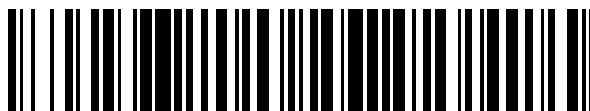


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 135**

51 Int. Cl.:

C07H 19/06 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2004 E 12180101 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2527352**

54 Título: **Derivados de caprazeno-1"-amida**

30 Prioridad:

31.01.2003 JP 2003025323

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.01.2016

73 Titular/es:

**ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU
KAI (50.0%)
14-23, Kami Ohsaki 3-chome Shinagawa-ku
Tokyo 141-0021, JP y
MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MIYAKE, TOSHIKI;
IGARASHI, MASAYUKI;
SHITARA, TETSUO;
TAKAHASHI, YOSHIKI y
HAMADA, MASA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el
folleto original publicado por la Oficina
Europea de Patentes**

ES 2 556 135 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de caprazeno-1"-amida.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de caprazeno, un compuesto caprazeno-1"-amida.

10 El caprazeno se prepara mediante hidrólisis ácida de los antibióticos caprazamicinas A, B, C, D, E, F y/o G en una solución acuosa ácida y el caprazol se prepara mediante hidrólisis de las caprazamicinas en una solución acuosa de una base inorgánica. El caprazeno y el caprazol son compuestos representados por las fórmulas estereoestructurales (I) y (IV), respectivamente, y no presentan actividad antibacteriana pero resultan útiles como compuestos intermedios para las síntesis de una diversidad de derivados amida antibacterianos o derivados éster de los mismos. También resultan útiles como inhibidores enzimáticos con actividades inhibitoras contra el enzima

15 Mray, que participa en la biosíntesis de las paredes celulares de las bacterias.

La presente invención se refiere a una diversidad de nuevos compuestos de amida de caprazeno, la totalidad de los cuales presentan actividades antibacterianas contra diversas bacterias. Estos derivados de caprazeno antibacterianos según la presente invención se espera que resultan útiles para el tratamiento terapéutico de la tuberculosis y el tratamiento de infecciones bacterianas por bacterias ácido-resistentes atípicas, es decir, la infección por el complejo de *Mycobacterium avium* (CMA) y otras infecciones bacterianas.

20

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo un derivado de caprazeno, tal como se ha expuesto anteriormente.

25

Antecedentes de la técnica

En la quimioterapia de las infecciones bacterianas, particularmente la quimioterapia de las infecciones de bacterias ácido-resistentes atípicas, ya se han utilizado como agente antibacterianos antibióticos tales como rifampicina, canamicina, estreptomycin, viomicina, capreomicina, cicloserina y similares.

30

Un grave problema para la quimioterapia de las infecciones bacterianas radica en que las bacterias causantes de las infecciones bacterianas adquieren resistencia a fármacos. En particular, la aparición de bacterias ácido-resistentes que son resistentes a la rifampicina, canamicina, estreptomycin, viomicina, capreomicina, cicloserina y similares ha provocado un problema social en el aspecto de la quimioterapia de las infecciones por bacterias ácido-resistentes. De esta manera, existe actualmente un gran interés en obtener un nuevo agente quimioterapéutico que resulte eficaz contra las infecciones bacterianas inducidas por las bacterias ácido-resistentes que son resistentes a los fármacos antibacterianos. También existe una fuerte demanda de un nuevo fármaco quimioterapéutico que resulte eficaz contra las infecciones bacterianas que son inducidas por bacterias ácido-resistentes atípicas y para las que todavía no se ha establecido ningún tratamiento quimioterapéutico.

35 40

Por lo tanto, con el fin de satisfacer dichos requisitos, existe una fuerte demanda para encontrar o generar nuevos compuestos que presenten nuevas estructuras químicas y puedan mostrar propiedades excelentes tales como actividades antibacterianas elevadas de un modo diferente al de los antibióticos conocidos que se han utilizado hasta hoy. Los presentes inventores de la presente invención han llevado a cabo diversas investigaciones con el propósito de proporcionar nuevos antibióticos con excelentes actividades antibacterianas que puedan satisfacer los requisitos anteriormente indicados.

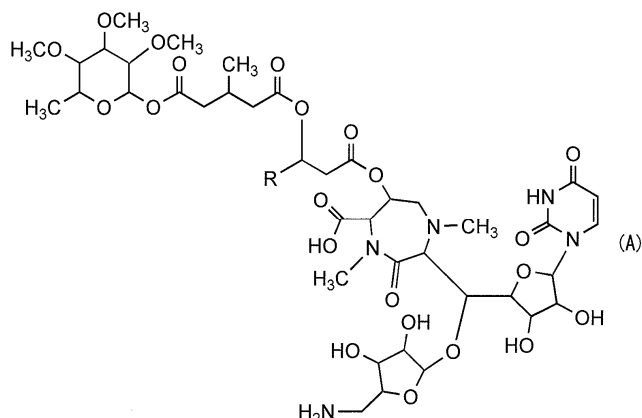
45

De esta manera, ya se han propuesto antibióticos, caprazamicinas A, B, C, E y F, que han sido producidos a partir de *Streptomyces* sp. cepa MK730-62F2 (depositado bajo el número de depósito FERM BP-7218 bajo el Tratado de Budapest) y que muestran elevadas actividades antibacterianas contra las bacterias ácido-resistentes [ver la publicación de patente internacional PCT nº WO 01/12643A1 y la primera publ. de solicitud de patente europea EP 1 211 259 A1].

50

Las caprazamicinas A, B, C, E y F son compuestos representados por la fórmula general (A) a continuación:

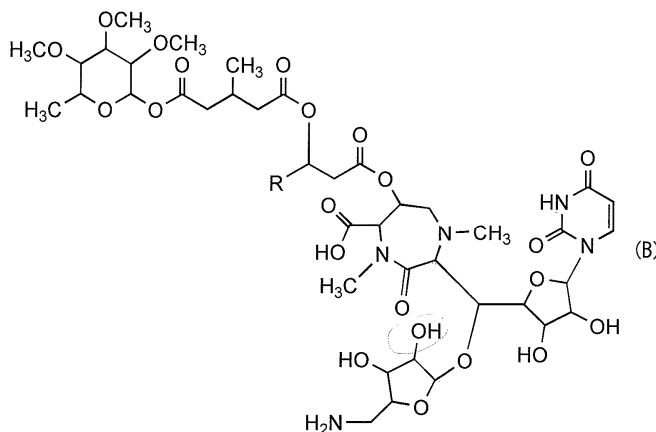
55



5 en la que R es un grupo tridecilo para la caprazamicina A, el grupo 11-metil-dodecilo para la caprazamicina B, el grupo dodecilo para la caprazamicina C, el grupo undecilo para la caprazamicina E y el grupo 9-metil-decilo para la caprazamicina F.

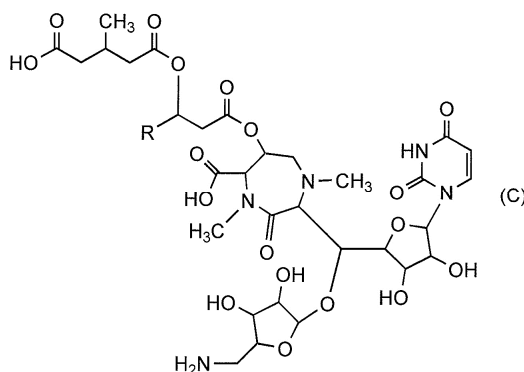
Además, se han proporcionado además caprazamicinas D, G, D1 y G1, las cuales son producidas por *Streptomyces* sp. cepa MK730-62F2 (FERM nº BP-7218) (ver la memoria de la solicitud de patente nº PCT/JP02/13386, presentada el 20 de diciembre de 2002).

La caprazamicina D y la caprazamicina G son los compuestos representados por la fórmula general (B) a continuación:



15 en la que R es el grupo 10-metil-undecilo, $-(CH_2)_9CH(CH_3)_2$ para la caprazamicina D y es el grupo 9-metil-undecilo, $-(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH_3$ para la caprazamicina G.

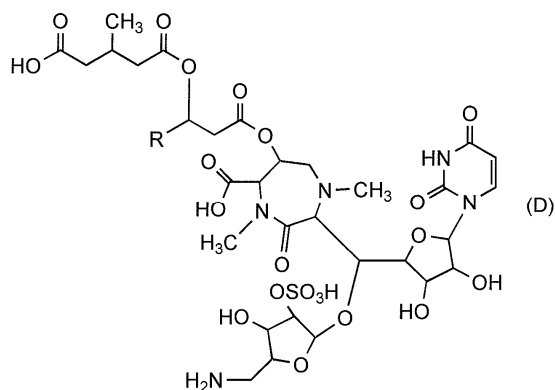
20 La caprazamicina D1 y la caprazamicina G1 son los compuestos representados por la fórmula general (C) a continuación:



en la que R es el grupo 10-metil-undecilo, $-(CH_2)_9CH(CH_3)_2$ para la caprazamicina D1 y es el grupo 9-metil-undecilo, $-(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH_3$ para la caprazamicina G1.

- 5 También se conocen las liposidomicinas A, B y C, las cuales son producidas por *Streptomyces glyceosporus* SN-1051M (FERM nº BP-5800) (ver la solicitud de patente japonesa primera publicación KOKAI Sho-61-282088).

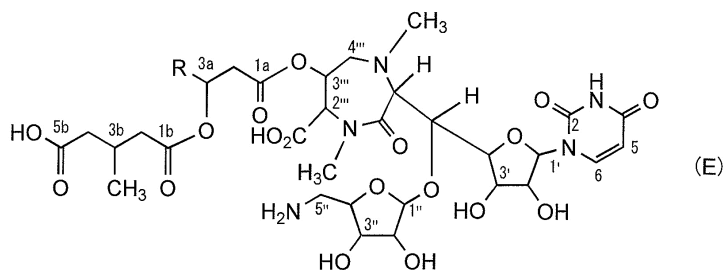
Las liposidomicinas A, B y C son compuestos representados por la fórmula general (D) a continuación:



en la que R es el grupo 4,7-tridecadienilo, $-(CH_2)_3-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-CH_3$ para la liposidomicina A, el grupo 9-metil-decilo, $-(CH_2)_8-CH(CH_3)_2$ para la liposidomicina B y el grupo undecilo, $-(CH_2)_{10}-CH_3$ para la liposidomicina C.

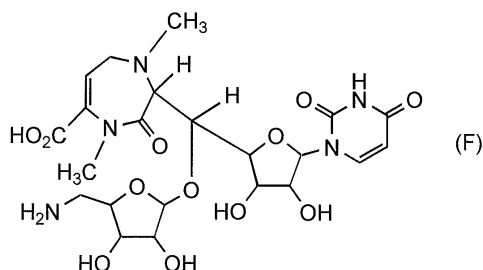
Además, se conocen las liposidomicinas G, H, K, L, M, N y Z y otros homólogos de liposidomicinas (ver la publicación de patente internacional PCT nº WO97/41248 y la primera publicación de solicitud de patente europea EP 1 001 035 A1).

