enlazado a través del átomo de nitrógeno del anillo y conteniendo como mínimo un átomo de puente endo y, en total, 7 hasta 12 átomos de anillo, que en caso dado contiene un enlace doble y/ó, en caso dado, como ulterior heteroátomo de anillo un átomo de oxígeno ó un átomo de nitrógeno, en caso dado enlazador del resto X_1 donde X_1 significa hidrógeno ó alquilo inferior, y/ó, en caso dado un hidroxilo, en caso dado esterificado ó heterado, enlazado a un átomo de carbono del anillo, y

15 donde R_2 significa un carboxilo en caso dado esterificado por un grupo fisiológicamente dissociable y las sales de tales compuestos.

20 El resto R_1 es, especialmente el aza-bi- y aza-tri-cicloalquilo correspondiente con un total de 8 a 11 átomos de carbono.

Restos de ésta clase son, especialmente el azabicycloalquilo ó azabicycloalqueno correspondiente, tal como el correspondiente azabicyclooctilo, por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo (por ejemplo, un resto nortropano enlazado en la posición 8)

25 y 2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ilo, ó el correspondiente azabicyclononilo,

especialmente 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo y 9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilo (por ejemplo, un resto granatanino enlazado en la posición 9); el correspondiente oxazabicycloalquilo ó diazabicycloalquilo, tal como el correspondiente oxaza- ó diazabicyclononilo, especialmente el 3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilo (por ejemplo, un resto bispidino enlazado en la posición 3); el correspondiente azatricicloalquilo, tal como azatriciclodécilo, especialmente 2-azatriciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-ilo, 4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo ó 3-azatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo, ó el azatriciclundécilo, especialmente el 4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-ilo ó 8-azatriciclo[4.3.2.0^{1,6}]undec-8-ilo; el correspondiente azatricicloalqueno, tal como azatriciclodéceno, especialmente 4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-ilo, así como el azatriciclundéceno, especialmente 4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-en-4-ilo ó 8-azatriciclo[4.3.2.0^{1,6}]undec-3-en-8-ilo; el correspondiente oxazatricicloalquilo, tal como el oxazatriciclodécilo, especialmente el 10-oxa-3-azatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo ó 10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo y el correspondiente diazatricicloalquilo, por ejemplo, el 3,10-diaza-triciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo.

La denominación de los compuestos anteriores se efectuó conforme a la nomenclatura actualmente vigente fijada por la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) que se comenta, por ejemplo, en D. Hellwinkel ("Die systematische Nomenklatur der organischen Chemie", Springer-Verlag, Berlin 1974, páginas 23 - 28).

Como restos R_1 especialmente preferentes sean mencionados los restos enlazados a través de un átomo de nitrógeno de anillo derivados de nortropano, granatanina, bispidina, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.2]nonano, en caso dado sustituidos, así como especialmente los restos derivados de un azatricicloalcano,

tal como de 7-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undecano, y los restos derivados de un azatricicloalqueno, tal como el 7-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-eno.

5 Un átomo de nitrógeno de anillo adicional, en caso dado existente, está enlazado bien en todas las tres valencias en el sistema de anillo, pudiendo presentarse como átomo de cabeza de puente, ó participar en un enlace doble de anillo, ó se liga con su tercera valencia a un resto X_1 externo al anillo, que puede significar hidrógeno ó alquilo inferior.

10 En lo anterior y a continuación contienen los restos designados con "inferiores" 1 hasta 8, preferentemente 1 hasta 4 átomos de carbono.

15 Alquilo inferior es, por ejemplo, en primer lugar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, además, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo ó n-octilo.

El resto X_1 significa preferentemente metilo.

20 El resto azaoligocicloalquilo R_1 puede estar sustituido por un hidroxilo enlazado en un átomo de carbono de anillo arbitrario, en caso dado esterificado ó eterado, teniendo preferencia los átomos de carbono de anillo que no representan ningún átomo de cabeza de puente, especialmente aquellos que se separan por 1 - 3 átomos de anillo del átomo del aza-nitrógeno, que enlaza el resto R_1 al resto peniciliminometileno; por ejemplo, el hidroxilo, en caso
25 dado esterificado ó eterado, se encuentra en el 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, preferentemente en la posición 3, en el 3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, preferentemente en la posición 9 y en el 9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilo preferentemente en la posición 3 ó bien 7.

30 Un hidroxilo esterificado es aciloxi ó hidroxil esterificado con un hidrácido halogenado, esto es, halógeno.

Halógeno es, en primer lugar, cloro ó bromo, además yodo ó fluor.

5 Acilo es un resto monovalente de un ácido carboxílico, de un semiderivado de ácido carbónico ó de un ácido sulfónico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, especialmente el resto acilo monovalente de un ácido carboxílico alifático, en caso dado sustituido de un ácido carboxílico aromático-alifático, aromático, heterocíclico-aromático ó heterocíclico, en caso dado sustituido, así como el resto acilo monovalente de un semiderivado del ácido 10 carbónico ó de un ácido sulfónico alifático ó aromático sustituido.

Acidos carboxílico alifáticos, en caso dado sustituidos, son los ácidos alcano inferior-carboxílicos, en caso dado sustituidos por carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo sustituido por alquilo inferior y/ó por amino básico, en 15 caso dado sustituido. Amino básico, en caso dado sustituido, es, en primer lugar, amino, mono- ó dialquilo inferior-amino ó amino cíclicamente disustituido por alquileo inferior ó por alquileo inferior interrumpido por uno de los grupos O, NH ó N-alquilo inferior. Aquí contiene el alquileo inferior hasta 6, preferentemente 20 4 - 5 átomos de carbono y es, por ejemplo, tetrametileno, pentametileno ó hexametileno, mientras el alquileo inferior interrumpido por un grupo hetérico es especialmente oxa-alquileo inferior, por ejemplo, 3-oxa-pentametileno y aza-alquileo inferior, por ejemplo, 3-azapentametileno ó 3-metil-3-aza-pentametileno.

25 Los ácidos carboxílicos aromático-alifáticos, en caso dado sustituidos, son, especialmente, los ácidos fenilalcano inferior-carboxílicos, en caso dado sustituidos en el resto fenilo, por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior ó, especialmente, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo ó carbamoilo ó en la cadena lateral de alcano inferior en caso dado sustituidos por amino ó hidroxí. 30

Acidos carboxílicos aromáticos, en caso dado sustituidos, son especialmente los ácidos benzóicos en caso dado sustituidos en el resto fenilo como los ácidos carboxílicos aromático-alifáticos anteriores. Acidos carboxílicos heterocíclico-alifáticos, en caso dado sustituidos, son especialmente los correspondientes α -aminoácidos.

Los ácidos carboxílicos heterocíclicos, en caso dado sustituidos, se derivan especialmente de los hexágonos mono-, di- ó triazacíclicos, en caso dado una ó dos veces sustituidos por hidroxilo, tales como piridina, pirimidina, pirazina, piridazina ó triazina, además de tiofeno ó furano.

El resto acilo monovalente de un semiderivado de ácido carbónico es, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, tal como sustituido 1 a 3 veces por halógeno, especialmente cloro, así como carbamilo en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior.

Los ácidos sulfónicos alifáticos, en caso dado sustituidos, son especialmente los correspondientes ácidos alcano inferior-sulfónicos, así como los ácidos alcano inferior-sulfónicos derivados de ellos, en caso dado sustituidos por amino ó amino básico sustituido como arriba definido, tal como ácido metanosulfónico ó taurina. Los ácidos sulfónicos aromáticos son los ácidos benceno- ó naftaleno-sulfónicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, el ácido bencenosulfónico, tolueno- tal como o- ó p-tolueno-sulfónico ó naftaleno-, tal como α - ó β -naftaleno-sulfónico.

Ejemplos de grupos hidroxilo esterificados son halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, alcanoiloxi inferior, por ejemplo, formiloxi, acetoxi ó pivaloiloxi, así como alcanoiloxi inferior sustituido, tal como por carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, dimetilamino, alcanoiloxi sustituido, por

ejemplo, carboxiacetoxi, metoxicarbonilacetoxi, dimetilaminoacetoxi, además, los restos acaniloxi inferior sustituidos, derivados de los aminoácidos naturales así como sus D- y DL- estereoisómeros, por ejemplo, gliciloxi, alaniloxi ó β -alaniloxi, además, fenil-alcanoiloxi inferior, en caso dado sustituido por amino ó hidroxilo, por ejemplo, fenilacetoxi, fenilgliciloxi ó mandeloiloxi, benzoiloxi en caso dado sustituido por carboxilo, por ejemplo, benzoiloxi, o- ó p-carboxibenciloxi, piridin-, pirimidin- ó piridazin-carboniloxi, en caso dado una ó dos veces sustituidos por hidroxilo, por ejemplo, piridilcarboniloxi, tal como nicotinoiloxi, 2,6-dihidroxi-4-pirimidilcarboniloxi, 2,4-dihidroxi-5-pirimidilcarboniloxi, 3-hidroxi-6-piridazinilcarboniloxi, pudiendo presentarse los restos sustituidos hidroxilo, mencionados en último lugar, también en una de sus formas hidroxilo-ó oxo tautómeras, alcoxi inferior-carboniloxi, en caso dado una a tres veces sustituido por cloro, por ejemplo, metoxicarboniloxi ó tricloroetoxicarboniloxi, carbamoiloxi, en caso dado mono- ó di-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, carbamoiloxi ó N,N-dimetilcarbamoiloxi, alcano inferior-sulfoniloxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, metanosulfoniloxi y sulfoniloxi aromático, por ejemplo, bencenosulfoniloxi, ó- ó bien p-toluenosulfoniloxi ó α - ó bien β -naftalensulfoniloxi.

Un grupo hidroxilo eterado es alcoxi inferior, en caso dado sustituido, tal como metoxi ó etoxi, en caso dado sustituido ó fenoxi. El alcoxi inferior está sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, por halógeno, por carboxilo, por los restos amino básicos en caso dado sustituidos arriba definidos así como por hasta tres restos fenilo ó anisilo.

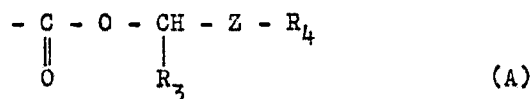
Ejemplos de grupos hidroxilo eterados son metoxi, etoxi, benciloxi, benzhidriloxi, tritiloxi, así como carboxi-alcoxi inferior, tal como 2-carboximetoxi ó 2-carboxipropoxi, ó alcoxi in-

inferior sustituido por uno de los grupos amino básicos arriba definidos, tal como 2-aminoetoxi, 2-aminoisopropoxi, dimetilaminoetoxi, 2-piperidinoetoxi, 2-morfolinoisopropoxi ó 2-(4-metilpiperazino)-etoxi.

5 El resto R_2 puede ser carboxilo ó un carboxilo esterificado por un grupo fisiológicamente dissociable.

Un grupo carboxilo esterificado por un grupo fisiológicamente dissociable puede ser un grupo carboxilo esterificado arbitrario, en sí conocido, fisiológicamente dissociable y fisiológicamente compatible y es, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo
10 sustituido por amino, dialquilo inferior-amino ó acilamino, por ejemplo, β -aminoetoxicarbonilo, β -dimetilaminoetoxicarbonilo, β -acetamidoetoxicarbonilo ó β -carbamoiletoxicarbonilo, preferentemente sin embargo un grupo de fórmula general

15

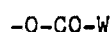


donde R_3 significa hidrógeno ó un resto alquilo inferior con 1 - 3 átomos de carbono, espevialmente hidrógeno y metilo, R_4 significa el resto acilo de un ácido carboxílico, en caso dado sustituido, tal como de un ácido mono-, di- ó policarboxílico correspondiente, de un
20 semiderivado de ácido carbónico ó de un ácido sulfónico alifático ó aromático con hasta 18 átomos de carbono, así como alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, amino ó dialquilo inferior-amino, tal como dimetilamino, cicloalquilo con 3 - 7 átomos de carbono, fenilo en caso dado sustituido por cloro,
25 hidroxilo ó metoxi ó fenil-alquilo inferior correspondientemente sustituido, tal como el correspondiente bencilo ó α -feniletilo ó heterociclilo de 5 ó 6 miembros, en caso dado hidrogenado y en caso dado

benzo-condensado, con 1 - 2 átomos de oxígeno, de azufre ó de nitrógeno de anillo en posición adyacente al átomo de carbono enlazante, Z significa un grupo éter, tioéter, sulfinilo, sulfonilo, imino, alquilo inferior-imino, acilimino ó un grupo de fórmula



donde



significa el resto de un compuesto carboxilo antibiótica-ó antibacterially eficaz enlazado a través del grupo carboxilo, especialmente el resto de un antibiótico correspondiente de la serie penam ó cefem, por ejemplo, el resto correspondiente de un compuesto de fórmula I, ó el resto de la amoxicilina ó ampicilina, donde la agrupación

10



15 es componente de un sistema de anillo heterocíclico.

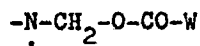
Ejemplos de tales grupos carboxilo de fórmula (A) esterificados de disociación especialmente fácil y fisiológicamente compatible se conocen por numerosas patentes.

Grupos (A) preferentes son, por ejemplo, aquellos donde R_3 significa hidrógeno ó metilo, Z significa oxígeno ó azufre y R_4 significa el resto acilo en caso dado sustituido de un ácido monocarboxílico, por ejemplo, alcancilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, alquiltio inferior, tal como metiltio, amino ó dialquilo

20

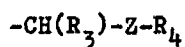
inferior-amino, tal como dimetilamino, por ejemplo, acetilo, pivaloilo, glicilo, L-valilo, L-leucilo, L-serilo, metoxiacetilo, ó metiltioacetilo, ciclopropilcarbonilo, benzoilo, clorobenzoilo, p-(N,N-diisopropilaminosulfonil)-benzoilo, tienilcarbonilo, furilcarbonilo, acrililo, el resto de un semiderivado del ácido carbónico, tal como de un semiéster ó semiamida del ácido carbónico, por ejemplo, carbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, alcoxi inferior-carbamoilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, alquiltio inferior-carbonilo, tal como etiltiocarbonilo, ó el resto acilo -CO-W de un compuesto carboxilo de eficacia antibiótica ó antibacterial, por ejemplo, de un correspondiente compuesto penam ó cefem, tal como uno de los mencionados en la publicación alemana DOS 2 713 683, las patentes belgas 781 659 y 853 607, así como en la patente francesa 2 290 443, ó donde R₄ significa alquilo inferior, en caso dado sustituido como arriba indicado, tal como el correspondiente metilo ó etilo, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, β-hidroxi etilo, β-amino etilo ó β-dimetilamino etilo.

Otro grupo preferente de grupos carboxilo (A) esterificados facilmente dissociables bajo condiciones fisiológicas son aquellos en los cuales R₃ significa hidrógeno ó metilo, Z significa imino, alquilo inferior-imino ó el grupo



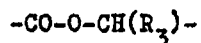
con los significados arriba indicados y R₄ significa el resto de un semiéster ó tioéster de ácido carbónico, por ejemplo, uno de los arriba mencionados, ó un resto alcanilo, en caso dado sustituido como arriba indicado, por ejemplo, el acetilo correspondiente. Tales grupos se conocen, por ejemplo, por las patentes británicas 1 454 726 y 1 458 234.

Otro grupo (A) preferente es aquel donde la agrupación



5 es componente de un sistema de anillo heterocíclico que junto con el grupo oxicarbonilo forma un grupo (A), por ejemplo, 5-oxo-dihidro-2-furfuriloxicarbonilo, 5-oxo-tetrahidro-2-furfuriloxicarbonilo, ftalidiloxicarbonilo ó 5,6-dimetoxiftalidiloxicarbonilo.

