

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

17 ES	11 21 22	476164	10 A1
FECHA DE PRESENTACION		20-12-78	

5 MAR. 1979

Concedido el Registro de acuerdo con los requisitos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 56 912.6	21-12-77	Rep. Fed. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS ESPECTI NOMICINICOS"

71 SOLICITANTE (S)
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG Case 5/724

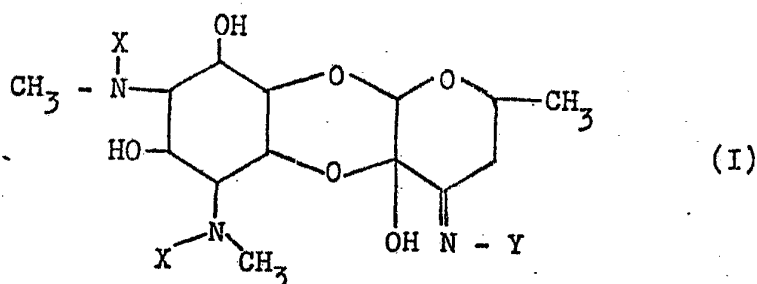
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Roland Maier, Dr. Eberhard Weitun, Dr. Wolfgang Reuter y Dr. Bernd Wetzel

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.353)

La invención se refiere a nuevos derivados espectinomícínicos de la fórmula general I,



10

a sus sales por adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, si en los compuestos de la fórmula general I están contenidos radicales básicos, y a un procedimiento para su preparación. Los compuestos de la fórmula general I son

15 productos intermedios valiosos para la preparación de espectinomícilaminas de intensa actividad antimicrobiana. En la fórmula general I anterior:

20

X significa un átomo de hidrógeno, un grupo orgánico, conocido a partir de la química de los péptidos, fácilmente se

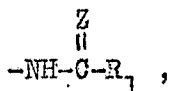
20 parable mediante tratamiento con ácidos, bases o mediante reducción, tal como el grupo benciloxicarbonilo, el grupo 4-bromo- o 4-nitro- o 4-cloro-benciloxicarbonilo, el grupo 4-metoxi- o 3,4-dimetoxi- o 3,4-metilen-dihidroxi- o 3,4,5-

25 -trimetoxi- o 4-deciloxi- o 4-acetoxi- o 4-etoxicarboniloxi- benciloxicarbonilo, un grupo alcóxicarbonilo saturado o

insaturado con 1 hasta 12 átomos de carbono, que eventual-
mente puede estar sustituido con un grupo furilo-(2), con
un grupo para-tolilsulfonilo, con uno o varios átomos de ha-
lógeno, con un grupo alcoxi o alcoxi-alcoxi con 1 hasta 3
5 átomos de carbono en la porción alcohólica y con 1 hasta 3
átomos de carbono en la porción alcohilénica, por ejemplo
el grupo furil-(2)-metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2-(pa-
ra-tolil-sulfonil)-etoxicarbonilo, 2-bromo-etoxicarbonilo,
2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo, 2-(2-metoxi-etoxi) etoxicar-
10 bonilo, 3-metil-pentil-(3)-oxicarbonilo, pero especialmente
el grupo ter-butiloxicarbonilo, un grupo cicloalcoholoxicar-
bonilo con 5 hasta 12 átomos de carbono, tal como el grupo
ciclopentiloxicarbonilo o ciclohexiloxicarbonilo, ambos de
los cuales pueden estar sustituidos con un grupo metilo,
15 etilo o ter-butilo, el grupo isoborniloxicarbonilo o el
grupo adamantil-(1)-oxicarbonilo, un grupo fenil- o bifenil-
-alcoxicarbonilo, el cual puede estar sustituido en el radi-
cal fenilo con uno hasta tres grupos metilo o metoxi y cuyo
grupo alcohileno, que puede ser lineal o ramificado, contie-
20 ne 2 hasta 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo el gru-
po $\alpha\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo o el grupo
2-(bifenilil-(4))-propil-(2)-oxicarbonilo, el grupo difenil-
-metoxicarbonilo, un grupo feniloxicarbonilo, que puede es-
tar eventualmente sustituido con un grupo nitro, metoxi o
25 metilo, un grupo dialcoholaminooxicarbonilo, tal como el