También se conocen las liposidomicinas X-(III), Y-(III), Z-(III), C-(III), V-(III), A-(III), G-(III), M-(III), K-(III) y N-(III) (ver la primera publicación de solicitud de patente europea EP 1 001 035 A1) y son compuestos representados por la fórmula general (E) a continuación:

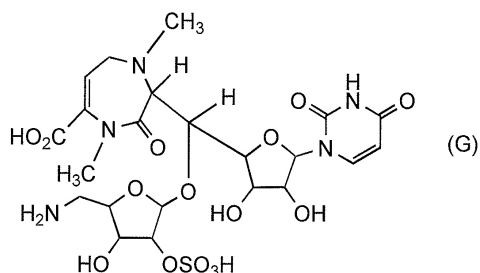


en la que R es un grupo alquilo de cadena larga mostrada en la publicación del documento WO97/41248 o en la tabla 1 de la solicitud publicada de patente europea EP 1 001 035 A1.

Se ha publicado un informe que se refiere a la investigación para aclarar cuáles son las estructuras químicas de las liposidomicinas A, B y C [ver The Journal of Organic Chemistry 57(24):6392-6403, 1992]. Este informe describe (ver J.O.C., páginas 6397 a 6399) tres compuestos: el compuesto 10 (proporcionado como anhidrodeacil-liposidomicina con un peso molecular de 557) de la fórmula estructural (F) plana a continuación:

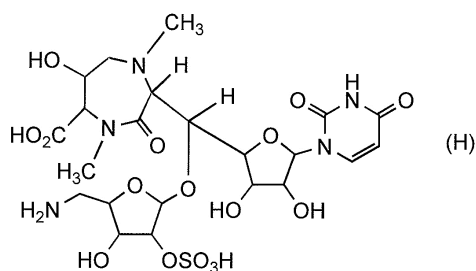


y compuesto 11 (proporcionado como anhidrodeacil-liposidomicina con un peso molecular de 637) de la fórmula estructural (G) plana a continuación:



5

y el compuesto 12 de la fórmula estructural (H) plana a continuación:



10 preparando cada uno de los tres compuestos mediante una hidrólisis alcalina de una mezcla de liposidomicinas B y C en una solución acuosa diluida de NaOH a 37°C, para producir el compuesto 10 y el compuesto 11, y mediante una desacilación reductora de una mezcla de liposidomicinas B y C con LiBH₄, para producir el compuesto 12. El informe muestra además datos de RMN-¹³C (tabla III) y datos de RMN-¹H (tabla IV) de dichos tres compuestos, aunque las estereoestructuras de dichos tres compuestos actualmente siguen siendo desconocidas.

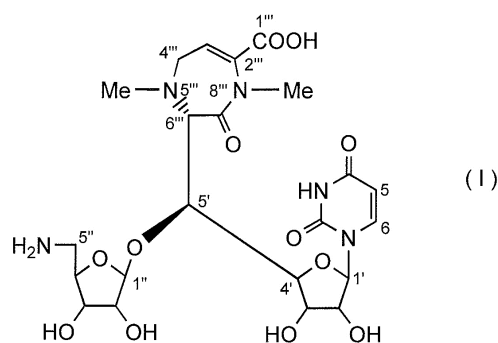
15 De acuerdo con M. Ubukata et al., J. Am. Chem. Soc. 110:4416-4417, 1998, los autores presentan como objetivo determinar la estructura de la liposidomicina B. Para ello, los autores llevaron a cabo una hidrólisis ácida y una hidrólisis alcalina de dicha liposidomicina, con el fin de cortarla en diferentes fragmentos según la hidrólisis y después analizando cada fragmento de manera que puedan reconstituir la estructura de la liposidomicina B. La hidrólisis alcalina proporciona una mezcla de dos productos, uno de los cuales es caprazeno.

25 Las caprazamicinas A y G a las que se ha hecho referencia anteriormente presentan una estructura esquelética común y presentan excelentes actividades antibacterianas. Sin embargo, las actividades antibacterianas de las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G son diferentes entre sí, según la naturaleza de las bacterias. Además, tras la preparación de dichas caprazamicinas mediante el cultivo de *Streptomyces* sp. cepa MK730-62F2 a la que se ha hecho referencia anteriormente como cepa bacteriana productora de caprazamicina, seguido de la recuperación de las caprazamicinas a partir del caldo de cultivo resultante, es habitual que en primer lugar se obtenga una mezcla de caprazamicinas A a G. De esta manera, resulta necesario, a fin de separar las caprazamicinas A a G unas de otras, llevar a cabo operaciones laboriosas y problemáticas que necesariamente comprenden cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

30 Por lo tanto, se ha demandado la síntesis de determinados nuevos antibióticos semisintetizados que presentan actividades antibacterianas equivalentes o superiores a las de las caprazamicinas A, B y C a G, y que puedan prepararse de una manera eficiente mediante la utilización de una mezcla que comprende dos o más de las caprazamicinas A a G o mediante la utilización de cualquiera de las caprazamicinas A, B o C, por sí solas. También se ha demandado proporcionar determinados nuevos antibióticos semisintetizados que comprenden la estructura esquelética común a las caprazamicinas A a G.

Exposición de la invención

40 Con el fin de satisfacer la demanda indicada anteriormente, los presentes inventores de la presente invención, han realizado diversas investigaciones. En primer lugar, han llevado a cabo algunos experimentos en los que por lo menos una de las caprazamicinas A a G, preferentemente la caprazamicina B, se somete a hidrólisis ácida en una solución acuosa ácida, por ejemplo una solución acuosa de ácido acético, a una concentración de entre 50% y 90% en peso, o una solución acuosa diluida de ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Como resultado, han descubierto que la solución de reacción resultante de hidrólisis ácida de una caprazamicina contiene el compuesto producido de esta manera que se representa mediante la fórmula (I) a continuación:



en la que Me representa un grupo metilo, y los presentes inventores han conseguido aislar dicho compuesto en forma de un sólido incoloro. Se reconoce que el compuesto de la fórmula (I) anteriormente indicada comprende en su molécula una fracción uridina 5'-sustituida y una fracción 5-amino-5-desoxi-D-ribosa y una fracción 1,4-diazepinona que presenta un doble enlace.

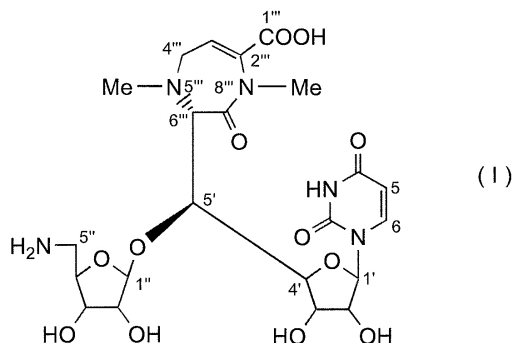
Se han medido las propiedades físicoquímicas y los datos de RMN del compuesto aislado de esta manera. Además, se ha preparado el derivado 5''-N-terc-butoxicarbonilo a partir de dicho compuesto y después se ha cristalizado. El derivado obtenido en forma de cristales ha sido analizado mediante difracción de rayos X de los polvos. De esta manera, se ha decidido que el compuesto ahora aislado presenta la estructura química estérica mostrada en la fórmula (I), anteriormente.

Además, considerando colectivamente las propiedades físicoquímicas, los datos de RMN-¹H y los datos de RMN-¹³C de dicho compuesto, los presentes inventores han decidido que dicho compuesto es una nueva sustancia, denominándose caprazeno.

Al comparar los datos de RMN-¹³C (tabla III) y los datos de RMN-¹H (tabla IV) del compuesto 10 del que se desconoce todavía la estereoestructura y que se representa mediante la fórmula estructura plana en las páginas 6397-6399 y en la página 6402 de la referencia The Journal of Organic Chemistry 57(24) a la que ha hecho referencia anteriormente, con los del caprazeno de fórmula (I), una parte de los datos para el compuesto 10 no son necesariamente consistentes con los datos de RMN-¹³C y de RMN-¹H del caprazeno de fórmula (I) (ver la tabla 15 del ejemplo 1 proporcionada a continuación en la presente memoria). Por este motivo los presentes inventores han decidido finalmente que el caprazeno obtenido por ellos es un nuevo compuesto que es diferente del compuesto 10, indicado anteriormente, en parte de la estereoestructura.

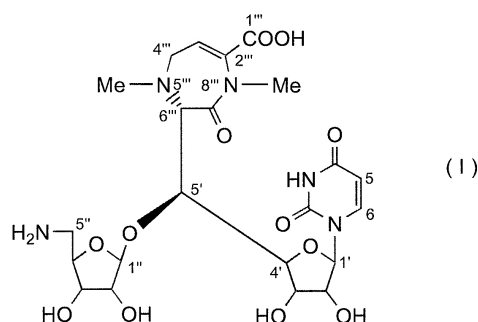
Los presentes inventores además han podido sintetizar derivados 5''-amino-protegidos del caprazeno mediante la introducción en el grupo amino libre del caprazeno de fórmula (I), anteriormente, de un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo el grupo terc-butoxicarbonilo (habitualmente abreviado Boc), o un grupo aralquilocarbonilo, por ejemplo el grupo bencilocarbonilo, cada uno de los cuales se utiliza convencionalmente como grupo protector de amino en la química de los sacáridos.

El caprazeno anteriormente citado es el compuesto representado por la fórmula (I) a continuación:



en la que Me representa un grupo metilo, y un derivado 5''-N-alcóxicarbonilo o 5''-n-aralquilocarbonilo del mismo.

Un procedimiento para la preparación del caprazeno, que es el compuesto representado por la fórmula (I) a continuación:



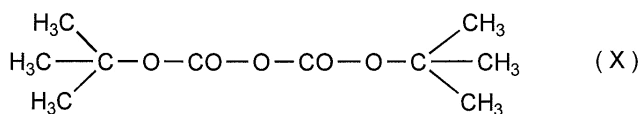
en la que Me representa un grupo metilo, comprende hidrolizar la caprazamicina A, B, C, D, E, F o G o una mezcla de dos o más de las caprazamicinas A a G en una solución acuosa ácida a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

En dicho procedimiento resulta preferido que por lo menos una de las caprazamicinas A a G se hidrolice en una solución acuosa ácida, por ejemplo en solución acuosa de ácido acético o de ácido sulfúrico o de ácido clorhídrico.

La solución acuosa ácida utilizada para la hidrólisis ácida de las caprazamicinas puede ser de un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético o ácido n-propiónico, o de un ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Resulta preferido utilizar una solución acuosa de ácido acético que contenga ácido acético a una concentración de entre 50% y 90% (en peso) o una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico que contiene cloruro de hidrógeno (HCl) en una concentración de 3% en peso o menos. La reacción de hidrólisis ácida de las caprazamicinas puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, aunque también puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, de entre 40°C y 100°C.

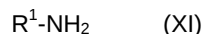
Tras finalizar la reacción de hidrólisis de las caprazamicinas, la solución de reacción resultante se concentra, proporcionando un concentrado espeso al que se añade acetona para depositar un precipitado que seguidamente se recupera mediante filtración. El sólido resultante se lava con acetona y se seca, y de esta manera puede recuperarse caprazeno de fórmula (I) en forma de un sólido incoloro. El caprazeno sólido puede disolverse en una mezcla de agua-acetona y después depositarse en forma de cristales. Las propiedades físicoquímicas del caprazeno se muestran en el ejemplo 1, proporcionado posteriormente en la presente memoria.