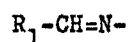
10 La agrupación $-\text{Z}-\text{R}_4$ puede ser asimismo componente de un sistema de anillo heterocíclico y es entonces, por ejemplo, un grupo diacilimino, tal como un grupo succinilimino, sacarimido ó ftalimido, que con el resto



forma un grupo (A), por ejemplo, el grupo succiniliminometoxicarbonilo, sacarimidometoxicarbonilo ó ftalimidometoxicarbonilo.

15 Otro grupo (A) preferente es aquel donde R_3 significa hidrógeno ó metilo, Z significa sulfinilo ó sulfonilo y R_4 tiene uno de los significados arriba indicados y es, especialmente, alquilo inferior, en caso dado sustituido como arriba indicado, especialmente el correspondiente metilo ó etilo. Tales restos (A)
20 se describen, por ejemplo, en las patentes belgas 788 720, 827 858 y 831 941.

Los compuestos de fórmula I pueden contener, además del grupo amidino básico



y un grupo carboxilo libre R_2 , ulteriores restos formadores de sal, es decir, básicos y/ó ácidos, donde el grupo R_1 contiene el grupo hidroxilo esterificado ó eterado, en caso dado sustituido, y según el cual en la molécula total se forman en cada caso preferentemente con ácidos ó bases sales neutras, de caracter básico ó ácido, internas, zwitteriónicas y/ó sales externas.

Los compuestos de fórmula I con grupos ácidos y básicos se presentan, bajo ausencia de aniones ó cationes formadores de sal externos, en forma de sales internas, es decir, en forma zwitteriónica. Los compuestos de fórmula I que poseen principalmente caracter básico, por ejemplo, aquellas donde R_2 significa un carboxilo esterificado por un grupo fisiológicamente disociable pueden formar sales de adición de ácido estables, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico ó con ácidos carboxílicos ó sulfónicos orgánicos adecuados, tales como con ácidos mono-, di- ó tri-carboxílicos alifáticos, por ejemplo, ácido acético, ácido malólico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido cítrico, ácido 4-(N,N-dipropilsulfamoil)-benzónico (probenecida), con ácido p-toluenosulfónico, ácido α - ó β -naftalensulfónico ó ácido naftalen-disulfónico, especialmente ácido naftalen-1,5-di-sulfónico ó con intercambiadores de cationes. Los compuestos de fórmula I, que tienen principalmente caracter ácido pueden formar con bases sales estables. Sales preferentes de ésta clase son, especialmente las sales no tóxicas, farmacéuticamente utilizables, tales como las sales de metal alcalino ó las sales de metal alcalino-terreo, por ejemplo, las sales del sodio, potasio, magnesio ó calcio, además, las sales amónicas con amoniaco ó aminas orgánicas adecuadas, entrando en primer lugar en consideración las mono-, di- ó poliaminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias ó terciarias, así

como las bases heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina ó tris-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres alifáticos básicos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato-(2-dietilaminoetilo), las alquilenc inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, las cicloalquilaminas, por ejemplo, dicitclohexilamina ó las bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además, las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina ó quinolina, así como las sales inter-
10 ciambiadoras de aniones.

Los nuevos compuestos se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros, por ejemplo, como racematos, ó como isómeros puros, por ejemplo, como antípodos ópticamente activos, ó como compuestos sin ó anti.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales muestran valiosos efectos farmacológicos, especialmente un efecto antimicrobial especialmente destacado, especialmente antibacterial. Por ejemplo, son activos contra los microorganismos tales como contra bacterias gram-positivas, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* en concentraciones inhibidoras mínimas (MHK) in vitro a partir de unos
20 0,0125 mg/cc, ante todo sin embargo contra las gram-negativas, especialmente las entero-bacterias, tales como las mencionadas a continuación, en un margen de dosificación de unos 0,0002 hasta unos 0,05 mg/cc.

25 Por ejemplo son activas in vitro contra los siguientes microorganismos gram-negativos a partir de los valores MHK indicados a continuación: *Klebsiella pneumoniae* (0,0008 mg/cc), *Salmonella tymphimurium* (0,0004 mg/cc), Clases *Neisseria*, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* (0,0002 mg/cc), *Neisseria meningitidis*
30 (0,0004 mg/cc), clases *Aerobacter*, por ejemplo, *Aerobacter cloacae*

(0,0008 mg/cc) y especialmente contra las cepas patógenas de *Escherichia coli* (0,0004 mg/cc). También in vivo son activas, por ejemplo, en los ratones infectados con *E. coli* en un margen de dosificación de unos 10 hasta unos 70 mg/kg (subcutáneo) ó bien desde unos 20 hasta unos 150 mg/kg (per os).

Otra propiedad excelente de los nuevos compuestos es el excelente efecto demostrable en el ratón in vivo contra los virus de Influenza, especialmente aquellos del tipo A, por ejemplo, contra las cepas Victoria 3/75 y Hongkong 1/68 en un margen de concentración a partir de 1 mg/kg, especialmente en el margen de 10 mg/kg hasta 250 mg/kg (per os) ó bien en una inhalación de 30 minutos de duración de un aerosol al 1 %, correspondiente a 0,5 mg/ratón (per inhalationem).

Los compuestos de la presente invención se destacan, además porque en mezclas con sustancias antimicrobiales conocidas, tales como antibacteriales, antimicóticas ó antivirales, por ejemplo, con antibióticos conocidos, especialmente antibióticos de β -lactama, tales como aquellos de la serie penam ó cefem, así como con aminoglicósidos ú otras sustancias antibacteriales, por ejemplo, las mencionadas a continuación, en un margen de dosificación de aproximadamente 0,1 - 500 mg/kg p.o. ó 0,1 - 500 mg/kg parenteral, por ejemplo, i.v., i.p., s.c. ó i.m. de un compuesto de fórmula I y en una proporción de mezcla de 1:29 hasta 29:1, preferentemente en proporción de mezcla 1:5 hasta 5:1, muestran una eficacia complementaria en el espectro de eficacia antimicrobial y en caso dado sinérgica.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, especialmente el ácido 6β -[4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico y el 6β -[4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilanato de pivaloiloximetilo se

pueden mezclar y administrar conjuntamente con un antibiótico de β -
 lactama, tal como una de las penicilinas amoxicilina, ampicilina,
 azlocilina, becampicilina, mezlocilina, penicilina G, penicilina V,
 piperacilina, pivampicilina uno de los antibióticos de la cefalos-
 5 porina, defacetril, cefalexina, cefamandol, cefasulbamida, cefazo-
 lina, cefoxitina, cefuroxima ácido 7β -(1,4-ciclohexadienilglicil-
 amido)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico ó ácido 7β - $\angle 4$ -(2-iminotiazolo-
 lidinil)-acetamido-3- $\angle 1$ -(2-dimetilaminoetil)-tetrazoliltiometil-
 3-cefem-4-carboxílico, ácido 7β - $\angle 3$ -(metilsulfonilaminofenil)-glicil-
 10 amido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico ó un antibiótico de amino-
 glicósido, tal como amicacina, gentamicina, sisomicina, netilmicina
 ó tobramicina un antibiótico de macrólido, tal como eritromicina
 una sulfonamida, tal como sulfametoxazol, sulfametrol, sulfametizol
 ó una mezcla de una sulfonamida con trimetoprima, por ejemplo,
 15 una mezcla de sulfametoxazol y trimetoprima (5:1) ó de sulfametrol y
 trimetoprima (5:1) así como con otro medio antibacterial sintético
 tal como trimetoprima ó un medio antiviral, tal como aquellos
 del tipo adamantano, por ejemplo, hidrocloreuro de l-aminoadamantano.

Especialmente para el tratamiento de enfermedades
 20 por enfriamiento especialmente Influenza ó las infecciones bacteria-
 les que la preceden, que la acompañan ó que van a continuación, se
 pueden emplear los compuestos de fórmula I de la presente invención
 especialmente el ácido 6β - \angle (4-endo-azatriciclo $\angle 5.2.2.0^{2,6}$)undec-
 8-enil)-metilnamino-7-penicilánico ó sus sales fisiológicamente com-
 25 patibles ó sus ésteres fisiológicamente facilmente dissociables,
 tales como el éster de pivaloiloximetilo, en mezcla con una ó varias
 de las sustancias activas usuales para tales infecciones y antimicro-
 bialmente eficaces, tales como las sustancias ó mezclas de sustancias
 activas arriba mencionadas y/ó adicionalmente aliviadoras de los
 30 síntomas, ante todo una proporción de mezcla de 1:10 hasta 10:1.

Sustancias activas antimicrobiales, especialmente adecuadas para ello son, por ejemplo, otros compuestos antiviralmente activos, tales como aquellos del tipo adamantano, por ejemplo, 1-aminoadamantano, 1-(1-aminoetil)-adamantano, 1'-metil-espiro[adamantan-2,3'-pirrolidino] 5 1-(etoximetilcarbonilamino)-adamantano ó 1-(2-dimetilaminoetoximetilcarbonilamino)-adamantano ó las sales no tóxicas tales como los hidroclozuros de los mismos, así como las sustancias activas antibacteriales eficaces contra las infecciones de las vías respiratorias tales como ampicilina, bacampicilina, dihidroampicilina, 10 amoxicilina, penicilina G, penicilina V, cefamandol, ácido 7β -[4-(2-iminotiazolidinil)-acetamido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-tetrazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-carboxílico, eritromicina, netilmicina, tobramicina, sulfametoxazol, trimetoprima, ó una mezcla de sulfametoxazol y trimetoprima (5:1) ó bién sus sales fisiológicamente com- 15 patibles. Como sustancias aliviadoras de los síntomas son especialmente adecuados los compuestos que facilitan la respiración, especialmente acreditados en las infecciones de las vías respiratorias, ó las mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula I de eficacia antiviral 20 se reúnen en caso dado en mezcla con ulteriores sustancias activas antimicrobiales de un compuesto aliviador de los síntomas y/ó excipientes farmacéuticamente adecuados a preparados combinados que se pueden administrar en las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias en la forma usual, por ejemplo, también como gotas nasales, 25 sprays de inhalación, jarabes ó caramelos.

Las sustancias aliviadoras de los síntomas son las sustancias en sí conocidas que facilitan la respiración, en primer lugar mentol, tal como γ -mentol, que entran especialmente en consideración en la aplicación de sprays (inhalación).

30 La presente invención se refiere preferentemente

a aquellos compuestos de fórmula I donde R_1 significa azabi- ó -tri-
 cicloalquilo en caso dado sustituido por hidroxilo ó hidroxilo es-
 terificado ó eterado, así como conteniendo en caso dado como ulte-
 5 rior heteroátomo de anillo oxígeno ó un nitrógeno, en caso dado en-
 lazador del resto X_1 y/ó un enlace doble del grupo preferente men-
 cionado a continuación con 8 a 11 átomos de anillo y R_2 significa
 carboxilo, en caso dado esterificado por un grupo fisiológicamente
 disociable especialmente carboxilo, ó un grupo carboxilo esterificado
 por un grupo fisiológicamente disociable, de fórmula (A), ante todo
 10 con los significados asimismo mencionados como preferentes, ó las
 sales, especialmente las sales de aplicación farmacéutica de tales
 compuestos con grupos formadores de sal.

En el grupo preferente anteriormente mencionado de
 los compuestos de fórmula I significa el resto azaoligociclilo R_1
 15 un sistema de anillo bi- ó tri-cíclico correspondiente con 8 - 11
 miembros de anillo especialmente azabicycloalquilo correspondiente
 ó azabicycloalqueno, tal como el correspondiente azabicyclooctilo,
 por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo (por ejemplo, un resto
 nortropano enlazado en la posición 8) y 2-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilo,
 20 ó azabicyclononilo correspondiente, especialmente 3-azabicyclo[3.2.2]
 non-3-ilo y 9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilo (por ejemplo, un resto
 granatanino enlazado en la posición 9); un oxazabicycloalquilo
 correspondiente ó diazabicycloalquilo, tal como el correspondiente
 oxaza- ó diazabicyclononilo, especialmente 3,7-diazabicyclo[3.3.1]
 25 non-3-ilo (por ejemplo, un resto bispidina ligado en la posición 3);
 azatricicloalquilo correspondiente, tal como azatriciclodecilo,
 especialmente 2-azatriciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-ilo, 4-azatriciclo
 [5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo ó 3-azatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo ó aza-
 tricicloundecilo, especialmente 4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-ilo
 30 ó 8-azatriciclo[4.3.2.0^{1,6}]undec-8-ilo; azatricicloalqueno corres-

pondiente, tal como azatriciclodecenilo, especialmente 4-azatriciclo
 $\overline{5.2.1.0^{2,6}}$ dec-8-en-4-ilo, así como azatricicloundecenilo, especial-
 mente 4-azatriciclo $\overline{5.2.2.0^{2,6}}$ undec-8-en-4-ilo ú 8-azatriciclo
 $\overline{4.3.2.0^{1,6}}$ undec-3-en-8-ilo; oxazatricicloalquilo correspondiente,
 5 tal como oxazatriciclodecilo, especialmente 10-oxa-3-azatriciclo
 $\overline{5.2.1.0^{1,5}}$ dec-3-ilo ó 10-oxa-4-azatriciclo $\overline{5.2.1.0^{2,6}}$ dec-4-ilo
 ó diazatricicloalquilo correspondiente, por ejemplo, 3,10-diaza-
 triciclo $\overline{5.2.1.0^{1,5}}$ dec-3-ilo.

La invención se refiere especialmente a aquellos
 10 compuestos de fórmula I donde R_1 significa un hidroxilo enlazado
 a través del átomo de nitrógeno del anillo, esterificado por hidro-
 xilo, tal como hidroxilo esterificado por hidrógeno halogenado, por
 ejemplo, cloro ó bromo, alcanciloxi inferior, en caso dado sustituido
 por carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, ó amino básico
 15 en caso dado sustituido, benzoiloxi, en caso dado sustituido por
 carboxilo, piridin-, pirimidin- ó piridazin-carboniloxi en caso dado
 sustituido por uno ó dos restos hidroxilo, alcoxi inferior-carbonil-
 oxi en caso dado mono- hasta tri-sustituido por cloro, carbamoiloxi,
 en caso dado mono- ó di-sustituido por alquilo inferior, alcano in-
 20 ferior-sulfoniloxi ó sulfoniloxi aromático ó hidroxilo eterado, tal
 como azabiccicloalquilo sustituido por alcoxi inferior, fenoxi, haló-
 geno, especialmente cloro ó bromo, carboxilo ó los restos amino
 básicos arriba definidos, así como por alcoxi inferior sustituido
 por hasta tres restos de fenilo ó anisilo, con 8 - 11 miembros de ani-
 25 llo, tal como un azabicciclooctilo correspondiente, especialmente
 8-zabicciclo $\overline{3.2.1}$ oct-8-ilo, y R_2 significa carboxilo ó un grupo car-
 boxilo de fórmula (A) esterificado, mencionado más arriba como pre-
 ferente, facilmente dissociable bajo condiciones fisiológicas, donde
 R_3 significa hidrógeno ó metilo, Z significa oxígeno y R_4 significa
 30 alquilo inferior, en caso dado sustituido por amino ó dialquilo infe-

rior-amino, por ejemplo, metilo, etilo, β -aminoetilo ó β -dimetil-aminoetilo, alcancilo inferior, en caso dado sustituido por amino ó dialquilo inferior-amino, por ejemplo, acetilo, pivaloilo, glicilo, L-valerilo ó L-leucilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, me-
 5 toxicarbonilo ó etoxicarbonilo ó carbamoilo ó donde el resto (A) significa ftalidiloxicarbonilo, así como las sales, especialmente las sales farmacológicamente compatibles de tales compuestos.