grupo dimetilaminooxi-carbonilo, o el grupo piperidinooxi-carbonilo, un grupo alcohiltiocarbonilo con 1 hasta 4 átomos de carbono en el radical alcohol, el grupo benciltiocarbonilo, el grupo formilo u otro grupo acilo alifático con 1 hasta 10 átomos de carbono, el cual puede estar eventualmente sustituido además con 1 hasta 3 átomos de halógeno, grupos hidroxí, radicales acilo, o con un grupo nitro, tal como el grupo trifluoroacetilo, acetoacetilo, 2-nitro-fenoxiacetilo, monocloroacetilo, 3-cloro-butiroilo, 3-hidroxiisocaproilo, además de ello X puede ser un grupo benzilo, 2-nitrobenzilo, 4-toluenosulfonilo, bencilsulfonilo o para-metoxibenzenosulfonilo o también un grupo bencilo o tritilo, Y significa el grupo hidroxí, metoxi y benciloxi, el grupo piperidino, un grupo de la fórmula

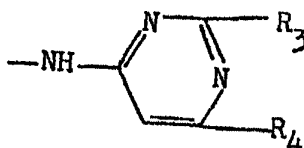
15



donde Z representa un átomo de oxígeno o de azufre y R₁ representa un grupo metilo eventualmente sustituido con el grupo ciano o morfolino, N-metil-anilino o N,N-metil-bencilamina, o representa un grupo fenilo eventualmente sustituido con el grupo hidroxí o amino, o representa el grupo piridilo, el grupo amino o anilino, así como un grupo alcoxi con 1 hasta 6 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 hasta 10 átomos de carbono o el grupo fenoxi,

25 Y significa además de ello un grupo de la fórmula general

-NH-SO₂-R₂, donde R₂ es el grupo metilo o para-tolilo, o un grupo de la fórmula general

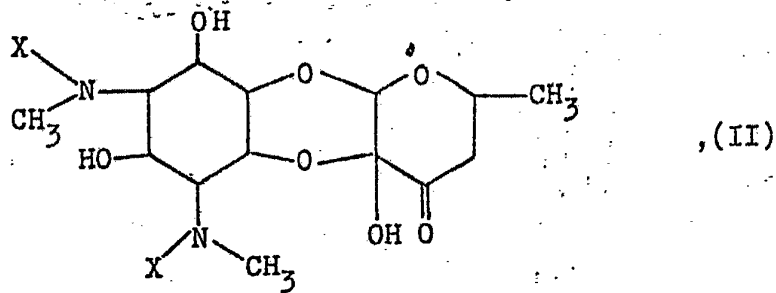


donde R₃ y R₄ representan el grupo metilo, fenilo o amino, o Y significa el grupo piridil-(2)-amino, pirimidil-(2)-amino, benzoxazol-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-quinolein-2-on-1-ilo o el grupo tetrahidroisoquinolein-4,4-dimetil-1,3-dion-2-ilo eventualmente sustituido en la porción aromática con un grupo metoxi, el grupo imidazolidin-2-on-1-ilo, el grupo imidazolidin-2,4-dion-1-ilo eventualmente sustituido en posición 3 con un radical fenilo, o el grupo oxazolidin-2-on-3-ilo eventualmente sustituido en posición 5 con el grupo metilo o etilo, con el grupo bencilo o para-clorobencilo o con un grupo fenilo eventualmente sustituido con 1 hasta 3 átomos de halógeno o con un grupo metoxi.

20 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados tal como sigue:

Mediante reacción de derivados espectinomícnicos de la fórmula general

25



5 donde X está definido tal como anteriormente, con compuestos de la fórmula general



10 donde Y está definido asimismo tal como anteriormente.

Las reacciones se realizan en agua o en un disolvente orgánico, por ejemplo en alcoholes, tales como etanol, isopropanol, en ácidos carboxílicos, tales como ácido acético glacial, en ésteres o éteres, tales como dioxano o en mezclas de tales disolventes a temperaturas comprendidas entre 0° y 100° C, preferentemente entre 0° y 50° C.