Los presentes inventores realizaron investigaciones posteriores. De esta manera, encontraron que el caprazeno se suspende en una mezcla de agua-dioxano (2:1) y que al añadir trietilamina a la suspensión resultante, puede obtenerse una solución homogénea de caprazeno. Los presentes inventores encontraron además que puede producirse 5''-N-t-butoxicarbonil-caprazeno o 5''-N-benciloxicarbonil-caprazeno haciendo reaccionar el caprazeno presente en la solución homogénea resultante con dicarbonato de di-t-butilo, que presenta la fórmula (X) a continuación:

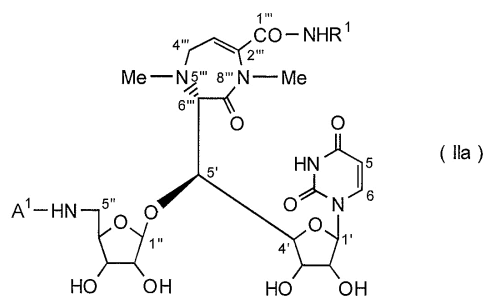


o N-(benciloxicarbonilo)succinimida, causando la reacción de t-butoxi-carbonilación o benciloxicarbonilación en el grupo 5-amino de la fracción 5-amino-5-desoxi-D-ribosa del caprazeno.

El 5''-N-t-butoxicarbonilcaprazeno o 5''-benciloxi-carbonilcaprazeno formado de esta manera se suspendió en tetrahydrofurano (THF) y a la suspensión resultante a continuación se añadió trietilamina y cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico como activador del grupo carboxilo, proporcionando una mezcla de reacción homogénea, a la que seguidamente se añadió un compuesto amina de la fórmula general (XI) a continuación:

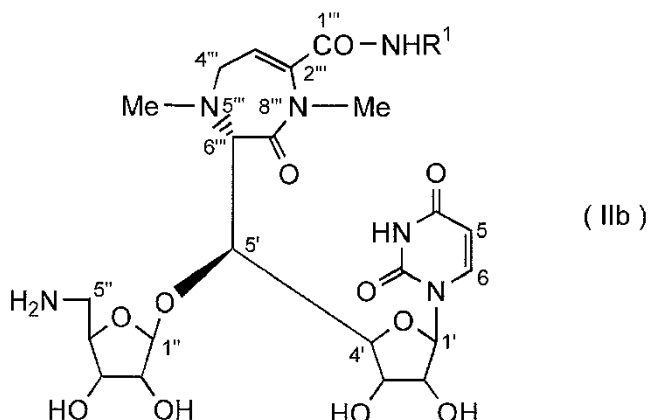


en la que R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo de 5 a 12 átomos de carbono, o R^1 es un grupo fenilo que presenta un grupo alquilo de cadena lineal de entre 1 y 14 átomos de carbono o un grupo alcoxi de cadena lineal de entre 1 y 9 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo de entre 5 y 12 átomos de carbono en la posición para del grupo fenilo, de manera que se produce una reacción de amidación en el grupo 2'''-carboxilo del caprazeno con el compuesto amina de fórmula (XI) y de esta manera puede producirse un derivado caprazeno-1'''-amida 5''-N-protégido, representado por la fórmula general (IIa) a continuación:



en la que Me representa un grupo metilo, R^1 presenta el mismo significado que R^1 en la fórmula (XI), anteriormente, y A^1 representa un grupo t-butoxicarbonilo (abreviadamente Boc) o un grupo benciloxicarbonilo (abreviadamente Z). Además, se ha encontrado que la protección del grupo 5''-amino del caprazeno de fórmula (I) también puede llevarse a cabo mediante la utilización de cualquier grupo alcóxicarbonilo o grupo aralquilocarbonilo utilizado convencionalmente como grupo protector de amino en la química de los sacáridos en lugar del grupo t-butoxicarbonilo o grupo benciloxicarbonilo anteriormente indicado.

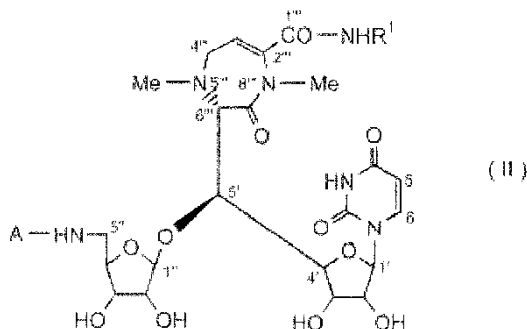
La eliminación del grupo 5''-N-Boc o del grupo 5''-N-Z del derivado amida de fórmula (IIa) puede llevarse a cabo al someter el derivado caprazeno-1'''-amida 5''-N-protegido al método convencional de eliminación del grupo protector de amino en la química de los sacáridos, por ejemplo a hidrólisis con ácido trifluoroacético en metanol para la eliminación del grupo Boc, o a hidrogenólisis para la eliminación del grupo Z, proporcionando de esta manera un derivado caprazeno-1'''-amida que presenta la fórmula general (IIb) a continuación:



en la que Me y R^1 presentan los mismos significados que se han definido anteriormente. El derivado caprazeno-1'''-amida de fórmula general (IIb), al hacerse reaccionar con ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, proporcionará la sal de adición de ácido correspondiente del derivado amida de fórmula (IIb) que es soluble en agua.

Los presentes inventores han descubierto que el derivado caprazeno-1'''-amida de la fórmula general (IIb) anteriormente indicada y el derivado 5''-N-Boc o 5''-N-Z-protegido del mismo presentan actividades antibacterianas contra diversas bacterias, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*.

Por lo tanto, según la presente invención, se proporcionan derivados caprazeno-1'''-amida y sus derivados 5''-N-alcóxicarbonilo o aralquilocarbonilo representados por la fórmula general (II) a continuación:



en la que Me es un grupo metilo, R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal o sustancialmente lineal con 5 a 21 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o sustancialmente lineal con 5 a 21 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 5 a 12 átomos de carbono, o R^1 es un grupo fenilo que presenta un grupo alquilo de cadena lineal con 1 a 14 átomos de carbono o un grupo alcoxi de cadena lineal con 1 a 9 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 5 a 12 átomos de carbono en la posición para, A es un átomo de hidrógeno o A es un grupo protector de amino, incluyendo un grupo alcóxycarbonilo, particularmente un grupo terc-butoxycarbonilo, o un grupo aralquiloalcoxycarbonilo, particularmente un grupo benciloxycarbonilo, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El derivado caprazeno-1'''-amida de fórmula general (II) incluye (i) un derivado caprazeno-1'''-amida en el que A es un átomo de hidrógeno y R^1 es un grupo alquilo, un grupo alqueno o un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, e (ii) un derivado caprazeno-1'''-amida en el que A es un átomo de hidrógeno y R^1 es un grupo fenilo que presenta un grupo alquilo, un grupo alcoxi o un grupo cicloalquilo en la posición para tal como se ha definido anteriormente.

En los derivados caprazeno-1'''-amida de fórmula (II), el grupo alquilo de cadena lineal con 5 a 21 átomos de carbono como R^1 puede ser cualquiera de los ejemplificados en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Grupo alquilo			
Fórmula	Nombre	Fórmula	Nombre
$C_5H_{11}-$	Pentilo (Amilo)	$C_{13}H_{27}-$	Tridecilo
$C_6H_{13}-$	Hexilo	$C_{14}H_{29}-$	Tetradecilo
$C_7H_{15}-$	Heptilo	$C_{15}H_{31}-$	Pentadecilo
$C_8H_{17}-$	Octilo	$C_{16}H_{33}-$	Hexadecilo
$C_9H_{19}-$	Nonilo	$C_{17}H_{35}-$	Heptadecilo
$C_{10}H_{21}-$	Decilo	$C_{18}H_{37}-$	Octadecilo
$C_{11}H_{23}-$	Undecilo	$C_{19}H_{39}-$	Nonadecilo
$C_{12}H_{25}-$	Dodecilo	$C_{20}H_{41}-$	Icocolo
		$C_{21}H_{43}-$	Henicosilo

Un grupo alquilo de cadena sustancialmente lineal con 5 a 21 átomos de carbono como R^1 definido anteriormente puede ser un grupo alquilo C_5-C_{21} con 1 a 3 grupos metilo, 1 a 3 grupos etilo o 1 a 3 grupos de n-propilo sustituidos a lo largo de la cadena alquilo o en el átomo de carbono terminal de la cadena alquilo, entre los que pueden incluirse, por ejemplo, el grupo 9-metil-undecilo, $-(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH_3$ o el grupo 10-metil-undecilo, $-(CH_2)_9CH(CH_3)_2$.

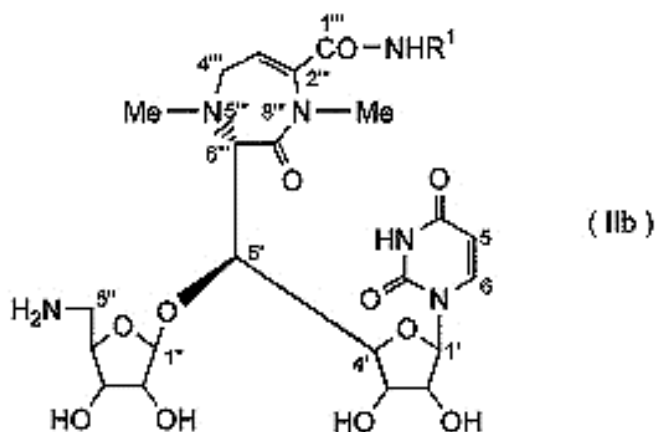
Un grupo alqueno de cadena lineal con 5 a 21 átomos de carbono como R^1 tal como se ha definido anteriormente puede ser un grupo pentenilo, grupo hexenilo, grupo heptenilo, grupo octenilo, grupo nonenilo, grupo decenilo, grupo undecenilo, grupo dodecenilo, grupo tridecenilo, grupo tetradecenilo, grupo pentadecenilo, grupo hexadecenilo, grupo heptadecenilo, grupo octadecenilo, grupo nonadecenilo o grupo icosenilo. El doble enlace del grupo puede situarse en la cadena alqueno o en el átomo de carbono α o en el átomo de carbono ω .

Un grupo cicloalquilo con 5 a 12 átomos de carbono como R^1 tal como se ha definido anteriormente puede ser un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclónonilo, grupo ciclodecilo, grupo cicloundecilo o grupo ciclo dodecilo. En el anillo cicloalcano pueden encontrarse 1 a 3 grupos metilo o grupos etilo como sustituyentes.

Se muestran ejemplos concretos de grupo fenilo que presenta un grupo alquilo, un grupo alcoxi o un grupo cicloalquilo en la posición para definida anteriormente como R^1 , en la tabla 2-2 proporcionada posteriormente en la presente memoria.

Se muestran ejemplos concretos de derivados caprazeno-1'''-amida de la fórmula (IIb) siguiente que se encuentran incluidos dentro de los derivados caprazeno-1'''-amida 5''-N-desprotegidos representados por la fórmula general (II) según la presente invención, en las tablas 2-1 y 2-2 siguientes, conjuntamente con los datos de rotación específica de los mismos.