La invención se refiere asimismo, ante todo, a compuestos de fórmula I, donde R_1 significa un azabiccicloalquilo
 10 enlazado a través de un átomo de nitrógeno del anillo aza y conteniendo 8 - 11 miembros de anillo, tal como azabicciclooctilo correspondiente, por ejemplo, 8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-ilo (por ejemplo, especialmente un resto nortropano enlazado en la posición 8) y
 2-azabicciclo[2.2.2]oct-2-ilo ó azabicciclononilo correspondiente, es-
 15 pecialmente 2-azabicciclo[3.2.2]non-3-ilo y 9-azabicciclo[3.3.1]non-9-ilo (por ejemplo, un resto granatanino enlazado en la posición 9); oxazabiccicloalquilo correspondiente ó diazabiccicloalquilo, tal como el correspondiente oxaza- ó diazabicciclononilo, especialmente 3,7-
 diazabicciclo[3.3.1]non-3-ilo (por ejemplo, un resto bispidino en-
 20 lazado en la posición 3); azatricicloalquilo correspondiente, tal como azatriciclododecilo, especialmente 2-azatriciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-ilo, ó azatricicloundecilo, especialmente 4-azatriciclo
 [5.2.2.0^{2,6}]undec-4-ilo; azatricicloalquenilo correspondiente, tal como azatricicloundecenilo, especialmente 4-endo-azatriciclo
 25 [5.2.2.0^{2,6}]undec-8-en-4-ilo; oxazatricicloalquilo correspondiente, tal como oxazatriciclododecilo, especialmente 10-oxa-3-azatriciclo
 [5-2-1-0^{1,5}]dec-3-ilo y diazatricicloalquilo correspondiente, por ejemplo, 3,10-diaza-triciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo, donde el segundo
 átomos de nitrógeno en los compuestos diaza anteriormente mencio-
 30 nados llevan preferentemente un resto X_1 , especialmente metilo, y R_2

significa carboxilo, alcanilo inferior-metoxicarbonilo, en caso dado sustituido, tal como acetoximetoxicarbonilo, pivaloiloximetoxicarbonilo, α -pivaloiloxietoxicarbonilo, gliciloximetoxicarbonilo, L-valiloximetoxicarbonilo, L-leuciloximetoxicarbonilo, alcoxi inferior-metoxicarbonilo, en caso dado sustituido, tal como metoximetoxicarbonilo, etoximetoxicarbonilo, α -metoxietoxicarbonilo, metoxicarboniloximetoxicarbonilo, α -(etoxicarbonilo)-etoxicarbonilo, carbamoiloximetoxicarbonilo ó ftalidiloximetoxicarbonilo, así como las sales, especialmente las sales farmacológicamente compatibles de tales compuestos.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I, donde R_1 es 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo enlazado a través del átomo de nitrógeno del anillo aza, 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo, 9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilo, 7-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilo y en primer lugar azatricicloalquilo y azatricicloalquenilo tal como 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo, 4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-ilo, 4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-en-4-ilo, 10-oxa-3-azatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo y 10-metil-3,10-diazatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo así como 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo (o bien nortropinilo), cuyo hidroxilo está esterificado, en caso dado, por alcanilo inferior, carboxialcanilo inferior, di-alquilo inferior-amino-alcanilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido por una a tres veces cloro, benzoilo, nicotinoilo, carbamoilo ó toluenosulfonilo, ó eterado por alquilo inferior, en caso dado una a tres veces sustituido por alcoxi inferior, carboxilo, los restos amino básico arriba definidos, especialmente di-alquilo inferior-amino, ó por fenilo ó anisilo y R_2 significa carboxilo, acetiloximetoxicarbonilo, metoxicarboniloximetoxicarbonilo, etoxicarboniloximetoxicarbonilo, gliciloximetoxicarbonilo, pivaloiloximetoxicarbonilo, alcoxi inferior-

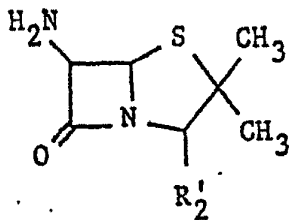
metoxicarbonilo, especialmente metoximetoxicarbonilo ó ftalidiloxi-carbonilo, así como las sales fisiológicamente aceptables de tales compuestos.

5 Ante todo se refiere la invención al ácido 6β - \mathcal{L} (3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-metilenamino]-penicilánico, ácido 6β - \mathcal{L} (4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-il)-metilenamino]-penicilánico, ácido 6β - \mathcal{L} (4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico, ácido 6β - \mathcal{L} (3-endo-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-metilenamino]-penicilánico, así como el ácido 6β - \mathcal{L} (7-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-metilenamino]-penicilánico
10 y los ésteres de pivaloiloximetilo del ácido 6β - \mathcal{L} (4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico, así como las sales fisiológicamente compatibles de los mismos.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener haciendo reaccionar una formamida, en caso dado activada ó tioformamida de fórmula II



20 donde X significa oxígeno ó azufre, y R_1 tiene el significado indicado bajo la fórmula I y donde en R_1 los grupos funcionales en caso dado existentes están protegidos ó un derivado reactivo de una formamida ó tioformamida de éstas, con un derivado de 6-aminopenam de fórmula III



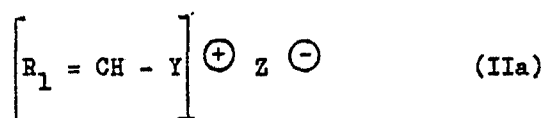
(III),

25

donde R'_2 tiene el significado arriba indicado para R_2 ó es un grupo
 carboxilo protegido ó una sal inorgánica ú orgánica de un compues-
 to de éstos, sí se desea ó sí es necesario, en un compuesto obtenido
 un grupo R'_2 distinto a R_2 se transforma en el grupo R_2 , y/ó, sí
 5 se desea ó sí es necesario, los grupos protectores que se encuentran
 en uno ó varios grupos funcionales protegidos se disocian y/ó, sí
 se desea ó sí es necesario, dentro de la definición de los productos
 finales un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto y/ó.
 sí se desea ó sí es necesario, un compuesto de fórmula I obtenido
 10 se transforma en una sal ó una sal obtenida en un compuesto de fórmula
 I ó en otra sal y/ó, sí se desea ó sí es necesario, una mezcla de
 isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

Reactantes preferentes de los derivados de 6-ami-
 nopenam de fórmula III son los derivados reactivos más abajo defini-
 15 dos de una formamida ó tioformamida de fórmula II.

Derivados reactivos de los compuestos de fórmula II
 son, por ejemplo, las sales de formiminium de fórmula

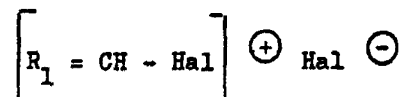


donde R_1 tiene el significado arriba indicado, donde los grupos fun-
 20 cionales libres en caso dado presentes en R_1 están preferentemente
 protegidos pasajeramente, Y significa halógeno, especialmente cloro
 ó alcoxi inferior, en caso dado sustituido por fenilo, alcoxi in-
 ferior ó halógeno, tal como cloro, ante todo metoxi, etoxi ó bencil-
 oxi, y Z significa halógeno, tal como cloro, bromo ó yodo, ó el res-
 25 to aniónico de un agente de alquilación, especialmente un resto
 monoalquilsulfato, tal como monometil- ó -etilsulfato, un resto
 dialquilsulfato, tal como dimetilsulfato ó el resto tetrafluorborato.

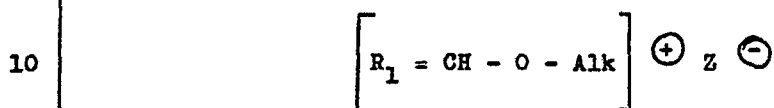
Y significa en un compuesto de fórmula IIa, en pri-

mer lugar, halógeno, especialmente cloro, así como alcoxi inferior, especialmente metoxi ó etoxi, y Z significa, en primer lugar, halógeno, especialmente cloro, además el resto meto- ó etosulfato.

5 Ejemplos preferentes de los compuestos de partida de fórmula IIa son los haluros de formiminium de fórmula

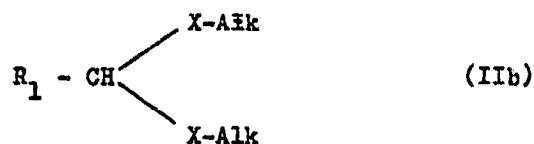


que se pueden considerar también como dihaluros de formamida de fórmula $R_1\text{-CH(Hal)}_2$, así como los productos de adición de agentes de alquilación de fórmula



15 donde R_1 tiene el significado arriba indicado, especialmente el señalado más arriba para los restos R_1 preferentes, Hal significa halógeno, especialmente cloro, Alk significa metoxi ó etoxi y Z significa halógeno, tal como cloro, bromo ó yodo ó el resto monometil- ó bien -etilsulfato.

Derivados reactivos de una formamida ó tioformamida de fórmula II son, por ejemplo, también los acetales de formamida ó tioacetales de formamida de fórmula



20 donde R_1 y X tienen el significado arriba indicado y Alk significa alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, fenilo ó alcoxi inferior, especialmente metilo ó etilo.

En los compuestos de fórmula IIa ó bien IIb pueden los grupos funcionales libres en caso dado existentes en el resto R_1 estar, si es necesario ó si se desea, pasajeramente protegidos.

5 Los compuestos de partida de fórmula III, donde R'_2 significa un grupo carboxilo libre, esterificado disociable bajo condiciones fisiológicas ó protegido, son conocidos y se describen por ejemplo, en las publicaciones alemanas DOS 2 055 531, 2 123 111, 2 404 587 y 2 530 299, así como en la publicación japonesa 039958/1976 (Derwent - No 89393 X/48).

10 Los grupos protectores carboxilo, amino e hidroxilo en caso dado empleado en los compuestos de partida, por ejemplo, aquellos de fórmulas IIa, IIb y III, son conocidos y están descritos en numerosas patentes, por ejemplo, en las arriba mencionadas ó en J.W.F. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum
15 Press, New York, N.Y., 1973. Así se encuentran ejemplos para grupos protectores amino en el capítulo 2, para grupos protectores hidroxilo en el capítulo 3 y para grupos protectores carboxilo en el capítulo 5.

20 Grupos protectores adecuados de ésta clase se mencionan también por E. Schröder y Lübke, "The Peptides", volumen I, Academic Press, 1965, por ejemplo, en las páginas 72 - 75.

25 Un grupo carboxilo R'_2 protegido en un producto de partida de fórmula III es, en primer lugar un grupo carboxilo esterificado, facilmente disociable, ó un grupo carboxilo presente en forma de anhídrido.

30 Un grupo carboxilo esterificado, facilmente disociable es, por ejemplo, preferentemente un alcoxi inferior-carbonilo sustituido en la posición α , además también en la posición β y/ó ramificado en la posición α . Sustituyentes de un grupo de éstos son, por ejemplo, arilo carboxíclico, tal como fenilo, en caso dado

sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como terc.-butilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi inferior, tal como metoxi y/ó nitro, ariloxi, tal como feniloxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, tal como metoxi, arilcarbonilo, tal como benzoilo en caso

5 dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como bromo, ciano ó acilamino, tal como diacilamino, por ejemplo, ftalimino ó succinilimino, tales sustituyentes se encuentran preferentemente en la posición α del grupo alcoxi inferior-carbonilo, donde éstos, según

10 la clase de los sustituyentes, pueden contener uno, dos ó varios de tales restos. Otros sustituyentes que se encuentran preferentemente en la posición β del grupo alcoxi inferior-carbonilo son halógeno, por ejemplo, cloro, bromo ó yodo, donde en tales restos un cloro ó bromo individual antes de la liberación de un grupo carboxilo así protegido se puede transformar fácilmente en yodo. Ejemplos de

15 sustituyentes de alquilo inferior adecuados en los grupos alcoxi inferior-carbonilo en caso dado sustituidos, arriba mencionados, son terc.-alquilo inferior, por ejemplo, terc.-butilo, α -fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido en el resto fenilo, por ejemplo, como indicado, tal como bencilo, 4-metoxi-bencilo ó 4-nitro-bencilo,

20 dimetilfenilo, en caso dado sustituido en los restos fenilo, por ejemplo, como indicado, especialmente por alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, tal como benzhidrilo ó 4,4'-dimetoxidifenilmetilo, tritilo, así como tris-(p-metoxifenil)-metilo, por ejemplo, bisfeniloxi-metilo, en caso dado sustituido en los restos fenilo, por

25 ejemplo, como indicado, especialmente por alcoxi inferior, tal como bis-(4-metoxifeniloxi)-metilo, fenacilo, en caso dado sustituido, especialmente por halógeno, tal como fenacilo ó 4-bromo-fenacilo, además, cianmetilo, diaciliminometilo, tal como ftaliminometilo ó succiniliminometilo, ó 2-halógeno-alquilo inferior, tal como 2,2,2-

30 tricloroetilo, 2-bromoetilo ó 2-yodoetilo.

Además, un grupo carboxilo esterificado fácilmente disociable puede significar también un grupo cicloalcoxicarbonilo cuyo posición α representa, preferentemente, un átomo de carbono de cabeza de puente. Cicloalquilo correspondiente es, por ejemplo,

5 l-adamatilo.

Ulteriores grupos carboxilo protegidos R'_2 son los restos de sililoxi-ó estanniloxicarbonilo orgánicos que llevan 1 hasta 3 restos hidrocarburo orgánicos, especialmente alifáticos, tales como alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, propilo ó

10 butilo ó terc.-butilo ó halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, clorc-metilo ó 2-cloroetilo, así como restos hidrocarburo cicloalifáticos, aromáticos ó aralifáticos, en caso dado sustituidos, tal como ciclo-

alquilo, fenil ó fenilalquilo inferior, además grupos hidroxilo eterados, por ejemplo, alcoxi inferior, tal como metoxi ó etoxi, que en

15 caso dado pueden contener como ulteriores sustituyentes halógeno, tal como cloro.

Ejemplos preferentes de tales grupos protectores carboxilo son trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo ó terc.-butildimetilsililo, trialquilo inferior-sililo sus-

20 tituido por fenilo, por ejemplo, tritildimetilsililo, alcoxi inferior-alquilo inferior-halógeno-sililo, por ejemplo, cloro-metoximetil-sililo, ó trialquilo inferior-estannilo, por ejemplo, tri-n-butil-estannilo.

Un grupo carboxilo protegido R'_2 puede ser también

25 carboxilo esterificado por un resto fenilo negativizantemente sustituido. Restos negativizantes son halógeno, especialmente cloro, así como nitro. Un resto adecuado de ésta clase es el grupo protector pentaclorofenilo descrito en la patente británica 1 442 435.

Otro carboxilo protegido adecuadamente es el β -

30 sililetoxicarbonilo descrito en la patente belge N^o 851 567 susti-

tuido por restos orgánicos, por ejemplo, por lo grupos protectores sililo arriba mencionados, especialmente β -trimetilsililetoxicarbonilo.

5 Un grupo carboxilo protegido R'_2 presente en forma de anhídrido es, preferentemente, un grupo fosforiloxicarbonilo, en caso dado esterificado, por ejemplo, el grupo O,O'-difenilfosforiloxicarbonilo ó un grupo difenilfosfiniloxicarbonilo.

10 Grupos protectores éster preferentes son aquellos que yá en medio debilmente ácido hasta debilmente básico se pueden disociar bajo condiciones especialmente cuidadosas para el armazón del anillo penam, tal como por ejemplo, los grupos protectores éster fácilmente disociables por vía solvolítica derivados de los alcoholes tris-organo-silílicos, tales como el alcohol trimetilsilílico ó el etanol β -trimetilsilílico. Estos se describen, por ejemplo, en la
15 patente británica 1 073 530, en la publicación alemana DOS 1800 698 ó en la patente belga arriba mencionada.

También un grupo carboxilo en caso dado presente en el resto R_1 puede estar protegido en la forma arriba descrita para R'_2 y ésto por el mismo ú otro grupo protector carboxilo.