15 A partir de la bibliografía (véase P.F. Wiley, A.D. Argoudelis y H. Hoeksema, J. Am. chem. Soc. 85, 2.652 hasta 2.659 (1963)) es sabido que el grupo carbonilo cetónico en una
 20 espectinomicina (llamada allí todavía actinospectacina) de la fórmula II posee una reactividad solamente pequeña y no reacciona con la mayor parte de los reactivos carbonílicos; solamente con tiosemicarbazida se forma una tiosemicarbazona, pero ésta última desprende en su formación una molécula
 25 de agua, con lo que resulta un enlace olefínico en la molé-

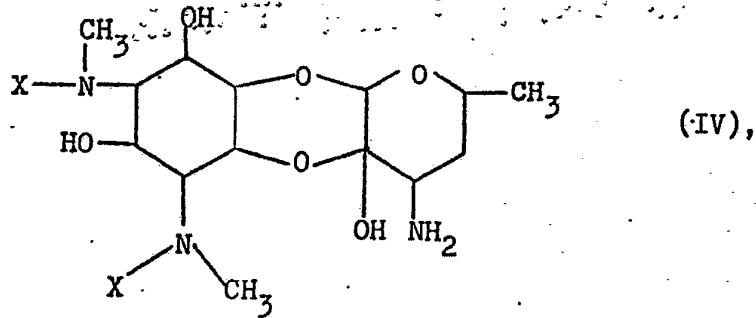
cula. No obstante, tanto más sorprendente es el hecho de que un compuesto de la fórmula general III proporcione por ejemplo con una hidrazina de la fórmula general II y a temperaturas de hasta 50°C hidrazonas de la fórmula general I con muy buenos rendimientos.

Los compuestos de la fórmula general I, si tienen un radical básico, pueden ser transformados, si se desea, a continuación en sus sales por adición de ácido por medio de ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos son adecuados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido málico.

Los compuestos de partida de la fórmula general II son conocidos a partir de la bibliografía (véase el pasaje de bibliografía citado anteriormente) o pueden ser preparados ayudándose de procedimientos conocidos a partir de la bibliografía.

Los derivados espectinomicínicos de la fórmula general I son sustancias de partida para la preparación de 4-espectinomicilaminas, farmacológicamente valiosas, con muy buenos efectos contra bacterias grampositivas y gramnegativas.

Mediante reducción de compuestos de la fórmula general I, por ejemplo por medio de hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos tales como platino, paladio o dióxido de platino, se obtienen derivados espectinomicínicos de la fórmula general



5

10

15

20

25

los cuales, si X no significa hidrógeno, son transformados a continuación por ejemplo por medio de separación hidrogenolítica, o eventualmente acidolítica o básica del radical X, en la 4-espectinomocilamina de la fórmula IV, donde X representa hidrógeno. La 4-espectinomocilamina o decahidro 4a,7,9-trihidroxi-4-amino-2-metil-6,8-bis(metilamino)-pirano[2,3-b][1,4]-benzodioxina, que consta de una forma 4 R con grupo amino axial y/o de una forma 4 S con grupo amino ecuatorial, y sus sales, farmacológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, especialmente el isómero 4-R, poseen un efecto antimicrobiano intensamente pronunciado, y son en esto considerablemente superiores a la actinoespectacina conocida hasta ahora (véase J. Am. chem. Soc. 85, 2.652-2.659[1963]). A este respecto se remite a la solicitud de patente española nº 476.106.

Los ejemplos siguientes han de explicar más detalladamente la invención:

Espectinomycin-benciloxima

6 g (0,012 moles) de diclorhidrato de espectinomicina penta
hidratado y 3 g de O-bencilhidroxilamina son disueltos en
5 25 ml de agua y 25 ml de metanol. La solución se agita du-
rante la noche, se concentra por evaporación, el residuo es
disuelto en un poco de etanol absoluto y mezclado con éter
hasta el enturbiamiento. Se obtienen 5,0 g (83% de la teo-
ría) de polvo incoloro con un punto de descomposición de
10 175°C. Valor Rf: 0,8 (gel de sílice, cloroformo/metanol/amo-
niaco concentrado 20:20:3).

Espectro RMN (disolvente CD₃OD)

ppm: 1,3 (doblete 3H ≅ 2-CH₃)

2,8 (doblete 6H ≅ -N-CH₃)

15 4,45 (singulete 1H ≅ 10aH)

5,2 (singulete 2H ≅ bencil-CH₂)

7,4 (singulete 5H ≅ C₆H₅)

Se obtiene el compuesto libre, mezclando la solución acuo-
so-metanólica del diclorhidrato con un intercambiador de
20 iones (Dowex 2x8 (forma OH)) hasta el valor permanente de pH
de 10,4. Cristales incoloros con un intervalo de fusión de
86 - 106°C.