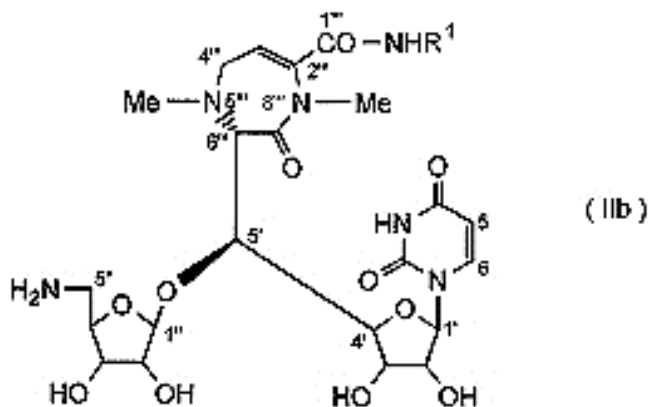
Tabla 2-1

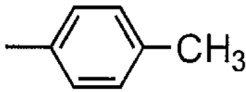
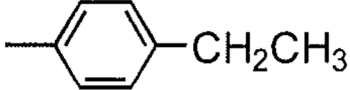
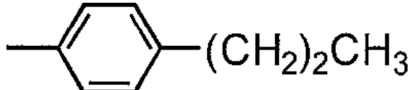
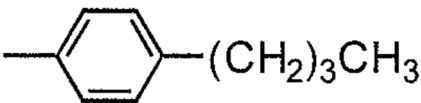
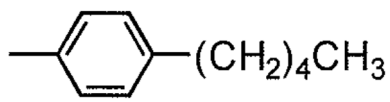
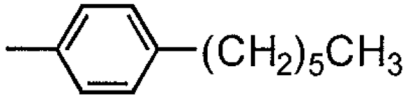
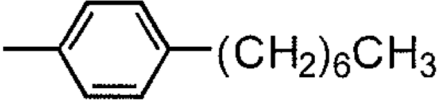
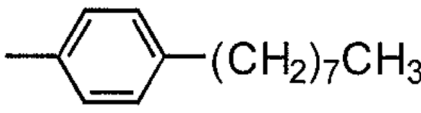
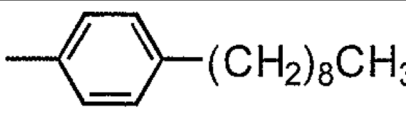
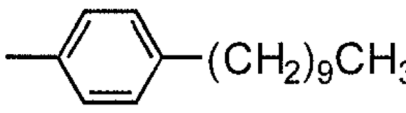
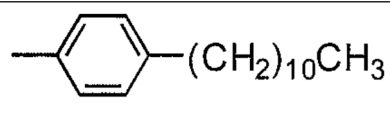
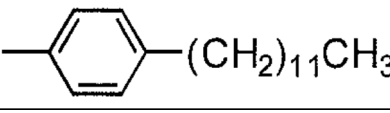


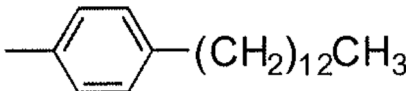
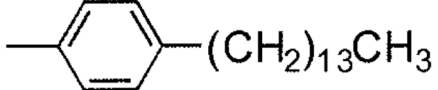
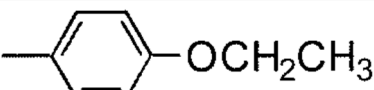
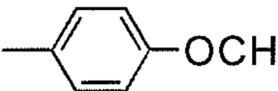
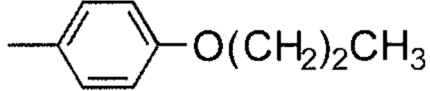
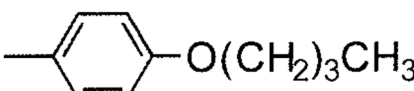
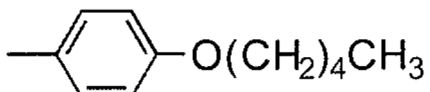
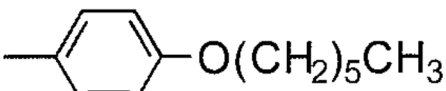
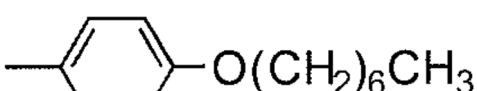
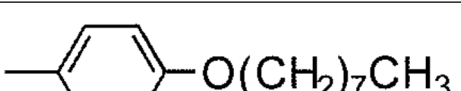
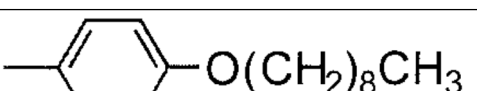
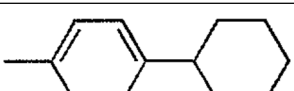
Nombre de código de compuesto	Grupo R ¹ en la fórmula (IIb)	Rotación específica [α] _D (c=0,5, en agua)
Compuesto II-A	-(CH ₂) ₅ CH ₃	[α] _D ²⁰ +70°
Compuesto II-B	-(CH ₂) ₆ CH ₃	[α] _D ²¹ +72°
Compuesto II-C	-(CH ₂) ₇ CH ₃	[α] _D ²⁰ +72°
Compuesto II-D	-(CH ₂) ₈ CH ₃	[α] _D ²⁰ +73°
Compuesto II-E	-(CH ₂) ₉ CH ₃	[α] _D ²¹ +72°
Compuesto II-F	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	[α] _D ²⁰ +73°
Compuesto II-G	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	[α] _D ²¹ +72°
Compuesto II-H	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃	[α] _D ²⁰ +72°
Compuesto II-I	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	[α] _D ²⁰ +68°
Compuesto II-J	-(CH ₂) ₁₄ CH ₃	[α] _D ²¹ +66°
Compuesto II-K	-(CH ₂) ₁₅ CH ₃	[α] _D ²⁰ +67°
Compuesto II-L	-(CH ₂) ₁₆ CH ₃	[α] _D ²⁰ +67°
Compuesto II-M	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	[α] _D ²⁰ +66°
Compuesto II-N	-(CH ₂) ₁₈ CH ₃	[α] _D ²⁰ +60°
Compuesto II-O	-(CH ₂) ₁₉ CH ₃	[α] _D ²⁰ +60°
Compuesto II-P	-(CH ₂) ₂₀ CH ₃	[α] _D ²⁰ +60°
Compuesto II-Q	Grupo ciclododecilo	[α] _D ²⁰ +71°
Compuesto II-R	Grupo oleilo	[α] _D ²⁰ +64°
	-(CH ₂) ₈ CH=CH(CH ₂) ₇ CH ₃ (forma cis)	

5

Tabla 2-2

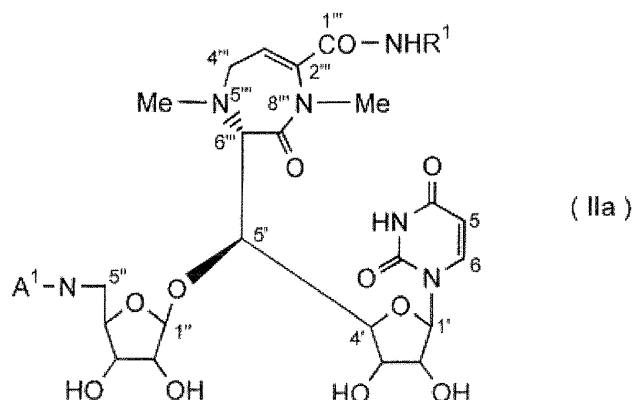


Nombre de código de compuesto	Grupo R ¹ en la fórmula (IIb)	Rotación específica $[\alpha]_D^{22}$ (c=0,5, en metanol)
compuesto II-1		+81°
compuesto II-2		+80°
compuesto II-3		+78°
compuesto II-4		+76°
compuesto II-5		+74°
compuesto II-6		+73°
compuesto II-7		+72°
compuesto II-8		+71°
compuesto II-9		+69°
compuesto II-10		+67°
compuesto II-11		+67°
compuesto II-12		+66°

Nombre de código de compuesto	Grupo R ¹ en la fórmula (IIb)	Rotación específica [α] _D ²² (c=0,5, en metanol)
compuesto II-13		+66
compuesto II-14		+64
compuesto II-15		+80
compuesto II-16		+80
compuesto II-17		+80
compuesto II-18		+81
compuesto II-19		+77
compuesto II-20		+78
compuesto II-21		+76
compuesto II-22		+76
compuesto II-23		+74
compuesto II-24		+76

Se muestran ejemplos concretos de derivados de caprazeno-1'''-amida de la fórmula (IIa) siguiente, los cuales se encuentran incluidos dentro de los derivados de caprazeno-1'''-amida 5''-N-protegidos representados por la fórmula general (II) según la presente invención, en la tabla 3 a continuación, conjuntamente con los datos de rotación específica de los mismos.

Tabla 3



Nombre de código de compuesto	Grupo R ¹ de la fórmula	Grupo protector de amino (A ¹) de la fórmula (IIa)	Rotación específica [α] _D ¹⁹ (c=0,5, en cloroformo)
Compuesto II-G-N-Boc	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	grupo t-butoxicarbonilo	+105
Compuesto II-H-N-Boc	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃	grupo t-butoxicarbonilo	+105
Compuesto II-I-N-Boc	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	grupo t-butoxicarbonilo	+103
Compuesto II-J-N-Boc	-(CH ₂) ₁₄ CH ₃	grupo t-butoxicarbonilo	+103

Ejemplo de ensayo 1

Se midieron las concentraciones inhibidoras de crecimiento mínimo (μg/ml) de derivados de caprazeno-1'''-amida de fórmula (II) contra algunos de los microorganismos, sobre un medio de cultivo de agar mediante un método de dilución en serie según el método estándar proporcionado por la Japanese Society of Chemotherapy. Sin embargo, para el cultivo de *Mycobacterium smegmatis* (una de las bacterias ácido-resistentes), se utilizó un medio de cultivo de agar con adición de 1% de glicerina (se aplica lo mismo a continuación). Se muestran los resultados en las tablas 4-1 y 4-2 a continuación.

Tabla 4-1

Nombre de código de compuesto de ensayo (ver las tablas 2 y 3)	Concentración inhibidora de crecimiento mínimo (μg/ml) contra las bacterias		
	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	<i>Micrococcus luteus</i> FDA16	<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC607
Compuesto II-A	>100	3,13	100
Compuesto II-B	25	1,56	25
Compuesto II-C	6,25	0,78	12,5
Compuesto II-D	6,25	0,39	3,13
Compuesto II-E	25	0,39	0,78
Compuesto II-F	1,56	0,39	0,39
Compuesto II-G	3,13	0,39	0,39
Compuesto II-H	3,13	0,78	<0,20
Compuesto II-I	3,13	0,78	0,78
Compuesto II-J	1,56	0,78	1,56
Compuesto II-K	3,13	0,78	3,13
Compuesto II-L	1,56	1,56	3,13
Compuesto II-M	6,25	0,78	3,13
Compuesto II-N	6,25	0,78	50
Compuesto II-O	3,13	3,13	25
Compuesto II-P	6,25	3,13	50
Compuesto II-Q	100	0,20	3,13
Compuesto II-R	1,56	1,56	1,56
Compuesto II-G-N-Boc	50	50	50
Compuesto II-H-N-Boc	25	12,5	25
Compuesto II-I-N-Boc	12,5	12,5	25
Compuesto II-J-N-Boc	12,5	12,5	25

Tabla 4-2

Nombre de código de compuesto de ensayo (ver las tablas 2 y 3)	Concentración inhibidora de crecimiento mínimo (µg/ml) contra las bacterias		
	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	<i>Micrococcus luteus</i> FDA16	<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC607
Compuesto II-1	>100	3,13	100
Compuesto II-2	100	3,13	50
Compuesto II-3	25	3,13	12,5
Compuesto II-4	12,5	0,78	6,25
Compuesto II-5	3,13	0,2	3,13
Compuesto II-6	1,56	0,39	0,78
Compuesto II-7	1,56	<0,20	<0,20
Compuesto II-8	3,13	0,39	0,78
Compuesto II-9	3,13	0,39	1,56
Compuesto II-10	3,13	<0,20	3,13
Compuesto II-11	3,13	0,39	3,13
Compuesto II-12	3,13	0,78	6,25
Compuesto II-13	3,13	1,56	12,5
Compuesto II-14	6,25	3,13	25
Compuesto II-15	100	3,13	50
Compuesto II-16	50	3,13	25
Compuesto II-17	25	1,56	12,5
Compuesto II-18	12,5	0,78	6,25
Compuesto II-19	6,25	0,78	3,13
Compuesto II-20	6,25	0,39	1,56
Compuesto II-21	3,13	0,20	0,78
Compuesto II-22	3,13	0,39	0,78
Compuesto II-23	1,56	0,39	0,78
Compuesto II-24	12,5	0,39	1,56

A continuación se explica el procedimiento para la preparación de derivados de caprazeno-1'''-amida de fórmula (II) según la presente invención.