20 También el grupo amino primario de un compuesto de fórmula III, así como un grupo amino primario ó secundario presente en el resto R_1 del compuesto de fórmula IIa ó bien IIb puede estar en caso dado ventajosamente protegido en forma pasajera por uno de los grupos protectores amino, preferentemente de fácil disociación conocidos en la química de los péptidos ó en la química de
25 las penicilinas. Tales grupos protectores pueden ser, por ejemplo, grupos acilo, arilmetilo, 2-carbonil-1-vinilo, ariltio ó arilalquiltio inferior, además, grupos arilsulfonilo así como los grupos sililo ó estannilo orgánicos arriba mencionados.

30 Grupos amino protegidos en forma de disociación

especialmente fácil son los grupos amino acilados por un resto semi-éster del ácido carbónico ó tiocarbónico, por ejemplo 2-yodoetoxicarbonilo (publicación alemana DOS 2 126 277), 6-nitroveratriloxicarbonilo y 2-nitrobenciloxicarbonilo (J. Amer. Chem. Soc. 92, 5 6333 (1970)), 2-metiltioetoxicarbonilo (Chem. Ber- 109, 3693 (1976)) ó terc.-butiloxicarbonilo, además, por 2-aciloximetilbenzoilo, por ejemplo, 2-benzoiloximetilbenzoilo (J. Org. Chem. 41, 2029 (1976)) ó por un resto ácido fosfínico aromático, por ejemplo, difenilfosfinilo (Tetrahedron Letters 1976, 3623).

10 También un grupo hidroxilo en caso dado existente en un resto R_1 se puede presentar en forma pasajera protegida, especialmente en forma eterada ó esterificada fácilmente dissociable, por ejemplo, en forma de un grupo alcoxi inferior, en caso dado sustituido por alcoxi inferior ó alquiltio inferior, tal como el grupo 15 metoxi, por ejemplo, como grupo metoximetoxi, metiltiometoxi ó β -metoxietoximetoxi, ó en forma de un grupo 2-oxacicloalcoxi, por ejemplo, 2-tetrahidropiranioloxi ó bien de un grupo aciloxi, tal como de un grupo alcanoloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi ó en forma de un grupo hidroxicarboniloxi eterado fácilmente dissociable, tal 20 como el grupo alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, el grupo terc.-butiloxicarbonilo.

El procedimiento empleado para la obtención de los compuestos de fórmula I según la presente invención es en sí conocido y se realiza en forma análoga a como descrito en las publicaciones 25 alemanas DOS 2 055 531, 2 123 111, 2 404 587 y 2 530 299.

Aquí se hacen reaccionar entre sí las formamidas ó bien tioformamidas de fórmula II, en caso dado activadas ó los derivados reactivos de las mismas, y el compuesto de fórmula III, preferentemente en presencia de un diluyente inerte, por ejemplo, de 30 un disolvente inerte, preferentemente polar, y, si es necesario, en

presencia de ulteriores aditivos fomentadores de la reacción, por ejemplo, bases orgánicas fuertes, agentes de condensación y/o catalizadores, a temperaturas de reacción entre -80 y $+80^{\circ}\text{C}$, preferentemente en el margen de temperatura por debajo de $+30^{\circ}$, especialmente bajo fuerte refrigeración inicial a temperaturas inferiores a 0°C , si es necesario, en una atmósfera de gas inerte, así como por lo general bajo exclusión de humedad.

En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden hacer reaccionar los derivados reactivos de una formamida ó bién tioformamida de fórmula II tanto después de un aislamiento previo como también después de una formación efectuada in situ de sus productos de partida sin previa purificación y/ó aislamiento con el compuesto penam de fórmula III. Así se puede hacer reaccionar, por ejemplo, una formamida ó tioformamida de fórmula II, primeramente con un agente de halogenación tal como uno de los mencionados más abajo, agente de halogenación utilizable para la obtención de los haluros de forminium de halógeno de fórmula IIa, especialmente fosgeno ó cloruro oxalílico, en caso dado en presencia de una base orgánica fuerte ó primeramente con un agente de acetilación activo, en sí conocido, por ejemplo, un ortoéster reactivo, tal como uno de los ortoésteres del ácido fórmico más abajo mencionado, un éster adecuado del fósforo pentavalente ó un amidoacetal reactivo, preferentemente dimetilformamidadimetilacetal y la mezcla de reacción en bruto que se forma intermediariamente, que contiene los productos intermedios de fórmula IIa ó IIb seguir haciendo reaccionar simultaneamente, a continuación ó en un momento ulterior in situ con una amina de fórmula III, en caso dado protegida en forma análoga a como en el empleo de los compuestos previamente aislados bajo formación de los compuestos de la presente invención de fórmula I.

Finalmente también se puede hacer reaccionar una

preferentemente equimolar de las aminas de fórmula R_1-H y III, donde el grupo amino y/ó carboxilo en III así como los grupos funcionales libres en caso dado existentes en R_1-H con excepción del grupo azamino, pueden estar pasajeramente protegidos con un agente de condensación suministrador del átomo de carbono de amidina. Agentes de condensación que suministran el átomo de carbono de amidina son, en primer lugar, los derivados reactivos del ácido ortofórmico, por ejemplo, los ésteres del ácido ortofórmico, especialmente los alifáticos, tal como el ortoformiato de trialquilo inferior, los correspondientes ésteres de ácido tioortofórmico, diacetales de dialquilo inferior-formamida así como 1,1-dihalogenometilalquilo inferior-éteres. Derivados preferentes de ésta clase son los ortoformiatos de trimetilo ó trietilo, tioortoformiato de trimetilo ó trietilo, dimetilformamida-dimetilacetal y 1,1-diclorodimetiléter.

15 La variante del procedimiento que se desarrolla a través de los compuestos de partida de fórmula IIa, empleando 1,1-diclorodimetiléter como agente de condensación, se realiza convenientemente en presencia de una base orgánica fuerte y en un disolvente orgánico inerte; la variante de procedimiento que se desarrolla a través de los compuestos de partida de fórmula IIb empleando ésteres de ácido ortofórmico ó ésteres de ácido tioortofórmico como agente de condensación se desarrolla preferentemente en presencia de un catalizador de alquilación, tal como de un ácido Lewis, por ejemplo, cloruro de zinc ó eterato de trifluoruro de boro.

25 La reacción de un compuesto de partida de fórmula IIa aislado y preparado in situ con un compuesto penam de fórmula III se realiza preferentemente bajo protección pasajera de los grupos funcionales libres y en presencia de una base orgánica fuerte. Se emplea, por ejemplo, una cantidad como mínimo aproximadamente equivalente del haluro de imida de fórmula IIa de la base, pero ésta últi-

30

ma puede estar ventajosamente también presente en exceso, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente dos hasta tres veces equivalente. Por cada grupo carboxilo libre en caso dado presente en un producto intermedio se deberá emplear un equivalente adicional de base. Bases orgánicas fuertes adecuadas son, especialmente, las aminas terciaras usuales, formadoras de sal, ligadoras de ácido empleadas en las síntesis orgánicas, por ejemplo, mono- ó diaminas terciarias alifáticas, tales como trialquilo inferior-aminas, por ejemplo, trimetil-, trietil-, tripropil- ó diisopropiletíl-amina, además, N,N,N',N'-tetraalquilo inferior-alquilen inferior-diaminas, por ejemplo, N,N,N',N'-tetraetil-etilendiamina, mono- ó diaminas cíclicas, tales como las N-sustituidas, por ejemplo, por N-alquilo inferior, alquilen-, azaalquilen- ú oxaalquilenamina, por ejemplo, N-metil-piperidina ó N-metil-morfolina; aminas terciaras formadoras de sal adecuadas, preferentes, son especialmente las trialquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina ó diisopropiletílamina, además, N-metilmorfolina.

Como disolventes ó diluyentes inertes, son adecuados, ante todo, los disolventes absolutos, preferentemente polares, que no contengan grupos funcionales libres. En primer lugar son adecuados los hidrocarburos halogenados, especialmente el cloruro metilénico ó cloroformo, además, también las cetonas, tales como acetona, los éteres, tal como dietiléter, el anisol ó tetrahidrofurano, así como los hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, el benceno ó tolueno ó los ésteres estables a la hidrólisis, tales como el acetato de etilo, como medio de reacción.

Por lo general se parte en la reacción anterior de los compuestos de partida de fórmula IIa ó bien IIb previamente aislados, que disueltos ó suspendidos en uno de los disolventes ó diluyentes inertes mencionados se agregan a una solución del compues-

to de fórmula III, en el caso de emplear los compuestos de partida de fórmula IIa, previamente protegidos en el grupo carboxilo R_2 , por ejemplo, por sililización, después de lo cual se enfría la mezcla a la temperatura de reacción mencionada y la reacción se inicia ó se acelera mediante adición de una base orgánica fuerte.

Para la obtención de los compuestos de fórmula I se pueden preparar, como se ha mencionado, los productos de partida de fórmula IIa también in situ y seguir empleando directamente, sin previa purificación ó aislamiento. Aquí se mantienen las mismas condiciones de reacción como antes indicado con la excepción de la temperatura de reacción se mantiene preferentemente algo más baja. Así se puede realizar, por ejemplo, la reacción a temperaturas inicialmente 30 hasta 70°, después de lo cual se deja subir lentamente la temperatura.

La reacción de los compuestos de partida de fórmula IIb con los compuestos de fórmula III se caracteriza por la especial ventaja de que trabajando en una forma correspondiente a las arriba descritas un grupo carboxilo libre en un compuesto de fórmula III por lo general no se ha de proteger y que la reacción se desarrolla en forma óptima desde un principio también a temperaturas algo más altas, comenzando a unos 0° y subiendo hasta unos +20 hasta +40°C.

En un compuesto de fórmula I obtenido según el procedimiento descrito pueden llevar en caso dado el grupo carboxilo R_2 así como en caso dado un grupo funcional existente en el resto R_1 además un grupo protector que, si se desea ó si es necesario, se puede disociar en forma en sí conocida, por ejemplo, solvolítica, reductiva ó fotolíticamente ó también enzimáticamente.

Así, un grupo protector sililo empleado para la protección de un grupo carboxilo, hidroxilo y/ó amino, por ejemplo, el grupo protector trimetilsililo, se puede retirar solvolíticamente,

por ejemplo, hidrolítica ó alcoholíticamente siempre que esta disociación no se haya presentado yá totalmente en la elaboración de la mezcla de reacción. un grupo carboxilo protegido por un grupo halógeno-alquilo inferior, especialmente 2,2,2-tricloroetilo se puede

5 transformar en el carboxilato, por ejemplo, por tratamiento con un agente reductor químico, tal como un metal, por ejemplo, zinc ó una sal metálica reductora, por ejemplo, cloruro ó acetato de cromo-II, generalmente en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético ó ácido fórmico acuoso ó de un alcohol, preferentemente acuoso y un

10 grupo carboxilo esterificado por un grupo arilcarbonilmetilo por tratamiento con un reactivo disociador nucleófilo, tal como tiofenolato sódico ó yoduro sódico. Un grupo carboxilo esterificado por una agrupación arilmetilo adecuada se puede disociar, por ejemplo, por irradiación, preferentemente con luz ultravioleta, por ejemplo,

15 bajo 290 m μ , cuando el grupo arilmetilo representa, por ejemplo, un resto bencilo en caso dado sustituido en la posición 3, 4 y/ó 5, por ejemplo, por grupos alcoxi inferior y/ó nitro, ó con luz ultravioleta de onda más larga, por ejemplo, superior a 290 m μ , cuando el grupo arilmetilo significa, por ejemplo, un resto bencilo sustituido en la posición 2 por un grupo nitro. Un grupo carboxilo esterificado por un grupo metilo adecuadamente sustituido, tal como

20 terc.-butilo ó difenilmetilo, se puede liberar en forma especialmente cuidadosa, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como ácido trifluoracético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleófilo, tal como fenol ó anisol. Un grupo carboxilo activado, esterificado ó presente en forma de anhídrido se puede disociar con un medio néutro hasta debilmente ácido ó debilmente básico, en caso dado conteniendo agua, tal como ácido acético, hidrogenocarbonato sódico acuoso ó un tampón de fosfato potásico acuoso del pH

25 desde 7 hasta aproximadamente 9 y un grupo carboxilo esterificado di-

30

sociable, por ejemplo, esterificado por bencilo, p-nitrobencilo ó p-metoxibencilo, preferentemente por hidrogenólisis, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio.

Grupo carboxilo ó hidroxilo en caso dado sustituido, tal como protegido por un grupo protector bencilo, una ó varias veces sustituido por fenilo, metoxi ó nitro, se puede disociar por actuación de hidrógeno activado ó, en caso dado por un agente disociador débilmente ácido, según la clase del sustituyente con mayor ó menor facilidad. Así, el grupo benciléster ó bien el grupo p-metoxibenciléster se disocia por la actuación de hidrógeno activado en un disolvente inerte, preferentemente alcohólico, tal como un alcohol inferior, por ejemplo, etanol a temperatura normal ligeramente elevada y el grupo tritil- ó tris-(p-metoxifenil)-metiléster ya con ácido fórmico en caso dado conteniendo agua, por ejemplo, a temperatura ambiente.

Un carboxilo protegido por un alcoxi inferior carbonilo ramificado en la posición α , tal como terc.-butiloxicarbonilo ó por adamantiloxicarbonilo, se puede liberar asimismo acidolíticamente, por ejemplo, con ácido alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, ácido acético ó ácido fórmico.

Además de los agentes de disociación débilmente ácidos arriba mencionados son también adecuados otros ácidos débiles inorgánicos ú orgánicos ú otros compuestos orgánicos ó inorgánicos débilmente ácidos como agentes disociadores. Así son también adecuados para ésta finalidad los polímeros ó bien adsorbentes con grupos ácidos así como ácidos adsorbidos en polímeros, por ejemplo, los intercambiadores de iones ácidos, los adsorbentes ácidos tales como gel de sílice ú oxido de aluminio ácido ó los ácidos fosfóricos insolubles ó adsorbentes, por ejemplo, ácidos metafosfóricos ó las sales ácidas de los ácidos del fósforo, así como ácidos Lewis en di-

solventes inertes como medio de disociación ácidos.

Un grupo carboxilo protegido por un resto arilo negativizante sustituido, por ejemplo, por pentaclorofenilo se puede liberar del resto protector mediante tratamiento benigno con alcali
5 ó una base orgánica, por ejemplo, las arriba mencionadas.

Un grupo protector β -silylético, por ejemplo, un grupo protector β -trimetilsilylético se disocia en forma benigna, específica, mediante un fluoruro disolventes en medios orgánicos, por ejemplo, KF en presencia de un éter de corona, por ejemplo, 18-éter
10 de corona-6, por fluoruro tetraetilamónico ó por HF-piridina, preferentemente en un disolvente polar inerte, por ejemplo, dimetilformamida.

También uno de los grupos éster fisiológicamente disociables arriba mencionados, por ejemplo, un grupo alquiloxi inferior-metilo, por ejemplo, metoximetilo ó un grupo alcanciloxi inferior-metilo, por ejemplo, el grupo pivaloiloximetiléster se puede separar, si se desea, también enzimáticamente in vitro ó por uno
15 de los medios de disociación mencionados, especialmente por un medio disociador débilmente ácido, por ejemplo, uno de los arriba mencionados y, siempre que se desee, emplear también para la protección pasajera del grupo carboxilo. Los compuestos con los grupos protectores fisiológicamente disociables arriba mencionados, especialmente con los mencionados en último lugar, ante todo aquellos con un grupo pivaloiloxi metiléster, se pueden transformar también in vivo fácilmente
20 en los correspondientes ácidos carboxílicos libres de fórmula I y, por ésta razón, son excelentemente adecuados también directamente para su empleo como sustancias activas antibacteriales y/ó antivirales.

También los grupos protectores hidroxilo correspondientes a los grupos protectores carboxilo se pueden retirar en forma
30

en sí conocida, por ejemplo, en la forma arriba descrita.