De la misma manera se obtienen los siguientes compuestos:

a) 6,8-bis-benciloxicarbonil-espectinomicin-oxima

25 a partir de 6,8-bis-benciloxicarbonilespectinomicina e hidro

xilamina.

Rf: 0,38 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 9:1)

$C_{30}H_{37}N_3O_{11}$ peso molecular 615,6

Calculado: C 58,52 H 6,06 N 6,82

5 Hallado: 58,00 6,21 6,65

El material de partida 6,8-bis-benciloxicarbonilespectinomina es conocido a partir de la bibliografía (J.A.C.S. 85 página 2.657 (1963)).

10 b) 6,8-bis-benciloxicarbonil-espectinomicinbenciloxima a partir de 6,8-bis-benciloxicarbonilespectinomicina y O-bencilhidroxilamina.

Rf : 0,42 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 9:1)

15 c) 6,8-bisbenciloxicarbonil-espectinomicin-metiloxima a partir de 6,8-bis-benciloxicarbonilespectinomicina y O-metilhidroxilamina

Rf : 0,40 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 9:1)

d) 6,8-bis-para-tosilespectinomicin-oxima a partir de 6,8-bis-para-tosilespectinomicina e hidroxilamina

20 Rf: 0,3 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 11:1)

El material de partida 6,8-bis-para-tosil-espectinomicina se obtuvo según el método descrito en J. Antibiotics XXVIII, página 140, (1975) para la 6,8-bis-benciloxicarbonil-4-dihidroespectinomicina a partir de espectinomicina y cloruro de para-toluenosulfonilo.

25 Rf: 0,29 (gel de sílice, cloroformo/metanol 9:1)

- e) 6,8-bis-para-metoxibencenosulfonilespectinomicin-oxima a partir de 6,8-bis-para-metoxibencenosulfonilespectinomicina e hidroxilamina.
Rf: 0,32 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 11:1).
- 5 El material de partida 6,8-bis-metoxibenceno-sulfonilespectinomicina se obtuvo, tal como está descrito anteriormente, a partir de espectinomicina y cloruro de para-metoxibencenosulfonilo.
Rf: 0,40 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 9:1).
- 10 f) 6,8-bis- β,β,β -tricloroetoxicarbonil-espectinomicin-benciloxima a partir de 6,8-bis- β,β,β -tricloroetoxicarbonil-espectinomicina y O-bencilhidroxilamina.
Rf: 0,30 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 9:1)
El material de partida 6,8-bis- β,β,β -tricloroetoxicarbonil-espectinomicina se preparó, tal como está descrito anteriormente, a partir de espectinomicina y cloruro de β,β,β -tricloroetoxicarbonilo.
Rf: 0,26 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 11:1).
- 20 g) 6,8-bis-fenoxicarbonilespectinomicin-oxima a partir de 6,8-bisfenoxicarbonilespectinomicina e hidroxilamina.
Rf: 0,35 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 9:1). El material de partida 6,8-bisfenoxicarbonilespectinomicina se obtuvo, tal como está descrito anteriormente, a partir de espectinomicina y cloruro de fenoxicarbonilo.
- 25 Rf: 0,54 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 5:1).

h) 6,8-bis-benzoilespectinomicin-oxima a partir de 6,8-bis-benzoilespectinomicina e hidroxilamina.

Rf: 0,24 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 9:1).

5 El material de partida 6,8-bisbenzoilespectinomicina se obtuvo, tal como está descrito anteriormente, a partir de espectinomicina y cloruro de benzoílo.

Rf: 0,20 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 9:1).

10 i) 6,8-bis-isoborniloxicarbonil-espectinomicin-benciloxima a partir de 6,8-bis-isoborniloxicarbonil-espectinomicina y O-bencilhidroxilamina.

Rf: 0,55 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 10:1). El producto de partida 6,8-bis-isoborniloxicarbonil-espectinomicina se preparó, tal como está descrito anteriormente, a partir de espectinomicina y cloruro de isoborniloxicarbonilo.

15 Rf: 0,42 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 10:1).

j) 6,8-bis-cloroacetil-espectinomicin-benciloxima a partir de 6,8-bis-cloroacetil-espectinomicina y O-bencilhidroxilamina.

Rf: 0,3 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 10:1).