Se suspende caprazeno de fórmula (I) en una mezcla de agua-dioxano, a la suspensión resultante se añade trietilamina para preparar una solución homogénea de caprazeno. A la solución de caprazeno resultante se le añade un reactivo alcóxicarbonilante o un reactivo aralquiloxicarbonilante, que es utilizado convencionalmente de acuerdo con la técnica de protección de amino bien conocida en la química de los sacáridos, y la reacción deseada se lleva a cabo a temperatura ambiente. De esta manera se produce en la solución de reacción resultante 5''-N-alcóxicarbonil-caprazeno o 5''-N-aralquiloxicarbonil-caprazeno. Se concentra la solución de reacción y el residuo sólido resultante se lava con acetato de etilo y después se seca, proporcionando de esta manera el 5''-N-alcóxicarbonil-caprazeno o 5''-N-aralquiloxicarbonil-caprazeno deseado en forma de un sólido.

A continuación, el 5''-N-alcóxicarbonil-caprazeno o 5''-N-aralquiloxicarbonil-caprazeno se disuelve en piridina, proporcionando una solución o se suspende en tetrahidrofurano (THF), proporcionando una suspensión, y se añade a la misma trietilamina. En dicha solución de piridina o suspensión de THF del caprazeno 5''-N-prottegido un compuesto amina R¹-NH₂ de la fórmula (XI) anteriormente indicada se hace reaccionar con el grupo carboxilo en la posición 2''' del caprazeno 5''-N-prottegido según el método habitual de amidación de ácido carboxílico. Para la reacción de amidación, resulta conveniente añadir al sistema de reacción cloruro de ácido N,N-bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico como activador del grupo carboxilo y después llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.

La solución de reacción de amidación resultante se concentra, y el concentrado espeso resultante se extrae con cloroformo y después el extracto en cloroformo resultante en forma de una solución se lava con agua y después se concentra, proporcionando de esta manera un residuo que contiene el derivado caprazeno-1'''-amida 5''-N-prottegido deseado. Se disuelve el residuo en cloroformo y la solución resultante se purifica sometiéndola a una cromatografía de columna de gel de sílice, que se revela con un solvente mixto de cloroformo-metanol (10:1). Se recogen las fracciones de eluido que contienen el producto objetivo de la columna de gel de sílice y las fracciones recogidas se concentran, proporcionando un derivado caprazeno-1'''-amida 5''-N-prottegido de la fórmula general (II) en forma de un sólido.

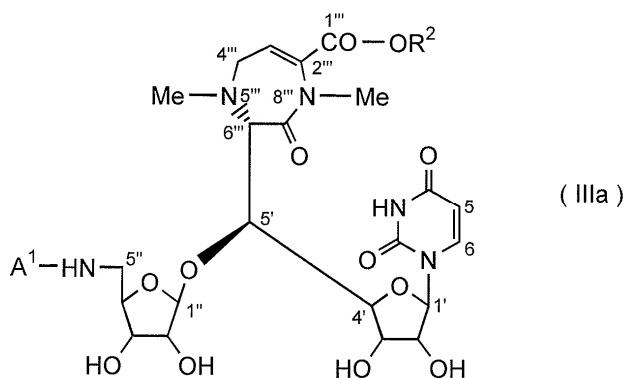
Además, la eliminación del grupo 5''-N-protector del derivado caprazeno-1'''-amida 5''-N-prottegido resultante puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de dicho derivado N-prottegido de una manera habitual para la eliminación del grupo protector de amino, produciendo de esta manera el derivado caprazeno-1'''-amida 5''-N-desprottegido de fórmula general (II). Con el fin de eliminar el grupo Boc como el grupo protector de amino, resulta conveniente, tal

como se ha indicado anteriormente, disolver el derivado caprazeno-1'''-amida 5''-N-prottegido en metanol que contiene 80% de ácido trifluoroacético (TFA) y después agitar la solución resultante a temperatura ambiente. La solución de reacción resultante de la eliminación del grupo protector de amino se concentra, proporcionando un concentrado espeso, al que se añade éter dietílico para depositar un precipitado, que seguidamente se filtra, se lava con éter dietílico y se seca, rindiendo de esta manera el derivado caprazeno-1'''-amida 5''-N-desprottegido de fórmula general (II) en forma de una sal de adición de ácido bis-trifluoroacético en forma de un sólido.

Los presentes inventores adicionalmente han llevado a cabo otra investigación. De esta manera, un caprazeno 5''-N- protegido producido en la síntesis del derivado caprazeno-1'''-amida de fórmula general (II) anteriormente indicado se disuelve en piridina y en la solución de piridina resultante, se hace reaccionar un alcohol de la fórmula general (XII) a continuación:



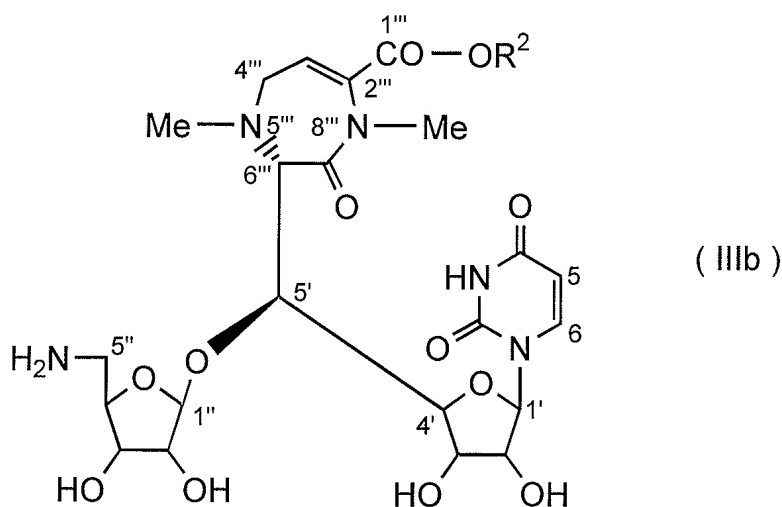
en la que R² es un grupo alquilo de cadena lineal o sustancialmente lineal con 5 a 21 átomos de carbono o un grupo alquenoilo de cadena lineal o sustancialmente lineal con 5 a 21 átomos de carbono o un grupo alquínico con 5 a 21 átomos de carbono, con el caprazeno 5"-N-protegido, a temperatura ambiente en presencia de cloruro de N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico tal como se ha añadido (como activador del grupo carboxilo). De esta manera, se produce la reacción de esterificación entre el grupo 2"-carboxilo del caprazeno 5"-N-protegido y el alcohol de fórmula (XII), produciendo un derivado caprazeno-1"-éster 5"-N-protegido representado por la fórmula general (IIIa) a continuación:



en la que R^2 presenta el significado definido anteriormente y A^1 es un grupo protector de amino.

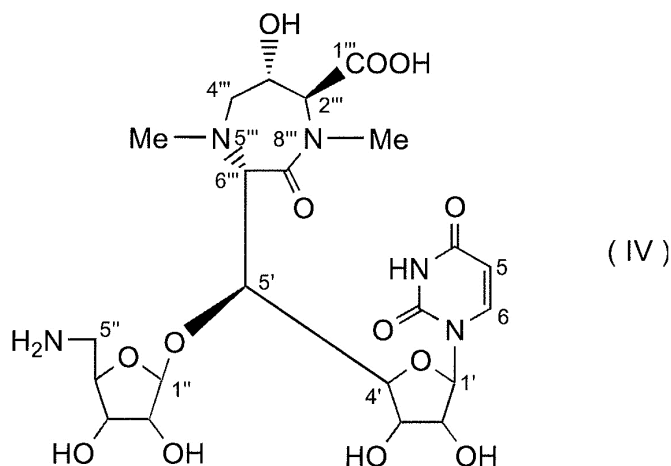
La solución de reacción resultante que contiene el derivado caprazeno-1'''-éster 5"-N-protegido producido de esta manera se concentra y el concentrado espeso resultante se extrae con cloroformo y después dicha solución de cloroformo se lava con agua y se concentra. El residuo resultante se disuelve en cloroformo y la solución de cloroformo resultante se purifica sometiéndola a una cromatografía de columna de gel de sílice, revelando con un solvente mixto de cloroformo-metanol (10:1). Las fracciones de eluido que contienen el producto deseado de la columna se concentran, proporcionando un derivado caprazeno-1'''-éster 5"-N-protegido de fórmula (IIIa) en forma de un sólido. El derivado caprazeno-1'''-éster 5"-N-protegido de fórmula (IIIa) se ha encontrado que presenta actividad antibacteriana contra bacterias.

Se ha descubierto además que al tratar el derivado caprazeno-1'''-éster 5''-N-protegido de fórmula (IIIa) de la manera indicada anteriormente, para la eliminación del grupo protector de amino, puede eliminarse el grupo 5''-N-protector (A¹), produciendo de esta manera un derivado caprazeno-1'''-éster representado por la fórmula general (IIIb) a continuación:



en la que R^2 presenta el significado definido anteriormente. El derivado caprazeno-1'''-éster de fórmula (IIIb) también se ha encontrado que presenta actividad antibacteriana contra bacterias.

Los presentes inventores han llevado a cabo experimentos adicionales de hidrólisis alcalina de las caprazamicinas a temperatura ambiente mediante la adición de una solución acuosa de una base inorgánica, por ejemplo solución acuosa de amonio o una solución acuosa diluida de hidróxido sódico a una solución de N,N-dimetil-formamida de caprazamicina A, B o C. Como resultado, se ha encontrado que la hidrólisis alcalina de la caprazamicina A, B o C proporciona el compuesto representado por la fórmula (IV) a continuación:



en la que Me es un grupo metilo y el compuesto se aisló con éxito en forma de un sólido incoloro. La cristalización de dicho sólido a partir de una mezcla de agua-metanol pudo proporcionar cristales incoloros de dicho compuesto [punto de fusión: 205°C a 206°C (descomposición)].

Los presentes inventores observaron que el compuesto de fórmula (IV) aislado de esta manera presentaba la estructura química estérica de fórmula (IV) proporcionada anteriormente mediante la medición de las propiedades físicoquímicas y los datos de RMN de dicho compuesto y mediante el análisis adicional del compuesto mediante difracción de rayos X de los polvos.

Además, considerando conjuntamente las propiedades físicoquímicas, los datos de RMN- ^1H y los datos de RMN- ^{13}C de dicho compuesto, los presentes inventores juzgaron que era un compuesto nuevo y lo denominaron caprazol.