Así se puede disociar, por ejemplo, un grupo metilo sustituido por arilo, tal como tritilo, en caso dado sustituido, tal como tritilo sustituido por metoxi, por la actuación de los agentes débilmente ácidos arriba mencionados, en caso dado en disolventes orgánicos, por ejemplo, ácido acético glacial ó en forma especialmente cuidadosa mediante tratamiento con intercambiadores de iones ácidos ó adsorbentes ácidos, tales como gel de sílice ú óxido de aluminio activado, bajo condiciones benignas, por ejemplo, dejando reposar durante varias horas a temperatura ambiente. Grupos protectores hidroxilo fácilmente dissociables son el grupo protector tritilo y el grupo protector tris-(p-metoxifenil)-metilo.

Otros grupos protectores hidroxilo de eliminación especialmente sencilla se derivan de los alcoholes de sililo. Así se puede disociar un grupo trimetilsililoxi en forma en sí conocida yá de alcanoles inferiores acuoso, por ejemplo, metanol, a temperatura normal ó ligeramente más elevada.

También un grupo protector tetrahidropiraniolo, que tiene especial preferencia cuando el grupo protector ha de resistir los efectos de medios básicos ó reductores, se disocia fácilmente en presencia de medios ácidos, por ejemplo, los arriba mencionados.

Los grupos hidroxilo protegidos por eterización con alcoxi inferior-alquilo inferior se pueden disociar, por ejemplo, por tratamiento con bromuro de zinc ó tetracloruro de titanio en cloruro metilénico a temperatura ambiente, los correspondientes alquiltio inferior-alquilo inferior-éter también con cloruro de mercurio-II en acetonitrilo acuoso ó con yoduro metilico y carbonato sódico en acetona a temperatura ambiente.

Los grupos protectores amino correspondientes a los grupos protectores mencionados se pueden disociar en forma similar,

especialmente hidrogenolítica ó solvolíticamente, preferentemente en forma acidolítica. Así se puede disociar, por ejemplo, un grupo protector alcoxi inferior-carbonilo, preferentemente ramificado, por ejemplo, el grupo terc.-butiloxicarbonilo, en forma en sí conocida mediante tratamiento con medios disociadores ácidos, por ejemplo, los arriba mencionados, en caso dado en un diluyente, preferentemente etérico, a ó por debajo de temperatura ambiente.

Un grupo 2-(benzoiloximetil)-benzoilamino se puede disociar en solución débilmente ácida ó alcalina y/ó hidrogenolíticamente en presencia de un catalizador de Pd-C y un grupo difenilfosforilamino en trifluoracetona débilmente ácida.

Otros grupos protectores amino de disociación especialmente facil en otra forma se describen a continuación. Así, por ejemplo, el grupo protector halogenoetoxi, especialmente el grupo protector yodoetoxicarbonilo, se pueden retirar por actuación de sales de plata ó de mercurio-I, tales como los correspondientes nitratos, en un medio acuoso ú orgánico, por ejemplo, en acetona y el grupo protector metiltioetoxicarbonilo, después de metilación al dimetilsulfonioetoxicarbonilo ó después de oxidación al metilsulfinil- ó metilsulfoniletoxicarbonilo, facilmente mediante tratamiento alcalino suave y disociar cuantitativamente el grupo 2,2'-dinitrodifenilmetoxicarbonilamino, 6-nitroveratriloxicarbonilamino ó bién 2-nitrobenciloxicarbonilamino por la actuación de luz con longitud de onda $\lambda > 3200 \text{ \AA}$.

Sí se desea ó sí es necesario se puede transformar dentro de la definición de los productos finales, un compuesto de fórmula I obtenido en otro compuesto de fórmula I.

Así, en un compuesto de fórmula I obtenido un grupo carboxilo R_2 libre ó pasajeramente protegido, se puede transformar en forma en sí conocida en un grupo carboxilo R_2 esterificado, facil-

mente dissociable bajo condiciones fisiológicas.

Los procedimientos empleados para la ulterior esterificación ó reesterificación son conocidos.

En forma especialmente sencilla se pueden obtener los grupos carboxilo R_2 esterificados, fisiológicamente dissociables, de los correspondientes compuestos carboxilo y del correspondiente alcohol por condensación en presencia de un agente de condensación usual, tal como de una carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, ó de una N,N'-bis-heterociclicilúrea reactiva, por ejemplo, carbonildiimida, por ejemplo, en un disolvente polar inerte.

Además, tales ésteres se obtienen, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto diazótico adecuado, tal como un diazoalcano inferior, por ejemplo, diazometano ó diazobutano ó un fenildiazoalcano inferior, por ejemplo, difenildiazometano, sí es necesario en presencia de un ácido Lewis, tal como por ejemplo, trifluoruro de boro ó por reacción con una isoúrea N,N'-disustituida, O- ó bién S-sustituida, ó isotioúrea, donde un sustituyente O y S son, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente terc.-butilo ó fenilalquilo inferior y N- ó bién N'-sustituyentes, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente isopropilo, cicloalquilo ó fenilo, ó según cualquier otro procedimiento de esterificación conocido y adecuado, tal como la reacción de una sal del ácido con un éster reactivo de un alcohol y un ácido inorgánico fuerte ó un ácido sulfónico orgánico fuerte.

En un compuesto de fórmula I obtenido se puede, además, un grupo hidroxilo libre ó parajeramente protegido existente en el resto R_1 transformar en forma en sí conocida en un grupo hidroxilo esterificado ó eterado según la definición de la presente invención. Las reacciones de esterificación de ésta clase se pueden efectuar, por ejemplo, por reacción de compuesto hidroxilo con el

correspondiente ácido carboxílico sulfónico en presencia de uno de los agentes de condensación arriba mencionados, por reacción del compuesto hidroxilo con un isocianato, anhídrido de ácido ó haluro de ácido, en caso dado en presencia de las bases arriba mencionadas, las esterizaciones correspondientes, por ejemplo, por empleo de los agentes de alquilación usuales.

Los grupos hidroxilo esterificados ó eterados mencionados, el sustituyente alquilo inferior X_1 y/ó el grupo carboxilo R_2 esterificado, fácilmente disociable por vía fisiológica están preferentemente ya contenidos en los productos de partida en ésta forma, siempre que sean suficientemente estables, es decir, que no varien durante la realización del procedimiento de la presente invención.

Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden formar sales de aquellos compuestos con grupos ácido, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como las sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido -etilcaprónico ó con un hidróxido alcalino diluido, con amoniaco ó una amina orgánica adecuada, empleandose preferentemente cantidades estequiométricas ó solo un exceso pequeño de agente formador de sal.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I con agrupaciones básicas se obtienen en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un ácido ó un intercambiador de aniones adecuados. Las sales internas de los compuestos de fórmula I, que contienen 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 isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles ó 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, por tratamiento con ácidos adecuados ó intercambiadores de cationes y las sales de adición de ácido por tratamiento con un medio
5 básico adecuado ó intercambiadores de aniones.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, las mezclas de los diastereómeros ó estereoisómeros, por ejemplo, los sin- y anti-isómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada,
10 cromatografía de adsorción (cromatografía de columna ó de capa delgada) ú otros procedimientos de separación conocidos. Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodos en la forma usual, en caso dado después de introducir agrupaciones formadoras de sal adecuadas, por ejemplo, por formación de una mezcla de sal diastereo-
15 isómera con medios formadores de sal ópticamente activos, separación de la mezcla en las sales diastereoisómeras y transformación de las sales separadas en los compuestos libres ó por cristalización fraccionada en disolventes ópticamente activos.

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

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos anteriormente señalados como especialmente preferentes.

30

Los productos de partida de fórmula II, donde el

grupo amino está en caso dado sustituido por un grupo que permita la acilación, son conocidos ó se pueden obtener según métodos conocidos.

Así se pueden obtener los compuestos de fórmula IIa, donde Y y Z significan halógeno, especialmente cloro, haciendo reaccionar una amina de fórmula R_1-OH con un derivado reactivo del ácido fórmico, tal como un 1,1-dihalógenometilalquiléter, por ejemplo, 1,1-diclorodimetiléter, ó bien empleando como compuesto de partida una formamida ó tioformamida de fórmula II y haciendo reaccionar ésta en forma conocida con un agente de halogenización y el haluro de halógenoformiminium obtenido tanto en uno como en otro caso, de fórmula IIa se aísla ó se sigue empleando in situ.

Como agentes de halogenización son adecuados los agentes de halogenización usuales, tales como los haluros de ácido inorgánicos ú orgánicos, preferentemente aquellos que se descomponen en productos de reacción volátiles ó fácilmente dissociables, especialmente los correspondientes cloruros, tal como cloruro oxalílico, fosgeno, difosgeno (cloroformiato de triclorometilo), oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo ó cloruro tionílico.

La reacción se efectúa por lo general en un diluyente ó disolvente inerte, tales como los arriba mencionados, especialmente en cloruro metilénico, cloroformo, dietiléter ó tolueno, a temperaturas entre -10 y $+30^{\circ}C$.

Los compuestos de fórmula IIa, donde Y significa alcoxi inferior, especialmente metoxi ó etoxi y Z significa el resto de un agente de alquilación, especialmente halógeno, el resto de mono-alquilo inferior-sulfato ó tetrafluorborato se obtienen haciendo reaccionar una formamida ó tioformamida de fórmula II con un agente de alquilación. Como agente de alquilación son adecuados los agentes de alquilación usuales, por ejemplo, los haluros de alquilo inferior, especialmente yoduro metílico, di-alquilo inferior-sulfato, por ejem-

plo, sulfato de dimetilo y de dietilo así como las sales de onium, por ejemplo, el ácido fluorbórico ó fluorsilícico, por ejemplo, tetrafluorborato de trietiloxonium. Esta reacción se puede realizar en uno de los disolventes inertes mencionados a temperatura normal ó a 5 temperaturas hasta el punto de ebullición del disolvente.

Las sales de iminiuméter ó bien iminiumtioéter obtenidas de fórmula IIa se pueden aislar y purificar ó, como arriba descrito, producir in situ y seguir empleando.

Los acetales ó bien tioacetales de formamida de 10 fórmula IIb se pueden obtener dejando actuar sobre las sales de iminiuméter ó bien iminiumtioéter anteriormente descritas alcoholes, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, metanol ó etanol, preferentemente en presencia de agentes básicos, por ejemplo, de las 15 aminas terciarias arriba mencionadas ó alcoholatos, por ejemplo, metilato sódico, ó bien tratando una amina de fórmula R_1-H con un derivado activado reactivo del ácido ortofórmico ó tioortofórmico, tal como un éster ó amidoacetal del mismo, por ejemplo, con un ortoéster del ácido fórmico ó tiofórmico, preferentemente en presencia de catalizadores Lewis, por ejemplo, con ortoformiato de trimetilo ú orto- 20 tioformiato de trietilo y $ZnCl_2$ ó eterato de trifluoruro de boro, ó con un diacetal de dimetilformamida, por ejemplo, dimetilacetal de dimetilformamida ó tratando una formamida ó tioformamida de fórmula II, en forma en sí conocida, con un agente de acetalización, tal como tetrafluorborato de trialquiloxonium, por ejemplo, tetrafluorborato 25 de trietiloxonium, en caso dado, a continuación con un agente alcalino, por ejemplo, con metilato sódico.

Las condiciones de reacción son conocidas y dependen, en primer lugar, de la violencia de la reacción a esperar. Así se realiza la reacción de una sal de iminiuméter con metilato sódico 30 ó con un alcohol en presencia de una base terciaria, preferentemente

bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -70°C hasta unos $+10^{\circ}\text{C}$, pudiendose trabajar sin embargo también a temperaturas más altas, es decir, por ejemplo, hasta unos 75°C si la estabilidad de los productos de partida y de los productos de reacción permite una temperatura elevada.

Las demás reacciones, por ejemplo, la reacción de dimetilacetal de dimetilformamida con una amina de fórmula $\text{R}_1\text{-H}$, se realizan preferentemente en un disolvente inerte ó en un exceso del derivado de ácido ortofórmico como diluyente y, en caso dado, para acelerar la reacción a su punto de ebullición.

Las formamidas ó bien ó bien tioformamidas de fórmula II, en caso dado empleadas como materiales de partida, se pueden obtener de las aminas de fórmula $\text{R}_1\text{-H}$ con agentes de formilación usuales, por ejemplo, cloral, por ejemplo calentando durante varias horas en un disolvente inerte tal como cloroformo.

Las aminas de fórmula $\text{R}_1\text{-H}$ son conocidas ó se pueden obtener de productos de partida conocidos en forma conocida ó análoga.

En el procedimiento de la presente invención así como en las medidas adicionales en caso dado a realizar, además, en la preparación de los productos de partida se pueden proteger pasajeramente, si es necesario, los grupos funcionales libres que no participan en la reacción en los productos de partida ó en los compuestos obtenibles según el presente procedimiento, tal como arriba descrito, por ejemplo, los grupos amino libres por acilación, tritilación ó sililización, los grupos hidroxilo ó mercapto, por ejemplo, por eterización ó esterificación y los grupos carboxilo libres, por ejemplo por esterificación, inclusive sililización, en forma en sí conocida y en cada caso después de efectuada la reacción, si se desea, liberar en forma en sí conocida, por ejemplo, como arriba descrito

especialmente por solvólisis ó reducción.

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 sustancia activa, ó una mezcla, tal como una de las mezclas de sustancias activas arriba mencionadas, junto ó en mezcla con excipientes ó agentes auxiliares usuales inorgánicos ú orgánicos, sólidos ó líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para la administración enteral ó, preferentemente, parenteral, ó bién en los preparados para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias especialmente también para la administración topical (por ejemplo, como gotas nasales), inhalatorias (por ejemplo, como spray de aerosol) ó bucal (por ejemplo, como caramelo). Así se emplean tabletas ó cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con materiales auxiliares, tales como excipientes y materiales de carga ó diluyentes, por ejemplo, sacarosa, lactosa, dextrosa, manitol, sorbitol, celulosa ó derivados de la celulosa, tal como celulosa metilica, fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico ó hidrogenofosfato cálcico y/ó glicina, y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó de calcio, y/ó polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maiz, de trigo, de arroz, de marante, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica y/ó polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico y/ó mezclas efervescentes ó agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Además, los nuevos compuestos farmacológicamente activos se pueden emplear en forma de preparados inyectables, por ejemplo, de administración intra-

venosa ó soluciones de infusión, de goteo ó de inhalación. Tales so-
 luciones son, preferentemente, soluciones ó suspensiones acuosas iso-
 tónicas, pudiendose preparar éstas en caso dado de preparados liofi-
 lizados que contengan la sustancia activa sola como mezcla ó junto
 5 con un excipiente, por ejemplo, manita, antes de su uso. Los prepara-
 dos farmacéuticos pueden estar esterilizados y/ó contener agentes
 auxiliares, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización,
 de humectación y/ó de emulsión, facilitadores de la solubilidad, sa-
 les para regular la presión osmótica y/ó tampones. Los presentes pre-
 10 parados farmacéuticos que, sí se desea, pueden contener ulteriores
 sustancias farmacológicamente valiosas se preparan en forma en sí
 conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, de granu-
 lación, de grageado, de disolución ó liofilización convencional y
 contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta 100 %, especialmente
 15 desde aproximadamente un 1 % hasta un 50 %, los liofilizados hasta
 aproximadamente un 100 % de la sustancia activa.

Los ejemplos a continuación sirven para la ilus-
 tración de la invención; las temperaturas se indican en grados cen-
 tigrados. Como eluyente en la cromatografía de capa delgada se em-
 20 plea:

Sistema A = Isopropanol-ácido fórmico-agua (77:4:19) (Como medio
 soporte sirve gel de sílice, como sustancia de referencia la ampi-
 cilina).