20 El producto de partida 6,8-bis-cloroacetil-espectinomicina se preparó, tal como está descrito anteriormente, a partir de espectinomicina y cloruro de cloroacetilo.

Rf: 0,17 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 10:1).

25 k) 6,8-bis-acetil-espectinomicin-benciloxima a partir de 6,8-bis-acetil-espectinomicina y O-bencilhidroxilamina

Rf: 0,25 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 10:1).

El producto de partida 6,8-bis-acetil-espectinomicina se preparó, tal como está descrito anteriormente, a partir de espectinomicina y cloruro de acetilo.

5 Rf: 0,1 (gel de sílice, cloroformo/metanol = 10:1).

l). Diclorhidrato de espectinomicin-benzohidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y benzoil hidrazina.

Punto de descomposición 180°C.

10 Rf: 0,35 (celulosa, butanol/metanol/agua = 90:25:20).

m) Diclorhidrato de espectinomicin-para-tosilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y para-tosilhidrazina.

Margen de descomposición 130 - 143°C.

15 Rf: 0,32 (celulosa, butanol/metanol/agua = 90:25:20)

n) Diclorhidrato de espectinomicin-acetilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y acetil hidrazina.

Margen de descomposición 160 - 180°C.

20 Rf: 0,29 (celulosa, butanol/metanol/agua = 90:40:20)

o) Diclorhidrato de espectinomicin-metilsulfonilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y metilsulfonilhidrazina.

Rf: 0,22 (celulosa, butanol/metanol/agua = 90:25:20)

25 p) Diclorhidrato de espectinomicin-4-piridoilhidrazona a par

tir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de hidrazida de ácido piridin-4-carboxílico.

Rf: 0,31 (celulosa: butanol/metanol/agua = 90:25:20)

5 q) Diclorhidrato de espectinomicin-feniltiosemicarbazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 4-feniltiosemicarbazida.

Punto de fusión: 180-185°C (en etanol/eter)

10 r) Diclorhidrato de espectinomicin-semicarbazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de semicarbazida.

Punto de fusión: 205-210°C.

s) Diclorhidrato de espectinomicin-fenoxicarbonilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de éster fenílico de ácido hidrazincarboxílico.

15 Rf: 0,45 (celulosa, butanol/metanol/agua = 90:25:20)

t) Diclorhidrato de espectinomicin-etoxicarbonilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de éster etílico de ácido hidrazincarboxílico.

Rf: 0,26 (celulosa, butanol/metanol/agua = 90:25:25).

20 u) Diclorhidrato de espectinomicin-cianacetilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de cianacetilhidrazida.

Rf: 0,29 (celulosa, butanol/metanol/agua = 90:25:25)

25 v) Diclorhidrato de espectinomicin-para-metoxibenciloxycarbonil-hidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomici-

na pentahidratado y de éster para-metoxibencílico de ácido hidrazincarboxílico.

Rf: 0,45 (celulosa, butanol/metanol/agua = 90:25:25)

5 w) Diclorhidrato de espectinomicin-para-aminobenzoilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de diclorhidrato de hidrazida de ácido para-aminobenzoico.

Punto de fusión : 200-205°C

10 x) Diclorhidrato de espectinomicin-morfolinoacetilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de morfolinoacetilhidrazida.

Punto de fusión : 165 - 170°C.

y) Diclorhidrato de espectinomicin-para-hidroxibenzoilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de hidrazida de ácido para-hidroxibenzoico.

15 Punto de fusión : 185 - 190°C.

z) Diclorhidrato de espectinomicin-(N-metilanilino)acetilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de (N-metil-anilino)-acetilhidrazida.

Punto de fusión : 175 - 180°C.

20 aa) Diclorhidrato de espectinomicin-(N-metil-N-bencil)acetilhidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y, de (N-metil-N-bencil)-acetilhidrazida.

Punto de fusión: 175 - 180°C.

25 ab) Diclorhidrato de espectinomicin-piridil-2-hidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 2-hidrazino-piridina.

Punto de fusión : 80°C.

ac) Espectinomicin-/[2-amino-6-metilpirimidil-(4)]-hidrazona

a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 2-amino-4-hidrazino-6-metil-pirimidina.

Punto de fusión: 150°C

ad) Diclorhidrato de espectinomicin-pirimidil-(2)-hidrazona

5 a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 2-hidrazino-pirimidina.