Además, se ha realizado una comparación entre el caprazol de fórmula (IV) y el compuesto 11 y el compuesto 12, presentando ambos el grupo ácido sulfúrico $-\text{SO}_3\text{H}$ y que están definidos por sus fórmulas estructurales planas en la referencia The Journal of Organic Chemistry 57(24):6397-6399, y 9402, y sus estructuras estéricas todavía se desconocen. Es decir, mediante la comparación de los datos de RMN- ^{13}C (tabla III) y los datos de RMN- ^1H (tabla IV) de los compuestos 11 y 12 con los datos de RMN- ^{13}C y de RMN- ^1H (ver la tabla 18 del ejemplo 5 proporcionada posteriormente) del caprazol de la presente invención, aparentemente los datos numéricos de los primeros no son

necesariamente consistentes en parte con los de los últimos. A partir de dicha comparación los presentes inventores concluyeron que el caprazol preparado en la presente invención es diferente en una parte de su estructura estérica y por la ausencia del grupo ácido sulfúrico de los compuestos 11 y 12 y, de esta manera, es un compuesto nuevo.

Tal como ya se ha descrito, el derivado caprazeno-1'''-amida de fórmula (II) según la invención o sales de adición de ácido de dichos derivados presentan actividades antibacterianas contra una diversidad de bacterias, de manera que por lo menos uno de dichos derivados o sus sales de adición de ácido pueden utilizarse como principio activo y en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica o medicinal, particularmente una composición antibacteriana. Los vehículos líquidos farmacéuticamente aceptables utilizados convencionalmente pueden ser, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, agua, solución salina fisiológica y similares, mientras que los vehículos sólidos pueden ser, por ejemplo, celulosa cristalina, almidón y similares.

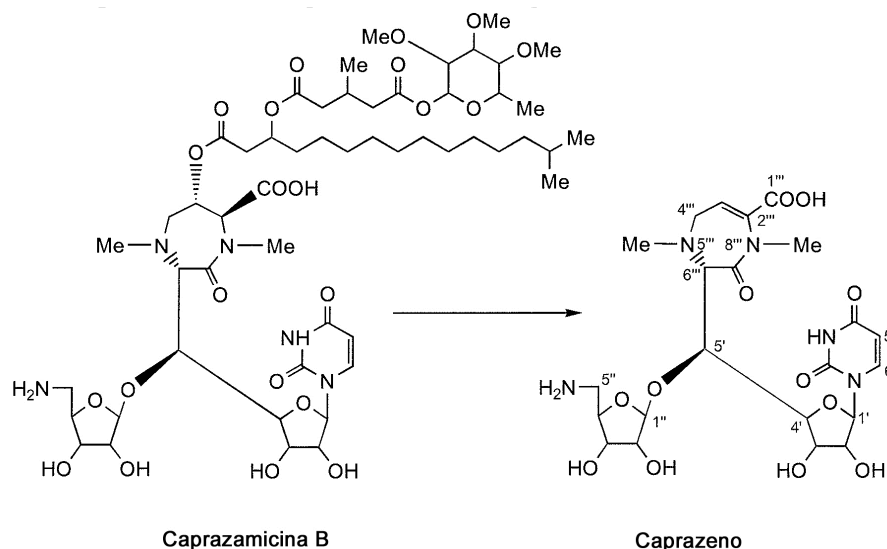
Los derivados de caprazeno de fórmula (II) o sales de adición de ácido de dichos derivados pueden administrarse, solos o en forma de una composición farmacéutica como principio activo de la misma, mediante cualquier vía apropiada.

Por lo tanto, según la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo por lo menos uno de los derivados caprazeno-1'''-amida de fórmula (II) o sales de adición de ácido de dichos derivados, y uno o más vehículos líquidos o sólidos farmacéuticamente aceptables en combinación con el principio activo.

A continuación se explica concretamente un ejemplo de preparación de caprazeno de fórmula (I) haciendo referencia al ejemplo 1 a continuación.

Ejemplo 1

Síntesis de caprazeno a partir de caprazamicina B



Se disolvió caprazamicina B (200 mg) en solución acuosa de ácido acético al 80% (6 ml) y la solución resultante se calentó a 70°C durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción y al concentrado espeso resultante se añadió una cantidad de acetona. El precipitado depositado de esta manera se recuperó mediante filtración, se lavó con acetona y se secó. De esta manera se obtuvo caprazeno (96,3 mg) en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 99%.

Punto de fusión: 210°C a 211°C (con descomposición) (tras la cristalización a partir de agua-acetona).

Rotación específica: $[\alpha]_{19}^{+85^\circ}$ (c=0,5, H₂O)

Se muestran los espectros de RMN-¹H y de RMN-¹³C del caprazeno en la tabla 15, a continuación.

Tabla 15

Posición	Datos de RMN- ¹ H del caprazeno (δ, ppm en D ₂ O)	Posición	Datos de RMN- ¹³ C del caprazeno (δ, ppm en D ₂ O)
5	5,82, d, J=8 Hz	2	151,7
6	7,69, d, J=8 Hz	4	166,8
		5	102,0
		6	142,4
1'	5,62, d, J=2,5 Hz	1'	91,4
2'	4,28, dd, J=2,5, 5 Hz	2'	73,9
3'	4,12, dd, J=5, ~8 Hz	3'	69,4
4'	4,24, d ancho, J=~8 Hz	4'	82,7
5'	4,34, dd, J)2, 9,5 Hz	5'	77,0
1''	5,22 s ligeramente ancho	1''	110,0
2''	4,13, d ancho, J=~5 Hz	2''	75,3
3''	4,26, dd, J=~5, ~8 Hz	3''	70,7
4''	4,20, m	4''	79,0
5''a	3,18 dd, J=5, 14 Hz	5''	40,5
5''b	3,35, dd, J=4, 14 Hz		
2'''		1'''	169,2
3'''	6,49, t, J=7 Hz	2'''	144,7
4'''a	2,94, dd, J=7, 12,5 Hz	3'''	123,5
4'''b	3,34, dd, J=7, 12,5 Hz	4'''	51,5
6'''	3,92, d, J=9,5 Hz	6'''	63,6 (ancho)
MeN-5'''	2,42, s	7'''	171,3
MeN-8'''	2,99, s	MeN-5'''	40,5
		MeN-8'''	33,2

Ejemplo 2

5

Síntesis de caprazeno a partir de una mezcla de caprazamicinas B, C, D, E y F

10

Se disolvió una mezcla de caprazamicinas B a F [(ver las fórmulas generales (A) y (B))] (10,1 g) en solución acuosa de ácido acético al 80% (250 ml) y la solución resultante se calentó a 70°C durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción y al concentrado espeso resultante se añadió una cantidad de acetona y el precipitado depositado se recuperó mediante filtración. El sólido precipitado y recuperado de esta manera se lavó con acetona y se secó, proporcionando de esta manera caprazeno (5,1 g).

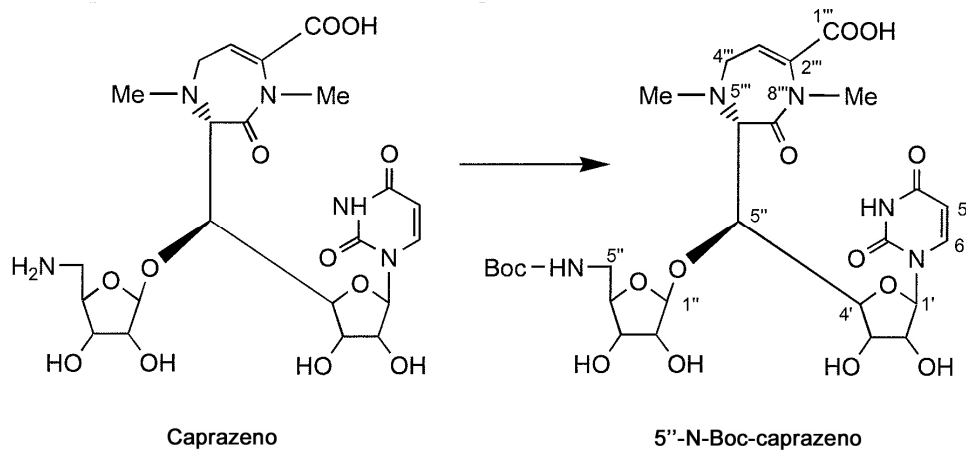
15

A continuación se describe concretamente haciendo referencia al ejemplo 3 un ejemplo de preparación del derivado caprazeno-1'''-amida de fórmula (II) según la presente invención.

Ejemplo 3

20

(a) Síntesis de 5''-N-Boc-caprazeno a partir de caprazeno

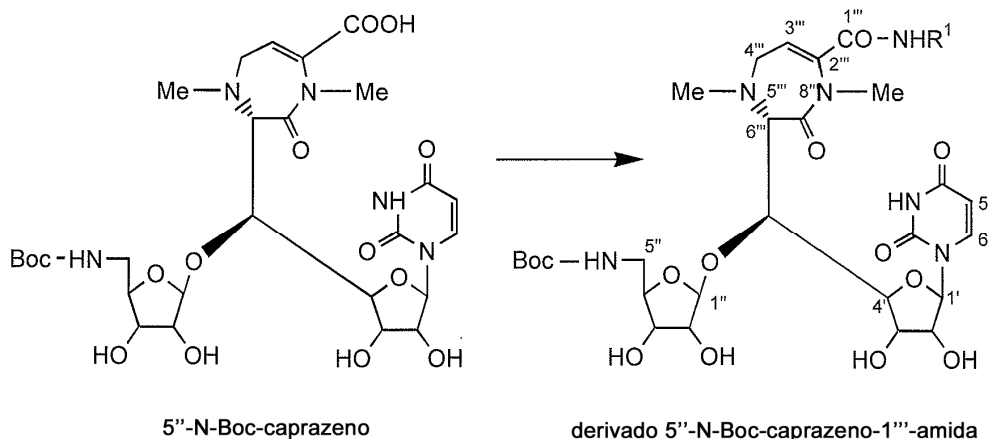


Se suspendió caprazeno de fórmula (I) (8,14 g) en un solvente mixto (120 ml) de agua-dioxano (2:1). A la suspensión resultante se le añadió trietilamina (3,7 ml), proporcionando una solución homogénea de caprazeno. A la solución resultante se le añadió una solución de dicarbonato de di-t-butilo (3,2 g) disuelta en dioxano (5 ml) y la reacción deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora (para la reacción de introducción del grupo t-butoxicarbonilo (Boc) como grupo protector de amino). La solución de reacción obtenida se concentró y el residuo resultante se lavó con acetato de etilo y se secó, proporcionando 5"-N-boc-caprazeno (9,50 g) en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento en bruto: 99%.

10 Espectro de RMN-¹H (en agua pesada (D₂O), TMS como estándar interno)

δ	1,31	(3H, s, Me ₃ CO-)
	2,39	(3H, s ligeramente ancho, MeN-5''')
	2,98	(3H, s, MeN-8''')
	5,13	(1H, s ligeramente ancho, H-1'')
	5,62	(1H, s ligeramente ancho, H-1')
	5,77	(1H, d, J _{5,6} =8 Hz)
	6,44	(1H, t, H-3''', J=7 Hz)
	5,77	(1H, d, H-6)

(b) Síntesis de derivado caprazeno-1'''-amida a partir de 5"-N-Boc-caprazeno



El 5"-N-Boc-caprazeno obtenido en el ejemplo 3(a) (150 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (6 ml). A la suspensión resultante se le añadió trietilamina (80 µl), cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (80 mg) y uno de los diversos compuestos amina R¹-NH₂ mostrados en la tabla 16, posteriormente, o una de las diversas anilinas para-sustituidas (1,1 a 1,3 equivalentes molares cada una). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, provocando la reacción deseada (para la reacción de amidación).