25

Ejemplo 1

Se obtiene el ácido 6β -[3-azabicyclo[3.2.2]non-
 3-il)-metilamino]-penicilánico agregando en una sola vez a una so-
 30 lución de 6,8 g de 3-dimetoximetil-3-azabicyclo[3.2.2]nonano y 4,3 cc

de diisopropiletilamina en 100 cc de cloruro metilénico absoluto a 0 - 5° bajo nitrógeno como gas protector 5 g de ácido 6-aminopenicilánico, la mezcla se agita a 0 - 5° durante unos 10 minutos y la solución clara que se forma se sigue agitando a temperatura ambiente durante otras 3 horas, el disolvente se retira en vacío, el residuo solidificado como espuma se disuelve en 70 cc de acetona con lo que se inicia la cristalización, se ajusta el pH de la solución con ácido tolueno-4-sulfónico a 7,0, los cristales se separan por filtración, se lavan con acetona y se recristaliza en etanol.

10 El compuesto se presenta en forma de su sal interna, p.f. 169 - 170° (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 281 \pm 1^\circ$ (bicarbonato sódico 0,5 - n); Rf 0,37 en el sistema A (ampicilina = 0,53); Espectro infrarojo (en nujol), bandas en 5,62 (escalón), 5,67, 5,97 y 6,28 μ .

15 El mono-hidrocloruro del ácido 6 β -[3-azabicyclo [3.2.2]non-3-il)-metilenamino]penicilánico se obtiene como sigue: 3,51 g (10 mmoles) de la sal interna se disuelven en 50 cc de cloroforno absoluto, ésta solución se mezcla con la cantidad equimolar de una solución al 5 % absolutamente etérica HCl, el producto cristalino que se precipita después de enfriar y reposar se separa por succión y se lava varias veces con éter absoluto.

20 El 3-dimetoximetil-3-azabicyclo[3.2.2]nonano empleado como producto de partida se puede obtener como sigue: 25 g de azabicyclononano comercial y 25 cc de dimetilacetal de dimetilformamida 25 hierven durante 2 horas bajo reflujo y a continuación se separan por destilación a presión normal los componentes volátiles hasta que la temperatura del destilado alcance los 60°, el residuo claramente líquido que queda se destila bajo N₂ en vacío a la bomba de aceite. P.eb. 0,1 70°.

Ejemplo 2

El ácido 6 β -[2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)-metilenamino]-penicilánico se obtiene como monohidrato haciendo reaccionar 5,4 g de 2-dimetoximetil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano y 3,9 cc de diisopropiletilamina como en el ejemplo 1 con 4,6 g de ácido 6-aminopenicilánico. El producto cristalizado se lava ulteriormente con 1,4-dioxano y se recrystaliza en isopropanol. P.f. 172 - 174°; $[\alpha]_D^{20} = + 236 \pm 1^\circ$ (NaHCO₃ 0,5 -n); Rf 0,35 en el sistema A (ampicilina = 0,50); Espectro IR (en nujol), bandas en 5,65, 5,94, 6,16, 6,26 (escalón) μ .

El 2-dimetoximetil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano empleado se puede obtener análogo al ejemplo 1 partiendo de 4,6 g de 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (H. Stetter y K. Heckel, Chem. Ber. 106, 339 (1973)) y 9,5 cc de dimetilacetal de dimetilformamida. P.eb. 0,1 80°.

Ejemplo 3

El ácido 6 β -[3-aza-10-oxatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-il)-metilenamino]-penicilánico se obtiene como hemihidrato haciendo reaccionar 2,1 g de 3-dimetoximetil-3-aza-10-oxatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]decano y 1,41 cc de diisopropiletilamina como en el ejemplo 1 con 1,65 g de ácido 6-aminopenicilánico. La solución de reacción se ajusta con ácido tolueno-4-sulfónico a un pH de 5,5 - 6,0, el producto cristalizante se separa por succión y se lava ulteriormente con mucha acetona. P.f. 163° (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 246 \pm 1^\circ$ (NaHCO₃ 0,5-n); Rf 0,25 en el sistema A (ampicilina = 0,55); Espectro IR (en nujol), bandas en 5,63 (escalón), 5,67, 5,97 y 6,27 μ .

El producto de partida se prepara como sigue:

- a) 18,7 g de N-bencil-2-furfurilamina (R.L. Hinmann y K.L. Hamm, J. Org. Chem. 23, 529 (1955)), disueltos en 120 cc de etanol, se mezclan con 16,6 g de carbonato potásico, después se gotean a temperatura ambiente en el transcurso de 15 minutos 12,2 g de bromuro alílico y la mezcla se hierve durante 20 horas bajo reflujo. Después de enfriar se filtra, el filtrado se evapora en vacío, el residuo líquido se disuelve en 250 cc de éter, se filtra hasta estar claro, se lava dos veces, cada una con 100 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y en vacío se retira el éter y el residuo se destila. Se obtienen 21,2 g $\bar{\bar{=}}$ 93,4 % de N-alil-N-bencil-2-furfurilamina, P.eb. 0,01 82 - 85°.
- b) Una solución de 1,4 g de dihidrato de ácido oxálico en 12 cc de agua, se mezcla con 2,3 g de N-alil-N-bencil-2-furfurilamina, la suspensión blanca que se forma se filtra y el filtrado claro se calienta durante 20 horas bajo reflujo. Por succión se separa el monooxalato de N-bencil-3-aza-10-oxatriciclo/2.1.0^{1,5}/decano que después de enfriar se obtiene en forma de cristales teñidos ligeramente marrón, P.f. 195 - 196°.
- c) Una solución de 22,7 g de la base liberada del monooxalato anterior en 200 cc de etanol absoluto se mezcla con 82,5 cc de ácido clorhídrico etanólico (4,88 g de HCl/100 cc) y 2 g de Pd-carbón (con un 5 % de Pd) y a 1 - 4 bar se hidrogena hasta una recepción de hidrógeno de 4,61 litros, se separa por filtración del catalizador, el filtrado se concentra en vacío a 50 cc y a unos 40° se agregan unos 30 cc de éter. Los cristales precipitados del hidrocloruro del 3-aza-10-oxatriciclo/5.2.1.0^{1,5}/decano del p.f. 172 - 173° se separan por succión y de éstos se libera la base en la forma usual.

d) Análogo al ejemplo 1 se obtiene, partiendo de 6,9 g (0,05 moles) de la base anterior y 15 cc (0,114 moles) de N,N-dimetilformamida-dimetilacetal, el 3-dimetoximetil-3-aza-10-oxa-triciclo [5.2.1.0^{1,5}]decano; P.eb._{0,1} 92°.

5

Ejemplo 4

El ácido 6β-[(4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-il)-metilenamino]-penicilánico se obtiene como hemihidrato haciendo reaccionar 9,2 g de 4-dimetoxidimetil-4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undecano y 6 cc de diisopropiletilamina como en el ejemplo 1 con 7,6 g de ácido 6-aminopenicilánico. La solución de reacción se ajusta con ácido tolueno-4-sulfónico a un pH de 5,5-6,0, el producto que cristaliza se separa por succión y se lava con acetona. P.f. 166° (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = 271 \pm 1^\circ$ (NaHCO₃ 0,5-n); Rf 0,36 en el sistema A (ampicilina = 0,49); Espectro IR (en nujol), bandas en 5,65, 5,95 y 6,26 μ.

10

15

El producto de partida el 4-dimetoximetil-4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undecano se obtiene análogo al ejemplo 1 partiendo de 9,1 g de 4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undecano (M. Fumimoto y K. Okabe, Chem. Pharm. Bull. 10, 714 (1962)) y 20 cc de dimetilacetal de dimetilformamida; P.eb._{0,9} 119°.

20

Ejemplo 5

25

El ácido 6β-[(4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico se obtiene como hemihidrato haciendo reaccionar 8,7 g de 4-dimetoximetil-4-endo-azatriciclo [5.2.2.0^{2,6}]undec-8-eno y 6 cc de diisopropiletilamina como en el ejemplo 1 con 7,2 g de ácido 6-aminopenicilánico disolviendo el re-

30

residuo de evaporación en 80 cc de acetona, ajustando la solución con 5,6 g de ácido tolueno-4-sulfónico a un pH de 5,5 - 6,0 y separando por succión los cristales precipitados y lavando a continuación con acetona. P.f. 166° (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 262 \pm 1^\circ$ (NaHCO₃ 0,5 - n); Rf 0,37 en el sistema A (ampicilina = 0,49); Espectro IR (en nujol), bandas en 5,65, 5,95 y 6,26 μ .

El producto de partida el 4-dimetoximetil-4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-eno se obtiene análogo al ejemplo 1. partiendo de 10,8 g de 4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-eno (M. Fumimoto y K. Okabe, Chem. Pharm. Bull. 10, 714 (1962)) y 24 cc de dimetilacetal de dimetilformamida. P.eb. 0,9 116°.

Ejemplo 6

El ácido 6 β -[3-endo-benzhidriloxi-8-azabicyclo [3.2.1]oct-8-11)-metilenoamino]-penicilánico se obtiene agitando una suspensión de 1,3 g (6 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en una solución de 2,4 cc (11,5 mmoles) de hexametildisilaza y 50 cc de cloruro metilénico seco durante 15 horas bajo reflujo, enfriando la solución clara que se forma, agregando 2,7 g (7,2 mmoles) de cloruro de 3-endo-benzhidriloxi-8-cloro-formiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano, disueltos en 20 cc de cloruro metilénico, continuando la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, goteando 15 cc de agua, extrayendo la mezcla tres veces con tampón de fosfato frío del pH 7,8, secando la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y evaporando en vacío. El residuo se recrystaliza en éter y funde entonces a 130° (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = 151 \pm 1^\circ$ (1% en cloroformo); Rf 0,63 en el sistema A (ampicilina = 0,56); Espectro IR (en nujol), bandas en 5,67, 5,89 y 6,23 μ .

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) Hidrocloruro de 3-benzhidriloxinortropano (3,6 g; 0,9 mmoles) [R. Banholzer, A. Heusner y W. Schulz Annalen der Chemie 1975, 2227] se reparte entre, cada vez, 100 cc de lejía sódica 2-n y 100 cc de cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a 50 cc, se mezcla con 1,1 cc (11,5 mmoles) de cloral anhidro, se agita durante la noche bajo reflujo, se evapora, el residuo se frota con éter absoluto, el material insoluble en éter de deshecha, la solución etérica clara se evapora y el residuo se recristaliza en ciclohexano. El N-formil-3-endo-benzhidriloxinortropano obtenido funde a 116 - 118°.

b) N-formil-3-endo-benzhidriloxinortropano (2,6 g; 8,4 mmoles) se mezcla en 20 cc de éter absoluto a 0 - 5° gota a gota, bajo agitación, con una solución de 0,72 cc (8,4 mmoles) de cloruro oxalílico en 5 cc de éter absoluto, la mezcla formada se agita a continuación durante la noche a temperatura ambiente y el cloruro del 3-endo-benzhidriloxi-8-cloro-formiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano fuertemente hidrocópico, se seca en vacío sobre pentóxido de fósforo.

20 Ejemplo 7

El ácido 6 β -[3-endo-benciloxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-metilenamino]-penicilánico se obtiene agitando una suspensión de 1,09 g (5 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en una solución de 2 cc (10 mmoles) de hexametildisilazano y 50 cc de cloruro metilénico seco durante 15 horas bajo reflujo enfriando la solución clara que se forma, agregando 1,7 g (5,7 mmoles) de cloruro de 3-endo-benciloxi-8-cloro-formiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano, disueltos en 20 cc de cloruro metilénico, agitando aún durante 1 hora a temperatura ambiente, agregando 12 cc de agua, extrayendo la mezcla

tres veces con tampón de fosfato frío del pH 7,8, secando la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporando en vacío. El residuo frotado con éter absoluto funde a 128° (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 216 \pm 1^\circ$ (1% en cloroformo); Rf 0,53 en el sistema A (ampicilina = 0,56); Espectro IR (en nujol); bandas en 5,63, 5,82 y 6,26 μ .

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) En un matrás provisto de agitador seco se introducen 4,1 g de dispersión de hidruro sódico (60 % de NaH) en aceite (0,102 moles), se lava tres veces con pentano seco, se recubre con dimetilformamida absoluta, se agrega una solución de 6,81 g (0,048 moles) de tropina comercial en 100 cc de dimetilformamida, la mezcla se calienta cuidadosamente a 75°, con lo que se inicia un fuerte desarrollo de hidrógeno, se agita a continuación aún durante 1 hora a 75°, se enfría a temperatura ambiente, bajo fuerte agitación se gotean 8,24 cc (0,07 moles) de bromuro bencílico en 50 cc de dimetilformamida, la mezcla se agita durante la noche a 80°, se evapora en el evaporador rotativo, el residuo resinoso se seca en alto vacío a 0,1 Torr, se le reparte entre HBr 2-n y cloruro metilénico, la fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora obteniéndose un residuo marrón que, recristalizado en acetona dá el hidrobromuro del 3-endo-benciloxi-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano del p.f. 202 - 204°.

25

b) La base liberada del hidrobromuro anterior se disuelve en 16 cc de tolueno absoluto, se mezcla con 30 cc de fosgeno en tolueno (20 %) y se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Una reducida cantidad del material precipitado se separa por filtración y el filtrado claro se evapora totalmente obteniéndose el 3-endo-

30

benciloxi-8-cloroformil-8-azabicyclo[3.2.1]octano como aceite casi incoloro claro.

5 c) El producto intermedio anterior (1,6 g = 0,034 moles) se suspende en un matr az provisto de agitador de 2 litros de capacidad en 500 cc de agua, se agita durante 30 minutos bajo reflujo, se filtra en caliente y la solución clara se evapora totalmente obteniendose cristales incoloros que, recristalizados en isopropanol d an el hidrocloreuro del 3-endo-benciloxinortropano del p.f. 223 -
10 225 .

d) La base liberada del hidrocloreuro anterior (2,4 g = 11 mmoles) en 40 cc de cloroformo se mezcla con 1,07 cc (1,2 mmoles) de cloral anhidro, se agita durante la noche bajo reflujo, se evapora
15 y el aceite incoloro obtenido se disuelve en cloruro metilénico, se filtra a través de 100 g de gel de sílice y se evapora, obteniendose el N-formil-3-endo-benciloxinortropano como aceite incoloro.

e) Análogo al ejemplo 6b) se obtiene de 1,9 g (7,75
20 mmoles) de N-formil-3-endo-benciloxinortropano el cloruro del 3-endo-benciloxi-8-cloroformiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano.

Ejemplo 8:

25 50 cc de una solución enfriada con hielo de 6-aminopenicilinato de trimetilsililo en cloruro metilénico, preparado análogo al ejemplo 7 de 4,32 g (20 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico se mezclan con 8,4 cc (60 mmoles) de trietilamina y a continuación con 6,6 g (20 mmoles) de cloruro de 3-endo-(N,N-dimetilaminoacetoxi)-
30 8-cloroformiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano en 20 cc de cloruro me-

tilénico. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se vierte sobre 100 cc de solución enfriada con hielo de tampón de fosfato de un pH de 7,8, la fase orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se evapora en vacío y el residuo se frota con dietiléter, obteniéndose el ácido 6β -[3-endo-(N,N-dimetilaminoacetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-11]-metilnamino]-penicilánico en forma cristalina.