Punto de fusión: 160 - 165°C (descomposición)

ae) Diclorhidrato de espectinomicin-(2,6-dimetil-pirimidil-(4))-hidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 2,6-dimetil-4-hidrazino-pirimidina.

10

Punto de fusión: 170 - 175°C.

af) Diclorhidrato de espectinomicin-(6-amino-2-metil-pirimidil-(4))-hidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 6-amino-2-metil-4-hidrazino-pirimidina.

15

Punto de fusión: 165 - 170°C.

ag) Diclorhidrato de espectinomicin-(2-metil-6-fenil-pirimidil-(4))-hidrazona a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 2-metil-6-fenil-4-hidrazino-pirimidina.

20

Punto de fusión: 170 - 175°C.

ah) Diclorhidrato de espectinomicin(imidazolidinon-(2)-il-1)-imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 1-amino-imidazolidinona-(2).

25

Punto de fusión: 180°C (descomposición).

- ai) Diclorhidrato de espectinomicin $\left\{ \text{-imidazolidin-dion(2,4)-il-(1)} \right\}$ -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 1-amino-imidazolidin-diona (2,4).
Punto de fusión: 190 - 195°C (descomposición).
- 5 aj) Diclorhidrato de espectinomicin $\left\{ \text{(3-fenil-imidazolidin-dion(2,4)-il-(1))} \right\}$ -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 1-amino-3-fenil-imidazolidin-diona (2,4).
Punto de fusión 185 - 190°C.
- 10 ak) Diclorhidrato de espectinomicin $\left\{ \text{5-fenil-oxazolidinon(2)-il-(3)} \right\}$ -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-5-fenil-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 175 - 180°C.
- 15 al) Diclorhidrato de espectinomicin $\left\{ \text{5-metil-oxazolidinon-(2)-il-(3)} \right\}$ -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-5-metil-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 180 - 185°C.
- 20 am) Diclorhidrato de espectinomicin $\left\{ \text{(oxazolidinon-(2)-il-(3))} \right\}$ -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 180°C (descomposición)
- 25 an) Diclorhidrato de espectinomicin $\left\{ \text{5-bencil-oxazolidinon-(2)-il-(3)} \right\}$ -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-5-bencil-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 170 - 175°C.

- ao) Diclorhidrato de espectinomicin-[5-etil-oxazolidinon-(2)-il-(3)]-imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-5-etil-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 170 - 175°C.
- 5 ap) Diclorhidrato de espectinomicin-[5-para-clorobencil-oxazolidinon-(2)-il-(3)]-imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-5-para-clorobencil-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 175 - 180°C.
- 10 aq) Diclorhidrato de espectinomicin-[5-(3,4-dicloro)fenil-oxazolidinon-(2)-il-(3)]-imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-5-(3,4-dicloro)-fenil-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 170 - 175°C.
- 15 ar) Diclorhidrato de espectinomicin-[5-para-clorofenil-oxazolidinon-(2)-il-(3)]-imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-5-para-clorofenil-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 185 - 190°C (descomposición).
- 20 as) Diclorhidrato de espectinomicin-[5-para-metoxifenil-oxazolidinon-(2)-il-(3)]-imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 5-para-metoxi-fenil-3-amino-oxazolidinona-(2).
Punto de fusión: 175 - 180°C.
- 25 at) Diclorhidrato de espectinomicin-[5-para-bromofenil-oxa-

zolidinon-(2)-il-(3)) -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-5-para-bromofenil-oxazolidinona-(2).

Punto de fusión: 185 - 190°C.