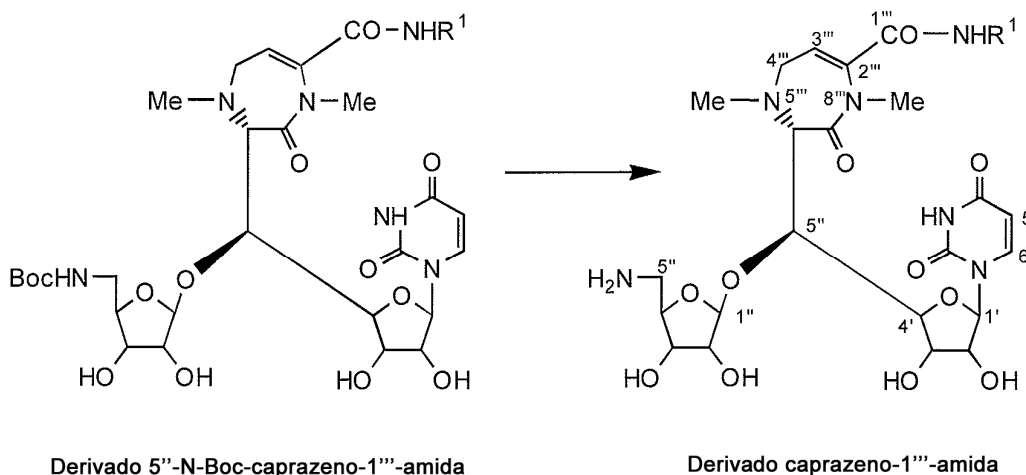
Tabla 16

Compuesto amina R ¹ -NH ₂			
Fórmula química	Nombre	Fórmula química	Nombre
C ₆ H ₁₃ -NH ₂	Hexilamina	C ₁₅ H ₃₁ -NH ₂	Pentadecilamina
C ₇ H ₁₅ -NH ₂	Heptilamina	C ₁₆ H ₃₃ -NH ₂	Hexadecilamina
C ₈ H ₁₇ -NH ₂	Octilamina	C ₁₇ H ₃₅ -NH ₂	Heptadecilamina
C ₉ H ₁₉ -NH ₂	Nonilamina	C ₁₈ H ₃₇ -NH ₂	Octadecilamina
C ₁₀ H ₂₁ -NH ₂	Decilamina	C ₁₉ H ₃₉ -NH ₂	Nonadecilamina
C ₁₁ H ₂₃ -NH ₂	Undecilamina	C ₂₀ H ₄₁ -NH ₂	Icocilamina
C ₁₂ H ₂₅ -NH ₂	Dodecilamina	C ₂₁ H ₄₃ -NH ₂	Henicocilamina
C ₁₃ H ₂₇ -NH ₂	Tridecilamina	Ciclo (CH ₂) ₁₂ -NH ₂	Ciclododecilamina
C ₁₄ H ₂₉ -NH ₂	Tetradecilamina	CH ₃ (CH ₂) ₇ C=C(CH ₂) ₈ -NH ₂	Oleilamina

Se concentró la solución de reacción resultante y el concentrado espeso resultante se extrajo con cloroformo. El extracto en cloroformo se lavó con agua y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloroformo y la solución de cloroformo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de solventes de revelado: cloroformo-metanol=10:1). Las fracciones de eluido deseadas se recolectaron y se concentraron a sequedad. De esta manera se obtuvo el derivado 5"-N-Boc-protégido de cada uno de los derivados caprazeno-1'''-

amida de fórmula (II), que presenta el nombre de código de compuesto mostrado en la tabla 2, proporcionada anteriormente en la presente memoria, en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 86 a 128 mg (rendimiento en las dos etapas a partir de caprazeno: 50% a 60%).

5 (c) Síntesis de derivado caprazeno-1'''-amida



10 Cada uno de los derivados 5'''-N-Boc-protegidos de un derivado caprazeno-1'''-amida obtenido en el ejemplo 3(b) (50 mg) se disolvió en solución de metanol de ácido trifluoroacético al 80% (1 ml). La solución resultante se sometió a la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora para eliminar el grupo protector de amino (Boc). La solución de reacción de desprotección resultante se concentró y al concentrado espeso resultante se añadió una cantidad de éter dietílico y el precipitado depositado se lavó con éter dietílico y después se secó. De esta manera se obtuvieron derivados caprazeno-1'''-amida de fórmula (II), los cuales son los compuestos II-A a II-R mostrados en la tabla 2-1, anteriormente, o los compuestos II-1 a II-24 mostrados en la tabla 2-2, anteriormente, en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 54,5 a 58,0 mg (rendimiento como sal de adición del ácido bistrifluoroacético, 96% a 99%).

20 Se muestra a continuación el espectro de RMN-¹H (500 MHz, en deutero-dimetilsulfóxido, TMS como estándar interno) de cada uno de los compuestos II-A a II-R (ver la tabla 2-1) o los compuestos II-1 a II-24 (ver la tabla 2-2) obtenidos como derivados caprazeno-1'''-amida de fórmula (II) en el ejemplo 3(c).

Compuesto II-A

25 δ 0,84 (3H, t, CH₃(CH₂)₅NH, J=7 Hz), 1,18~1,25 (6H, s ligeramente ancho, CH₃(CH₂)₃CH₂CH₂NH), 2,36 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,91 (3H, s, NMe-8'''), 5,10 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=1,5 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 6,31 (1H, t ancho, H-3''', J=6 Hz), 7,67 (1H, s ancho, H-6), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-B

30 δ 0,84 (3H, t, CH₃(CH₂)₆NH, J=7 Hz), 1,16~1,28 (8H, s ancho, CH₃(CH₂)₄CH₂CH₂NH), 2,36 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,91 (3H, s, NMe-8'''), 5,10 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=1 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 6,30 (1H, t ancho, H-3''', J=6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-C

35 δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₇NH, J=7 Hz), 1,18~1,28 (10H, s ancho, CH₃(CH₂)₅CH₂CH₂NH), 2,36 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=1,5 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=6 Hz), 7,67 (1H, s ancho, H-6), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-D

40 δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₈NH, J=7 Hz), 1,18~1,29 (12H, s ancho, CH₃(CH₂)₆CH₂CH₂NH), 2,34 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,08 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=1 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=6 Hz), 7,68 (1H, d ancho, H-6, J=8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-E

45 δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₉NH, J=7 Hz), 1,18~1,28 (14H, s ancho, CH₃(CH₂)₇CH₂CH₂NH), 2,34 (3H, s ancho, NMe-5'''),

2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~-1 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,28 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,68 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-F

5 δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₀NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (16H, s ancho, CH₃(CH₂)₈CH₂CH₂NH), 2,36 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,91 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~-1 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

10 Compuesto II-G

δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₁NH, J=7 Hz), 1,18~1,29 (18H, s ancho, CH₃(CH₂)₉CH₂CH₂NH), 2,34 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,08 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~-2 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,68 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

15 Compuesto II-H

δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₂NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (20H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₀CH₂CH₂NH), 2,35 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~-1 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-I

25 δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₃NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (22H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₁CH₂CH₂NH), 2,35 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, s, H-1'), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,68 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-J

30 δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₄NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (24H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₂CH₂CH₂NH), 2,35 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, s, H-1'), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-K

35 δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₅NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (26H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₃CH₂CH₂NH), 2,36 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,91 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~-2 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

40 Compuesto II-L

δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₆NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (28H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₄CH₂CH₂NH), 2,35 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, s, H-1'), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

45 Compuesto II-M

δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₇NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (30H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₅CH₂CH₂NH), 2,35 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, s, H-1'), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-N

55 δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₈NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (32H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₆CH₂CH₂NH), 2,34 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,08 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~-2 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,29 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,68 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-O

60 δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₉NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (34H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₇CH₂CH₂NH), 2,34 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,08 (1H, s ancho, H-1''), 5,55 (1H, d ligeramente ancho, H-1', J=~-1 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~-8 Hz), 6,28 (1H, t ancho, H-3''', J=~-6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=~-8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-P

65 δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₂₀NH, J=7 Hz), 1,18~1,30 (36H, s ancho, CH₃(CH₂)₁₈CH₂CH₂NH), 2,34 (3H, s ancho, NMe-

5"), 2,90 (3H, s, NMe-8"), 5,08 (1H, s ancho, H-1"), 5,55 (1H, d ligeramente ancho, H-1', J=~1 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,28 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,68 (1H, d ancho, H-6, J=~8 Hz), 11,31 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-Q

5 δ 1,14~1,45 (22H, m, $-(CH_2)_{11}-$), 2,35 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,91 (3H, s, NMe-8"), 5,09 (1H, s ancho, H-1"), 5,58 (1H, d, H-1', J=~2 Hz), 5,64 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,31 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,66 (1H, d ancho, H-6, J=~8 Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

10 Compuesto II-R

δ 0,85 (3H, t, CH_3CH_2- , J=7 Hz), 2,35 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,90 (3H, s, NMe-8"), 5,09 (1H, s ancho, H-1"), 5,55 (1H, d, H-1', J=~2 Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,28 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,67 (1H, d ancho, H-6, J=~8 Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

15 Compuesto II-1

δ 2,26 (3H, s, $CH_3C_6H_4NH$), 2,38 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,96 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, s ancho, H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,40 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,13 y 7,50 (cada uno 2H, d, $CH_3C_6H_4NH$, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=~8 Hz), 10,14 (1H, s, $CH_3C_6H_4NH$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-2

25 δ 1,16 (3H, t, $CH_3CH_2C_6H_4NH$, J=8 Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, s ancho, H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, dd, H-5, J=2, 8 Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,15 y 7,52 (cada uno 2H, d, $CH_3CH_2C_6H_4NH$, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 10,14 (1H, s, $CH_3CH_2C_6H_4NH$), 11,32 (1H, d, NH-3, J=2 Hz).

Compuesto II-3

30 δ 0,87 (3H, t, $CH_3(CH_2)_2C_6H_4NH$, J=8 Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, s ancho, H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, dd, H-5, J=2, 8 Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,14 y 7,52 (cada uno 2H, d, $CH_3(CH_2)_2C_6H_4NH$, J=8 Hz), 7,69 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 10,14 (1H, s, $CH_3(CH_2)_2C_6H_4NH$), 11,32 (1H, d, NH-3, J=2 Hz).

Compuesto II-4

40 δ 0,89 (3H, t, $CH_3(CH_2)_3C_6H_4NH$, J=7,5 Hz), 2,38 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,96 (3H, s, NMe-8"), 5,12 (1H, s ancho, H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,40 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,14 y 7,52 (cada uno 2H, d, $CH_3(CH_2)_3C_6H_4NH$, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 10,15 (1H, s, $CH_3(CH_2)_3C_6H_4NH$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-5

45 δ 0,85 (3H, t, $CH_3(CH_2)_4C_6H_4NH$, J=7 Hz), 2,38 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, s ancho, H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,13 y 7,51 (cada uno 2H, d, $CH_3(CH_2)_4C_6H_4NH$, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 10,14 (1H, s, $CH_3(CH_2)_4C_6H_4NH$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-6

50 δ 0,85 (3H, t, $CH_3(CH_2)_5C_6H_4NH$, J=7 Hz), 2,38 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, s ancho, H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,13 y 7,51 (cada uno 2H, d, $CH_3(CH_2)_5C_6H_4NH$, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 10,14 (1H, s, $CH_3(CH_2)_5C_6H_4NH$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-7

55 δ 0,85 (3H, t, $CH_3(CH_2)_6C_6H_4NH$, J=7 Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, s ancho, H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,13 y 7,51 (cada uno 2H, d, $CH_3(CH_2)_6C_6H_4NH$, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 10,14 (1H, s, $CH_3(CH_2)_6C_6H_4NH$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-8

60 δ 0,85 (3H, t, $CH_3(CH_2)_7C_6H_4NH$, J=7 Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,12 (1H, s ancho, H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J=~8 Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3", J=~6 Hz), 7,13 y 7,51 (cada uno 2H, d, $CH_3(CH_2)_7C_6H_4NH$, J=8 Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 10,14 (1H, s, $CH_3(CH_2)_7C_6H_4NH$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-10

5 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=7$ Hz), 2,38 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 5,12 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,62 (1H, d, H-5, $J=\sim 8$ Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 7,13 y 7,51 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=8$ Hz), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-12

10 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=8$ Hz), 2,38 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,95 (3H, s, NMe-8'''), 5,11 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=\sim 2$ Hz), 5,62 (1H, d, H-5, $J=\sim 8$ Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 7,13 y 7,51 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=8$ Hz), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,15 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-14

15 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=7$ Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,95 (3H, s, NMe-8'''), 5,12 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,62 (1H, dd, H-5, $J=2, \sim 8$ Hz), 6,38 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 7,13 y 7,51 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=8,5$ Hz), 7,69 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,31 (1H, d, NH-3; $J=\sim 2$ H).