El producto de partida se prepara como sigue:

10 a) 5,2 g (41 mmoles) de nortropina [S.P. Findlay, J.Amer. Chem. Soc. 75 3204 (1953)] en 100 cc de cloroformo se mezclan con 6,05 g (41 mmoles) de cloral y la mezcla se agita durante la noche a 50° . Se evapora en vacío y el residuo se agita con 20 cc de dietiléter anhidro con lo que se obtiene la N-formilnortropina
15 del p.f. $105 - 110^\circ$.

b) 5 g de N-formilnortropina (32 mmoles) en 100 cc de benceno absoluto se mezclan con 5,5 cc (32 mmoles) de diisopropiletilamina y se enfría a $0 - 5^\circ$. A ésta mezcla se gotea a $0 - 5^\circ$
20 una solución de 2,6 cc (32 mmoles) de cloruro cloroacético en 50 cc de benceno y se agita a continuación durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con agua, la fase orgánica se seca con $MgSO_4$ y se evapora en vacío. El residuo se extrae con dietiléter, éste se filtra a través de unos 50 g de gel de sílice y se evapora,
25 obteniéndose el 3-endo-cloroacetiloxi-8-formil-8-azabicyclo[3.2.1]octano como aceite marrón claro.

c) 2,3 g (10 mmoles) del compuesto cloroacetiloxi anterior y 2,5 cc de una solución de dimetilamina en benceno (20 %) se calienta en el tubo de bomba durante la noche a 80° . La mezcla se
30

evapora totalmente en vacío y el residuo se reparte entre cada vez 50 cc de solución enfriada con hielo de tampón de fosfato del pH 7,4 y cloruro metilénico. La fase orgánica se seca y se evapora en vacío obteniéndose el 3-endo-(N,N-dimetilaminoacetoxi)-8-formil-8-azabicyclo[3.2.1]octano.

d) 2,4 g (10 mmoles) de éste compuesto en 40 cc de dietiléter absoluto se mezclan, gota a gota a 0 - 5°, con una solución de 0,86 cc (10 mmoles) de cloruro oxalílico en 5 cc de dietiléter y la mezcla se agita a continuación durante la noche a temperatura ambiente. El cloruro del 3-endo-(N,N-dimetilaminoacetoxi)-8-cloroformiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano precipitado es fuertemente hidrosκόpico y por ésta razón se emplea sin ulterior purificación después de un breve secado en alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

Ejemplo 9

Análogo al ejemplo 8 se obtiene de 4,32 g (20 mmoles) de ácido 6.aminopenicilánico y 7,48 g (20 mmoles) de cloruro 3-endo-(2-benciloxicarbonilacetiloxi)-8-cloroformiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano en presencia de 5,6 cc (40 mmoles) de trietilamina el ácido 6β - { [3-endo-(2-benciloxicarbonilacetiloxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-metilnamino } - penicilánico que se hidrogena con paladio-carbón (10 % de Pd) en metanol bajo presión normal. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en dietiléter obteniéndose el ácido 6β - [(3-endo-maloniloxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-metilnamino] - penicilánico.

a) El producto de partida para esto necesario se ob-

tiene mezclando 5 g (32 mmoles) de la N-formilnortropina descrita en el ejemplo 8 en 200 cc de benceno absoluto en presencia de 4,9 g (38 mmoles) de diisopropiletilamina a 0 - 5° con una solución de 7,1 g (33,6 mmoles) de cloruro de ácido bencilmalóico en 50 cc de benceno y agitando a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Se aísla el 3-endo-(2-benciloxicarbonilacetiloxi)-8-formil-8-azabicyclo[3.2.1]octano formado como aceite marrón vertiendo la solución sobre solución de bicarbonato sódico diluida y hielo, separando la fase orgánica, secando sobre MgSO₄ y evaporando. Para la ulterior purificación se cromatografía el material en bruto en 200 g de gel de sílice obteniéndose un aceite casi incoloro (6,6 g = 20 mmoles).

b) De 6,6 g (20 mmoles) del producto anterior se obtiene el cloruro del 3-endo-(2-benciloxicarbonilacetiloxi)-8-cloroformiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano análogo al método descrito en el ejemplo 8 haciéndole reaccionar con 1,72 cc (20 mmoles) de cloruro oxalílico.

20 Ejemplo 10

Análogo al método descrito en el ejemplo 8 se obtiene de 4,32 g (20 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico y 5,44 g (20 mmoles) de cloruro de 3-endo-(2-dimetilaminoetoxi)-8-cloroformiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano en presencia de 5,6 g (40 mmoles) de trietilamina el ácido 6β-(3-endo-(2-dimetilaminoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-metilnamino-7-penicilánico puro.

El producto de partida se obtiene como sigue:

30 a) A 15 cc de lejía sódica al 50 % se agregan 0,5 g de

bisulfato de tetrabutylamonium, 80 cc de tolueno y 2,5 g (21 mmoles) de cloruro 2-dimetilaminoetilico. Esta mezcla se mezcla bajo agitación a temperatura ambiente en porciones durante 1 hora con 3,1 g (20 mmoles) de N-formilnortropina y a continuación se sigue agitando aún durante 1 hora. La fase orgánica se separa, se agita dos veces, cada una con 100 cc de agua, se seca con $MgSO_4$ y se evapora en vacío. El 3-endo-(2-dimetilaminoetoxi)-8-formil-8-azabicyclo[3.2.1]-octano en bruto obtenido de ésta manera se hace reaccionar análogo al método descrito en el ejemplo 9b) con 1,72 cc (20 mmoles) de cloruro oxalílico obteniendose el cloruro del 3-endo-(2-dimetilaminoetoxi)-8-cloroformiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano que se seca en alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

Ejemplo 11

15

En un aparato secado bajo nitrógeno se introduce en una solución de 3,82 g (0,0115 moles) de 3-endo-tricloroetoxicarboniloxi-8-formil-8-azabicyclo[3.2.1]octano en 150 cc de dietiléter fosgeno a 0 - 5° hasta que ya no se forme ningún precipitado.

20

El cloruro de 3-endo-tricloroetoxicarboniloxi-8-cloroformiminium-8-azabicyclo[3.2.1]octano preparado de ésta manera se separa por filtración bajo nitrógeno, se disuelve en 50 cc de cloroformo y ésta solución se gotea a 0 - 5° durante 30 minutos a una solución de 6-aminopenicilanato de trimetilsililo, preparado de 2,16 g (0,01 moles) de ácido 6-aminopenicilánico y hexametildisilazano en 100 cc de cloroformo [K.W. Glombitza, Annalen der Chemie 673, 166 (1964)].

25

La mezcla se enfría a -10 hasta -15° y a ésta temperatura se gotean 3,75 cc de trietilamina con lo que se tinte ligeramente rojo. Después de otros 30 minutos a ésta temperatura se evapora la mezcla total-

30

mente a 0° y la espuma sólida que queda se frota con una solución de

0,5 cc de 2-butanol en 100 cc de dietiléter. El polvo casi incoloro se separa por filtración y se seca sobre P_2O_5 en vacío. De ésta manera se obtienen 4,1 g de ácido 6β -[3-endo-tricloroetoxicarboniloxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-11)-metilnamino]-penicilánico del p.f. 138° (bajo descomposición).

El producto de partida se prepara como sigue:

- a) 5,2 g (0,041 moles) de nortropina en 100 cc de cloroformo se mezclan con 6,05 g (0,04 moles) de cloral y la mezcla se agita durante 16 horas a 50° . Se evapora en vacío y el residuo se agita con 20 cc de dietiléter anhidro obteniéndose 4,4 g de N-formilnortropina del p.f. $105 - 110^\circ$.
- b) 12,7 g (0,081 moles) de N-formilnortropina en 310 cc de tetrahidrofurano anhidro se mezclan a $0 - 5^\circ$ con 11 cc (0,081 moles) de cloroformiato de tricloroetilo. a continuación se gotean en el transcurso de 1 hora a $0 - 5^\circ$ 6,6 cc (0,081 moles) de piridina bajo agitación y la mezcla se sigue agitando aún durante 1 hora a ésta temperatura, después se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se reparte entre agua y cloruro metilénico, la fase orgánica se separa y se lava dos veces con agua. Secando sobre sulfato sódico y evaporando en vacío se obtiene un aceite incoloro que cristaliza después de agregar 50 cc de dietiléter. De ésta manera se obtienen 11,1 g de 3-endo-tricloroetoxicarboniloxi-8-formil-8-azabicyclo[3.2.1]octano del p.f. $115 - 116^\circ$.

Ejemplo 12

500 mg (0,001 moles) de ácido 6β -[3-endo-tricloroetoxicarboniloxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-11)-metilnamino]-penicilánico

se disuelven en una mezcla de 5 cc de ácido acético glacial y 5 cc de acetonitrilo y ésta solución se mezcla a 0 - 5° con 650 mg (0,01 g-átomos) de polvo de zinc, agregados en porciones de 100 mg en el transcurso de 6 horas. Las operaciones a continuación se han de realizar a 0 - 5°:

El zinc en exceso se separa por filtración y el filtrado se evapora en alto vacío. El residuo resinoso amarillo se disuelve en 20 cc de agua y en la mezcla se introduce sulfuro de hidrógeno hasta que ya no se forme ningún ulterior precipitado. Se filtra y el filtrado se extrae con 3 porciones de 50 cc de cloruro metilénico. Por liofilización de la fase acuosa se obtienen 135 mg de ácido 6 β -[3-endo-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-metileno-7-penicilánico.

15 Ejemplo 13

551 mg (0,00328 moles) de N-formil-N'-metilbispidina (= 3-formil-7-metil-3,7-diazabicyclo[3.2.1]nonano) se disuelven en un aparato secado bajo nitrógeno en 20 cc de dietiléter y en ésta solución se introduce fosgeno a 0 - 5° hasta que ya no se forme ningún ulterior precipitado. El cloruro de N-cloroformiminium-N'-metilbispidínico obtenido de ésta manera se separa por filtración bajo nitrógeno, se disuelve en 5 cc de cloroformo y ésta solución se gotea a 0 - 5° durante 15 minutos a una solución de 6-aminopenicilinato de trimetilsililo preparado de 648 mg (3,0 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico y hexametildisilazano en 20 cc de cloroformo [K.W. Glombitza, Annalen der Chemie 673, 166 (1964)]. La mezcla se sigue agitando aún durante 9 horas a ésta temperatura y se evapora en vacío. El residuo resinoso se agita con una mezcla de 0,2 cc de 2-butanol en 20 cc de dietiléter y se obtienen 909 mg de ácido 6 β -[7-

metil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-metilenamino]-penicilánico del p.f. 160° (bajo descomposición).

El producto de partida se prepara como sigue:

5 0,5 g (0,00358 moles) de N-metilbispidina [E.E. Smisman & P.C. Ruenitz, J. org. Chem. 41, 1593 (1976)] disueltos en 10 cc de cloroformo se mezclan con 0,527 g de cloral y se calienta durante 15 horas a 50°. La mezcla enfriada se pasa a través de una columna de 2 cm de altura de óxido de aluminio (diámetro 2 cm) y se
10 lava ulteriormente con 50 cc de cloroformo. Después de evaporar en vacío se obtienen 551 mg de N-formil-N'-metilbispidina, que se puede seguir utilizando sin ulterior purificación.

Ejemplo 14

15 6β-[4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilanoato de pivaloiloximetilo se obtiene si 5,0 g (0,013 moles) de ácido 6β-[4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico (correspondiente al ejemplo 5) y
20 2 cc (0,015 moles) de trietilamina se agitan en 40 cc de dimetilformamida hasta que se forme una solución casi clara, se agregan en una sola vez 1,95 g (0,013 moles) de cloruro pivaloiloximetílico y se sigue agitando durante la noche bajo nitrógeno como gas protector a temperatura ambiente, el disolvente se retira en vacío, el residuo
25 se agita en éster acético, la suspensión formada se filtra, el filtrado se extrae dos veces con solución de bicarbonato sódico saturada, enfriada con hielo y una vez con agua de hielo, se seca sobre sulfato de magnesio se evapora y el residuo que solidifica en forma espumada se recristaliza en 20 cc de dietiléter; p.f. 177 - 178°;
30 $[\alpha]_D^{20} = 432 \pm 1^\circ$ (1,0 % en CHCl₃); Espectro IR (en CH₂Cl₂), bandas

en 1760, 1650 y 1608 cm^{-1} .

Para la transformación en el hidrocioruro se disuelve el compuesto anterior en cloruro metilénico, se mezcla con la cantidad calculada de una solución etérica de HCl y el hidrocioruro se hace cristalizar mediante adición de más eter y se seca. Cristales blancos de p.f. 142° (descomposición).

Ejemplo 15

Ampollas secas ó viales, conteniendo 0,5 g de la sal interna del ácido 6 β -[(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-metilnamino]-penicilánico se preparan como sigue:

Composición (Para 1 ampolla ó vial)

Sal interna del ácido 6 β -[(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-metilnamino]-penicilánico	0,5 g
Manita	0,05 g

Una solución acuosa esterilizada de la sal interna del ácido 6 β -[(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-metilnamino]-penicilánico y de la manita se somete bajo condiciones asépticas en ampollas de 5 cc ó viales de 5 cc a un secado por congelación y las ampollas ó bien viales se cierran y se comprueban.

En forma análoga se pueden obtener ampollas secas con las otras sustancias activas de fórmula I descritas en los ejemplos anteriores, por ejemplo, con ácido 6 β -[(4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-il)-metilnamino]-penicilánico, ácido 6 β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilnamino]-penicilánico ó pivaloiloximetiléster del ácido 6 β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-

metilnamino]-penicilánico, ó un hidrato ó sal farmacéuticamente aceptable de éstos compuestos.

Ejemplo 16

5

Cápsulas conteniendo 0,25 g de la sal interna del ácido 6β -[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]-metilnamino]-penicilánico se preparan como sigue:

10 Composición (para 1000 cápsulas)

Sal interna del ácido 6β -[3-azabicyclo[3.2.2]non-3.il]-metilnamino]-penicilánico	250.000 g
Fécula de maiz	50.000 g
Polivinilpirrolidona	15.000 g
15 Estearato de magnesio	5.000 g
Etanol	q.s.

20

La sal interna del ácido 6β -[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]-metilnamino]-penicilánico y la fécula de maiz se mezclan y se humedecen con una solución de la polivinilpirrolidona en 50 g de etanol. La masa húmeda se impulsa a través de un tamiz con un ancho de malla de 3 mm y se seca a 45° , el granulado secado se pasa a través de tamiz con un ancho de malla de 1 mm y se mezcla con 5 g de estearato de magnesio. La mezcla se llena en porciones de 0,320 g en cápsulas duras.

25

En forma análoga se pueden preparar cápsulas con otras sustancias activas de fórmula I descritas en los ejemplos anteriores, por ejemplo, con monohidrato del ácido 6β -[2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il]-metilnamino]-penicilánico y ácido 6β -[3-

endo-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-metilnamino]-penicilánico, ácido 6 β -[(4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-yl)-metilnamino]-penicilánico, ácido 6 β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilnamino]-penicilánico ó pivaloiloximetiléster del ácido 6 β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilnamino]-penicilánico.

Ejemplo 17

Se preparan cápsulas, conteniendo en cada caso 0,200 g de hidrocioruro del pivaloiloximetiléster del ácido 6 β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilnamino]-penicilánico y 0,04 g de trimetoprima, trabajando de la siguiente manera:

Componentes:

15	Hidrocioruro del pivaloiloximetiléster del ácido 6 β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0 ^{2,6}]undec-8-enil)-metilnamino]-penicilánico	200 g
	Trimetoprima	40 g
	Polivinilpirrolidona	10 g
20	Estearato de magnesio	4 g

El hidrocioruro del pivaloiloxi metiléster del ácido 6 β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilnamino]-penicilánico y la trimetoprima se mezclan y se pasan a través de un tamiz de 0,84 mm (20 US Standard mesh). Después de volver a mezclar se humedece el polvo obtenido con una solución de polivinilpirrolidona en 150 cc de isopropanol. La mezcla humedecida se granula pasandola a través de un tamiz de 0,84 mm (20 US Standard mesh) y a continuación se seca a 30°C. Para la operación de secado se puede

emplear un horno secador usual con gabetas ú otro dispositivo de secado adecuado, que funcione por ejemplo, según el principio del hecho fluidificado.

5 Después de secar se pasa el granulado a través de un tamiz de 0,70 mm (25 US Standard mesh) y finalmente se mezcla con el estearato de magnesio.

10 El granulado terminado se llena en cápsulas de gelatina dura del Nº 1, conteniendo cada cápsula aproximadamente 0,260 g de granulado de los componentes de arriba, lo que corresponde a 1000 cápsulas.