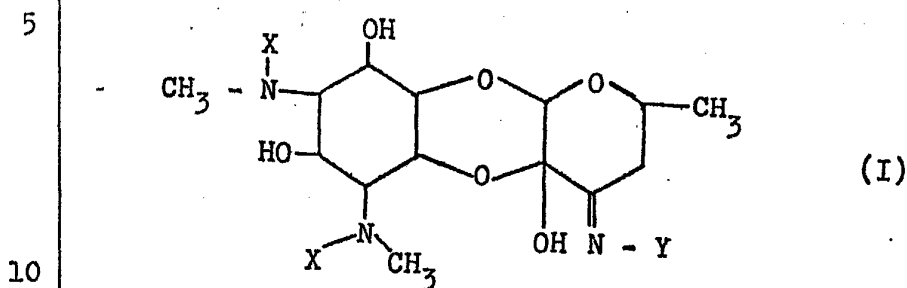
- 5 au) Diclorhidrato de espectinomicin-(4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-(1,3)-dion-il-(2)) -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 2-amino-4,4-dimetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolein-(1,3)-diona.
- 10 Punto de fusión: 109 - 111°C (descomposición).
av) Diclorhidrato de espectinomicin-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-(1,3)-dion-il-(2)) -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 2-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-(1,3)-diona.
- 15 Punto de fusión: 117- 119°C (descomposición).
aw) Diclorhidrato de espectinomicin-(piperidin-il(1)) -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 1-amino-piperidina.
Punto de fusión: 123 - 125°C (descomposición).
- 20 ax) Diclorhidrato de espectinomicin-(2,3-dihidro-benzoxazol-(2)-on-il-(3)) -imina a partir de diclorhidrato de espectinomicina pentahidratado y de 3-amino-2,3-dihidro-benzoxazol-(2)-ona.
Punto de fusión: 220 - 222°C (descomposición).
- 25 ay) Diclorhidrato de espectinomicin-(1,2,3,4-tetrahidro-qui

nolein-(2)-on-11)-imina a partir de diclorhidrato de espectinomycin pentahidratado y de L-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-(2)-ona.

Punto de fusión: 129 - 131°C (descomposición).

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados espectinomícínicos de la fórmula general I



donde X significa un átomo de hidrógeno, un grupo orgánico, conocido a partir de la química de los péptidos, fácilmente separable mediante tratamiento con ácidos, bases o mediante reducción, tal como el grupo benciloxicarbonilo, el grupo

15 4-bromo- o 4-nitro- o 4-cloro-benciloxicarbonilo, el grupo 4-metoxi o 3,4-dimetoxi- o 3,4-metilen-dihidroxi- o 3,4,5-trimetoxi- o 4-deciloxi- o 4-acetoxi- o 4-etoxicarbonilo-

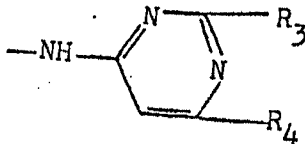
20 benciloxicarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo saturado o insaturado con 1 hasta 12 átomos de carbono; que eventualmente puede estar sustituido con un grupo furilo-(2), con un grupo para-tolilsulfonilo, con uno o varios átomos de halógeno, con un grupo alcoxi o alcoxi-alcoxi con 1 hasta 3 átomos de carbono en la porción alcohólica y con 1 hasta 3 átomos de carbono en la porción alcoholénica, por ejemplo el

25 grupo furil-(2)-metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2-(para-

-tolilsulfonil)-etoxicarbonilo, 2-bromo-etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo, 2-(2-metoxi-etoxi)etoxicarbonilo, 3-metil-pentil-(3)-oxicarbonilo, pero especialmente el grupo ter-butiloxicarbonilo, un grupo cicloalcoholoxicarbonilo con 5 hasta 12 átomos de carbono, tal como el grupo ciclopentiloxicarbonilo o ciclohexiloxicarbonilo, ambos de los cuales pueden estar sustituidos con un grupo metilo, etilo o ter-butilo, el grupo isoborniloxicarbonilo o el grupo adamantil-(1)-oxicarbonilo, un grupo fenil- o bifenil-
5 -alcoxicarbonilo, el cual puede estar sustituido en el radical fenilo con uno hasta tres grupos metilo o metoxi y cuyo grupo alcoholeno, que puede ser lineal o ramificado, contiene 2 hasta 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo el grupo α -dimetil-3,5-dimetoxi-benciloxicarbonilo o el grupo
10 2-[bifenilil-(4)] - propil-(2)-oxicarbonilo, el grupo difenilmetoxicarbonilo, un grupo feniloxicarbonilo, que puede estar eventualmente sustituido con un grupo nitro, metoxi o metilo, un grupo dialcoholaminooxicarbonilo, tal como el grupo dimetilaminooxicarbonilo, o el grupo piperidinooxicarbonilo,
15 un grupo alcoholtiocarbonilo con 1 hasta 4 átomos de carbono en el radical alcoholo, el grupo benciltiocarbonilo, el grupo formilo u otro grupo acilo alifático con 1 hasta 10 átomos de carbono, el cual puede estar eventualmente sustituido con 1 hasta 3 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, radicales
20 ácidos; o con un grupo nitro, tal como el grupo trifluo
25