Ejemplo 18

15 Tabletetas que contienen en cada caso 0,200 g de hidrocioruro del pivaloiloximetiléster del ácido 6β -[endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico y 0,020 g de trimetoprima se preparan según el siguiente modo de trabajo:

Componentes:

20

Hidrocioruro del pivaloiloximetiléster del ácido 6β -[endo-azatriciclo[5.2.2.0 ^{2,6} undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico	200 g
Trimetoprima	20 g
Polivinilpirrolidona	10 g
25 Celulosa, microcristalina	175 g
Fécula	80 g
Estearato de magnesio	4 g

El hidrocioruro del pivaloiloximetiléster del ácido

6 β -[endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico y la trimetoprima se mezclan como indicado en el ejemplo 17 y se tamiza. Después de volver a mezclar se humedece el polvo obtenido con 100 cc de una solución de polivinilpirrolidona en isopropanol.

5 La mezcla humedecida se granula pasandola a través de un tamiz de 0,84 mm (20 US Standard mesh) y a continuación se seca a 30°C. Después de secar se pasa el granulado a través de un tamiz de 0,70 mm (25 US Standard mesh) y a continuación se mezcla con la celulosa microcristalina, la fécula y el estearato de magnesio. El granulado

10 se prensa a tabletas utilizando prensas con un diámetro de 12 mm conteniendo en cada caso aproximadamente 0,500 g de los componentes de arriba, lo que corresponde a 1000 tabletas.

Ejemplo 19

15

Siguiendo el modo de trabajo descrito en el ejemplo 17 se prepara una tableta que tiene la siguiente composición:

Componentes para 1000 tabletas:

20

25	Pivaloiloximetiléster del ácido 6 β -[endo-azatriciclo[5.2.2.0 ^{2,6}]undec-8-enil)-metilenamino]-penicilánico	250 g
	Trimetoprima	100 g
	Polivinilpirrolidona	10 g
	Celulosa, microcristalina	175 g
	Fécula	80 g
	Estearato de magnesio	5 g

Cada tableta pasa aproximadamente 0,625 g.

Ejemplo 20

Para la administración peroral que se puede utilizar especialmente para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias se prepara la mezcla siguiente que se ha previsto en forma de una suspensión en agua ó en cualquier otro líquido potable directamente antes de su uso. La mezcla se compone de la dosis de los siguientes componentes:

10	Pivaloiloximetiléster del ácido 6β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0 ^{2,6}]undec-8-enil)-metilnamino]-penicilánico	100 mg
	Trimetoprima	20 mg
	Celulosa metílica	10 mg
	Azucar	2,5 mg
15	Sacarina sódica	8 mg
	Aroma, arbitrario	

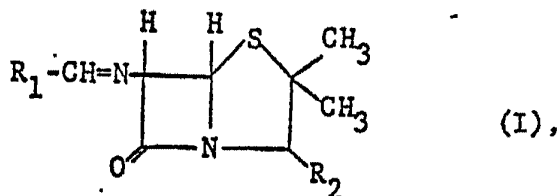
Esta dosis está prevista para su suspensión en aproximadamente 5 cc de un líquido adecuado.

En los ejemplos 19 - 20 se puede emplear en lugar del pivaloiloximetiléster, también el hidrocioruro del pivaloiloximetiléster del ácido 6β -[(endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-enil)-metilnamino]-penicilánico ó uno de los demás compuestos mencionados en los ejemplos 15 y 16, ó una sal de los mismos.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse 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 nuevos compuestos de 6-amino-penam de fórmula



5 donde R_1 significa un resto azaoligocicloalquilo enlazado a través del átomo de nitrógeno del anillo y conteniendo como mínimo un átomo de puente endo y en total 7 hasta 12 átomos de anillo, que en caso dado contiene un enlace doble y/o, en caso dado, como ulterior heteroátomo de anillo un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno en caso

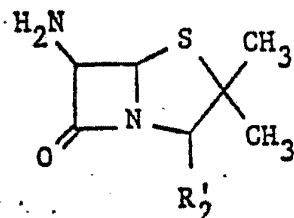
10 dado enlazador del resto X_1 , donde X_1 significa hidrógeno o alquilo inferior, y/o, en caso dado, un hidroxilo en caso dado esterificado o eterado, enlazado a un átomo de carbono del anillo, y donde R_2 significa un carboxilo, en caso dado esterificado por un grupo fisiológicamente dissociable, y las sales de tales compuestos, caracterizado

15 porque una formamida ó tioformamida de fórmula II, en caso dado activada,



donde X significa oxígeno o azufre y R_1 tiene el significado señalado bajo la fórmula I, y donde los grupos funcionales existentes en R_1 , en

20 caso dado están protegidos, o un derivado reactivo de una formamida ó tioformamida de éstas, se hace reaccionar con un derivado de 6-amino-penam de fórmula III



(III),

donde R_2' tiene el significado indicado más arriba para R_2 , o es un
 carboxilo protegido, o una sal inorgánica u orgánico de un compuesto
 de estos, y, si se desea o si es necesario, en un compuesto obtenido
 5 un grupo R_2' distinto al grupo R_2 se transforma en un grupo R_2 , y/o,
 si se desea o si es necesario, el (los) grupo(s) protector(es) que se
 encuentre(n) en uno o varios grupos funcionales protegidos se disocian
 y/o, si se desea o si es necesario, dentro de la definición de los pro-
 ductos finales un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto,
 10 y/o, si se desea o si es necesario, un compuesto obtenido de fórmula
 I se transforma en una sal o una sal obtenida en un compuesto de fór-
 mula I ó en otra sal, y/o, si se desea o si es necesario, una mezcla
 de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
 15 rizado porque como derivado reactivo de una formamida ó tioformamida
 de fórmula II se emplea una sal de formiminium de fórmula



donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, donde
 los grupos funcionales libres en caso dado presentes en R_1 están pre-
 20 ferentemente pasajeraamente protegidos, Y significa halógeno, especial-
 mente cloro, o un alcoxi inferior, en caso dado sustituido por fenilo,
 alcoxi inferior ó halógeno, y Z significa halógeno, tal como cloro,

bromo o iodo, o el resto aniónico de un agente de alquilación, especialmente un resto monoalquilsulfato, dialquilsulfato o tetrafluorborato, o un acetal de formamida o tioacetal de formamida de fórmula



5 donde R_1 y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y Alk significa un resto alquilo inferior, en caso dado sustituido por fenilo, alcoxi inferior o halógeno.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como derivado reactivo de una formamida o 10 tioformamida de fórmula II se emplea una sal de formiminium de fórmula IIa, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, donde los grupos funcionales libres en caso dado presentes en R_1 están preferentemente pasajeramente protegidos, Y significa cloro, metoxi, etoxi o benciloxi y Z significa cloro, bromo, iodo, monometilsulfato, 15 monoetilsulfato, dimetilfosfato o tetrafluorborato, o un formamidoacetal o formamidotioacetal de fórmula IIb, donde R_1 y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y Alk significa metilo o etilo.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 1 - 3, caracterizado porque el derivado reactivo de una formamida o tioformamida de fórmula II empleado se produce in situ y se reacciona.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque el derivado reactivo de una formamida o tioformamida de fórmula II se forma in situ de una amina de fórmula

R_1 -H y de un agente de condensación suministrador del átomo de carbono de la amidina, o de una formamida o tioformamida de fórmula II en caso dado después de la adición de sustancias fomentadoras de la reacción y simultaneamente, o a continuación, o en un momento ulterior se hace reaccionar con una amina de fórmula III, en caso dado protegida.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como agentes de condensación suministradores del átomo de carbono de la amidina se emplean derivados reactivos del ácido ortofórmico.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como derivados reactivos del ácido ortofórmico se emplean ésteres del ácido ortofórmico, ésteres del ácido tioortofórmico, diacetales de dialquilo inferior-formamida así como 1,1-dihalógenometil-alquilo inferior-éteres.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 - 7, caracterizado porque como sustancias fomentadoras de la reacción se emplean ácidos Lewis y/o bases orgánicas fuertes.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde R_1 significa un azabicycloalquilo enlazado a través del átomo de nitrógeno del anillo y conteniendo como mínimo un átomo de puente endo y en total 8 - 11 átomos de anillo, azabicycloalqueno, oxaazabicycloalquilo, diazabicycloalquilo, azatri-cicloalquilo, azatricicloalqueno, oxaazatricicloalquilo ó diazatri-cicloalquilo, donde un átomo de nitrógeno de anillo puede estar susti-

tuido por un grupo hidroxilo, en caso dado esterificado o eterado, y/o un segundo átomo de nitrógeno de anillo en caso dado contenido en un resto R_1 por un resto X_1 , del significado hidrógeno o alquilo inferior, y donde R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y las sales de tales compuestos.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde R_1 significa un azabicyclooctilo enlazado a través del átomo de nitrógeno del anillo y conteniendo como mínimo un átomo de puente endo, por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, especialmente nortropinilo enlazado en la posición 8, o 2-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilo, azabicyclononilo, especialmente 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo, y 9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilo, por ejemplo, un resto granatanino enlazado en la posición 9, oxaza- o diazabicyclononilo, especialmente 3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, por ejemplo, un resto bispidinilo enlazado en la posición 3, azatriciclodecilo, especialmente 2-azatriciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-ilo, 4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo ó 3-azatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo, azatricicloudécilo, especialmente 4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-ilo ó 8-azatriciclo[4.3.2.0^{1,6}]undec-8-ilo, azatriciclodecenilo, especialmente 4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-ilo, azatricicloudecenilo, especialmente 4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-en-4-ilo ó 8-azatriciclo[4.3.2.0^{1,6}]undec-3-en-8-ilo, oxazatriciclodecilo, especialmente 10-oxa-3-azatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo ó 10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo ó 3,10-diaza-triciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo, así como un 3-endo-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo (nortropinilo) en caso dado esterificado o eterado en el grupo hidroxilo, ó un 3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilo sustituido en la posición 7 por alquilo inferior, y donde R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y las

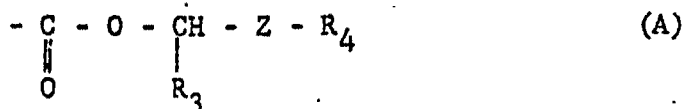
sales de tales compuestos.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde R_1 significa un 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo enlazado a través de un átomo de nitrógeno del anillo aza, 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo, 9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilo, 7-metil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, 2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo, 4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-ilo, 4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-en-4-ilo, 10-oxa-3-azatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo, 10-metil-3,10-diazatriciclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-3-ilo ó 3-endo-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo (nortropinilo), cuyo hidroxilo está esterificado por alcancilo inferior, carboxi-alcancilo inferior, dialquilo inferior-amino-alcancilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado una a tres veces sustituido por cloro, benzoilo, nicotinoilo, carbamoilo o toluenosulfonilo, o eterado por alquilo inferior, en caso dado una a tres veces sustituido por alcoxi inferior, carboxilo, por restos de amino básicos, especialmente dialquilo inferior-amino, fenilo o anisilo, y R_2 significa carboxilo, pivaloilo, oximetoxicarbonilo, alcoxi inferior-metoxicarbonilo, tal como metoximetoxicarbonilo, ó ftalidilo, oximetoxicarbonilo, así como las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se prepara el ácido 6β -[3-endo-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-metilamino]-penicilánico esterificado en el grupo 3-hidroxi por bencilo, benzhidrilo o dimetilaminoetilo ó esterificado por dimetilaminoacetilo, malonilo o tricloroetoxicarbonilo, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se preparan los ésteres fisiológicamente dissociables del ácido 6β -[4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-3-en-4-il)-metilnamino]-penicilánico y ácido 6β -[4-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-il)-metilnamino]-penicilánico y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y donde R_2 significa un grupo carboxilo esterificado, fácilmente dissociable bajo condiciones fisiológicas, de fórmula



donde R_3 significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con 1 - 3 átomos de carbono, especialmente hidrógeno y metilo, R_4 significa el resto de un ácido carboxílico, en caso dado sustituido, tal como de un ácido mono-, di- ó policarboxílico correspondiente, de un semide-
 rivado de ácido carbónico ó de un ácido sulfónico alifático o aromá-
 tico con hasta 18 átomos de carbono, así como alquilo inferior, susti-
 tuido por hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, amino o dial-
 quilo inferior-amino, tal como dimetilamino, cicloalquilo con 3 - 7
 átomos de carbono, fenilo, en caso dado sustituido por cloro, hidroxilo
 o metoxi, o fenil-alquilo inferior, correspondientemente sustituido,
 tal como bencilo correspondiente o α -feniletilo ó heterociclilo de
 cinco o seis miembros, en caso dado hidrogenado y en caso dado benzo-
 condensado, con 1 a 2 átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno de anillo

en posición adyacente al átomo de carbono enlazante, Z significa un grupo éter, tioéter, sulfinilo, sulfonilo, imino, alquilo inferior-imino, acilimino o un grupo de fórmula $-N-CH_2-O-CO-W$, donde $-O-CO-W$ representa el resto de un compuesto carboxilo antibiótica ó antibacteriamente eficaz enlazado a través del grupo carboxilo, especialmente el resto de un antibiótico correspondiente de la serie penam o cefem, tal como el resto enlazado a través del grupo carboxilo de un segundo ácido penam-3- ó cefem-4-carboxílico, en si conocido, por ejemplo, el resto correspondiente de un compuesto de fórmula I, ó el resto de la amoxicilina o ampicilina, ó donde la agrupación $-CH(R_3)-Z-R_4$ ó $-Z-R_4$ es componente del sistema de anillo heterocíclico, así como las sales de tales compuestos.

15 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se preparan el ácido 6β - $\sqrt[3]{3}$ -endo-hidroxi-8-(azabicyclo $\sqrt[3]{3.2.1}$ oct-8-il)-metilnamino $\sqrt[7]{}$ -penicilánico, el ácido 6β - $\sqrt[3]{(3}$ -azabicyclo $\sqrt[3]{3.2.2}$ non-3-il)-metilnamino $\sqrt[7]{}$ -penicilánico, el ácido 6β - $\sqrt[3]{(7}$ -metil-3,7-diazabicyclo $\sqrt[3]{3.3.1}$ non-3-il)-metilnamino $\sqrt[7]{}$ -penicilánico, el ácido 6β - $\sqrt[3]{(2}$ -azatriciclo $\sqrt[3]{3.3.1^{3,7}}$ dec-2-il)-metilnamino $\sqrt[7]{}$ -penicilánico, el ácido 6β - $\sqrt[3]{(3}$ -aza-10-oxatriciclo $\sqrt[5]{5.2.1.0^{1,5}}$ dec-3-il)-metilnamino $\sqrt[7]{}$ -penicilánico, el ácido 6β - $\sqrt[3]{(4}$ -azatriciclo $\sqrt[5]{5.2.2.0^{2,6}}$ undec-4-il)-metilnamino $\sqrt[7]{}$ -penicilánico ó las sales fisiológicamente compatibles de los mismos.

25 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se preparan el ácido 6β - $\sqrt[3]{(4}$ -endo-azatriciclo $\sqrt[5]{5.2.2.0^{2,6}}$ undec-8-en-4-il)-metilnamino $\sqrt[7]{}$ -penicilánico y las sales fisiologicamente compatibles del mismo.

17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

1 - 8, caracterizado porque se preparan el éster de pivaloiloximetilo del ácido 6β -/(4-endo-azatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-enil)-metileno-amino-7-penicilánico y las sales fisiológicamente compatibles del mismo.

5 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 17, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo 10 las condiciones de reacción o se emplea en forma de uno de sus derivados reactivos, por ejemplo, de la sal.

19.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de 6-amino-penam, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 La presente Memoria consta de 74 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 JUN. 1978

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GÓMEZ ABEJO Y CA
p. p. Firmado: J. Suarez Diez