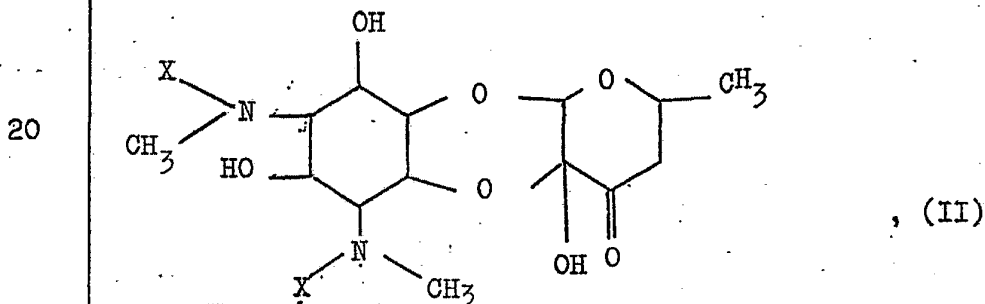
roacetilo, acetoacetilo, 2-nitro-fenoxiacetilo, monocloroa
 cetilo, 3-cloro-butirofílo, 3-hidroxiisocaproílo, además de
 ello X puede representar un grupo benzofílo, 2-nitrobenzofílo,
 4-toluenosulfonilo, bencilsulfonilo ó para-metoxibencenosul
 5 fonilo o también un grupo bencilo o tritilo, Y significa
 el grupo hidroxilo, metoxi y benciloxi, el grupo piperidino
 o un grupo de la fórmula $-NH-\overset{Z}{\underset{|}{C}}-R_1$, donde Z representa un
 átomo de oxígeno o de azufre y R_1 representa un grupo meti-
 lo eventualmente sustituido con el grupo ciano o morfolino,
 10 N-metil-anilino o N,N-metil-bencilamino, o representa un
 grupo fenilo eventualmente sustituido con el grupo hidroxilo
 o amino, o representa el grupo piridilo, el grupo amino o
 anilino, así como un grupo alcoxi con 1 hasta 6 átomos de
 carbono, un grupo aralcoxi con 7 hasta 10 átomos de carbono
 15 o el grupo fenoxi, o Y significa además de ello un grupo de
 la fórmula general $-NH-SO_2-R_2$, donde R_2 es el grupo metilo
 o para-tolilo, o Y representa un grupo de la fórmula gene-
 ral

20



25 donde R_3 y R_4 significan el grupo metilo, fenilo o amino,
 o Y significa el grupo piridil-(2)-amino, pirimidil-(2)-ami

no, benzoxazol-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-quinolein-2-on-1-ilo
 o el grupo tetrahidroisoquinolein-4,4-dimetil-1,3-dion-2-ilo
 eventualmente sustituido en la porción aromática con un gru
 po metoxi, el grupo imidazolidin-2-on-1-ilo, el grupo imida
 5 zolidin-2,4-dion-1-ilo eventualmente sustituido en posición
 3 con un radical fenilo, o el grupo oxazolidin-2-on-3-ilo,
 eventualmente sustituido en posición 5 con el grupo metilo
 o etilo, con el grupo bencilo o para-clorobencilo o con un
 grupo fenilo eventualmente sustituido con 1 hasta 3 átomos
 10 de halógeno o con un grupo metoxi, así como sus sales por
 adición de ácido, fisiológicamente compatibles, con ácidos
 inorgánicos u orgánicos, si en compuestos de la fórmula ge
 neral I están contenidos radicales básicos, y de sus sales
 con ácidos inorgánicos u orgánicos, si el compuesto tiene
 15 un radical básico, que se caracteriza porque se hace reac
 cionar un derivado espectinomícínico de la fórmula general



25 donde X está definido tal como anteriormente, con compues
 tos de la fórmula general



donde Y está definido asimismo tal como anteriormente, en
agua o en un disolvente orgánico a temperaturas comprendidas
entre 0° y 100°C, preferentemente entre 0° y 50°C, y, si se
5 desea, si el compuesto de la fórmula general I, obtenido de
esta manera, contiene un radical básico, éste es transformado
do a continuación en sus sales por adición de ácido por me-
dio de ácidos inorgánicos u orgánicos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
10 vos derivados espectinomicínicos.

Tal y como se ha descrito en la memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 20.DIC.1978

P.A.

Alberto de Izaburu
Por Poderes