Compuesto II-15

20 δ 2,37 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,95 (3H, s, NMe-8'''), 3,73 (3H, s, OCH_3), 5,11 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,63 (1H, dd, H-5, $J=\sim 2, 8$ Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 6,89 y 7,52 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=9$ Hz), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,08 (1H, s, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, d, NH-3, $J=\sim 2$ Hz).

Compuesto II-16

30 δ 1,31 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=7$ Hz), 2,38 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 5,11 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,63 (1H, d, H-5, $J=\sim 8$ Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 6,87 y 7,51 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=9$ Hz), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,08 (1H, s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-18

35 δ 0,93 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=7,5$ Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,95 (3H, s, NMe-8'''), 5,11 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,62 (1H, d, H-5, $J=\sim 8$ Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 6,88 y 7,51 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=9$ Hz), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,07 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-19

40 δ 0,89 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=7$ Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 5,11 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,62 (1H, d, H-5, $J=\sim 8$ Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 6,88 y 7,50 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=9$ Hz), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,07 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-20

50 δ 0,88 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=7$ Hz), 2,38 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 5,12 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,62 (1H, d, H-5, $J=\sim 8$ Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 6,88 y 7,50 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=9$ Hz), 7,67 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,08 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-21

55 δ 0,87 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=7$ Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,95 (3H, s, NMe-8'''), 5,11 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,62 (1H, d, H-5, $J=\sim 8$ Hz), 6,39 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 6,88 y 7,50 (cada uno 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=9$ Hz), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,07 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-23

60 δ 0,86 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=7$ Hz), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,95 (3H, s, NMe-8'''), 5,11 (1H, s ancho, H-1''), 5,60 (1H, d, H-1', $J=2$ Hz), 5,62 (1H, d, H-5, $J=\sim 8$ Hz), 6,38 (1H, t ancho, H-3''', $J=\sim 6$ Hz), 6,88 y 7,50 (cada uno 2 H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=9$ Hz), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 10,07 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, d, NH-3, $J=\sim 2$ Hz).

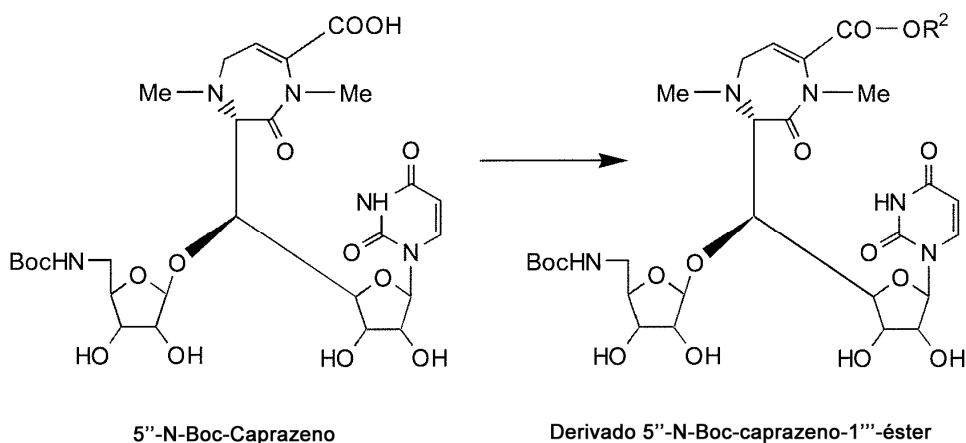
Compuesto II-24

δ 2,37 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,95 (3H, s, NMe-8'''), 5,11 (1H, s ancho, H-1''), 5,59 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J=-8 Hz), 6,38 (1H, t ancho, H-3''', J=-6 Hz), 7,16 y 7,52 (cada uno 2H, d, -C₆H₄NH, J=9 Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 10,14 (1H, s, -C₆H₄NH), 11,32 (1H, s, NH-3).

A continuación se describe concretamente haciendo referencia al ejemplo 4, a continuación, un ejemplo de preparación del derivado caprazeno-1'''-éster de fórmula (III).

Ejemplo 4

(a) Preparación de derivado 5''-N-Boc-caprazeno-1'''-éster a partir de 5''-N-Boc-caprazeno



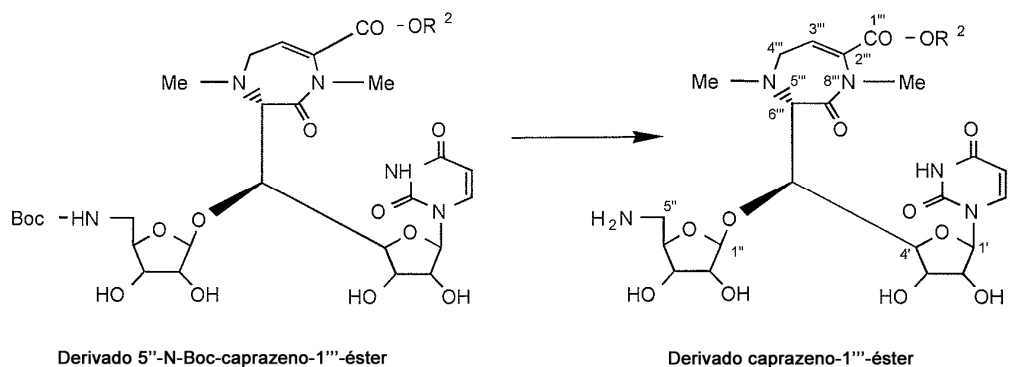
El 5''-N-Boc-caprazeno obtenido en el ejemplo 3(a) (150 mg) se disolvió en piridina (5 ml). A la solución resultante se añadió cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (120 mg), así como cada una de las variedades de compuestos alcohol R²-OH mostrados en la tabla 17, posteriormente (2 equivalentes molares en cada caso). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche para causar la reacción deseada (para la reacción de esterificación).

Tabla 17

Compuesto alcohol R ² -OH	
Fórmula química	Nombre
H ₃ C(CH ₂) ₉ -OH	Alcohol decílico
H ₃ C(CH ₂) ₁₂ -OH	Alcohol tridecílico
H ₃ C(CH ₂) ₁₇ -OH	Alcohol octadecílico
H ₃ C-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₁₀ -OH	Cis-11-tetradecén-1-ol
H ₃ -(CH ₂) ₈ -CH=CH-CH ₂ -OH	Trans-2-dodecenol
H ₂ C=CH-(CH ₂) ₉ -OH	10-undecén-1-ol
H ₃ C-(CH ₂) ₅ -C≡C-(CH ₂) ₂ -OH	3-decín-1-ol

La solución de reacción de esterificación resultante se concentró y el concentrado espeso resultante se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con agua y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de solventes de revelado: cloroformo-metanol=10:1). De esta manera se obtuvo cada uno de los derivados de caprazeno-1'''-éster 5''-N-Boc-protectados con el nombre de código de compuesto mostrado en la tabla 5, proporcionada anteriormente en la presente memoria, en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 96 a 108 mg (rendimiento al final de las dos etapas a partir de caprazeno, 45% a 52%).

(b) Síntesis de derivado caprazeno-1'''-éster



Cada uno de los derivados 5''-N-Boc-caprazeno-1'''-éster obtenidos en el ejemplo 4(a) (50 mg) se disolvió en solución metanólica de ácido trifluoroacético al 80% (1 ml). La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora para producir la reacción de eliminación del grupo protector de amino (Boc). La solución de reacción resultante se concentró y al concentrado espeso resultante se añadió una cantidad de éter dietílico para depositar un precipitado, que seguidamente se lavó con éter dietílico y se secó. De esta manera, se produjo cada uno de los compuestos III-AA a III-GG mostrados como nombre de código en la tabla 5, proporcionada anteriormente en la presente memoria, en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 55,9 a 57,4 mg (rendimiento en forma de sal de adición de ácido bis-trifluoroacético, 98% a 99%).

El espectro de RMN-¹H (500 MHz, en deutero-dimetilsulfóxido, estándar interno: TMS) de cada uno de los compuestos III-AA a III-GG (ver la tabla 5) obtenido como derivados caprazeno-1'''-éster de fórmula (III) en el ejemplo 4(c) se muestra a continuación.

Compuesto III-AA

δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₉O, J=7 Hz), 1,18–1,35 (14H, s ligeramente ancho, CH₃(CH₂)₇CH₂CH₂O), 2,35 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s, H-1''), 5,53 (1H, d, H-1', J=2,5 Hz), 5,64 (1H, dd, J=~1,5, 8 Hz), 6,73 (1H, t, H-3'', J=7 Hz), 7,63 (1H, d ancho, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, d, NH-3, J=~1,5 Hz).

Compuesto III-BB

δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₂O, J=7 Hz), 1,2–1,3 (20H, s ligeramente ancho, CH₃(CH₂)₁₀CH₂CH₂O), 2,36 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s, H-1''), 5,53 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,64 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 6,73 (1H, t, H-3'', J=7 Hz), 7,63 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto III-CC

δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₁₇O, J=7 Hz), 1,2–1,3 (30H, s ligeramente ancho, CH₃(CH₂)₁₅CH₂CH₂O), 2,37 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,97 (3H, s, NMe-8'''), 5,10 (1H, s ligeramente ancho, H-1''), 5,53 (1H, d, H-1', J=2,5 Hz), 5,64 (1H, d ligeramente ancho, H-5, J=8 Hz), 6,74 (1H, t, H-3'', J=7 Hz), 7,62 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, s ligeramente ancho, NH-3).

Compuesto III-DD

δ 0,91 (3H, t, CH₃CH₂CH=CH-, J=7,5 Hz), 2,36 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s, H-1''), 5,53 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,64 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 6,73 (1H, t, H-3'', J=7 Hz), 7,63 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto III-EE

δ 0,86 (3H, t, CH₃CH₂-, J=7 Hz), 2,36 (3H, s ligeramente ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 4,60 (2H, m, -CH₂CH=CHCH₂O-), 5,09 (1H, s, H-1''), 5,53 (1H, s, H-1'), 5,55 (1H, m, -CH₂CH=CHCH₂O-), 5,65 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 5,80 (1H, dt, -CH₂CH=CHCH₂O-, J=~7, ~7, ~15 Hz), 6,75 (1H, t, H-3'', J=7 Hz), 7,64 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,34 (1H, s, NH-3).

Compuesto III-FF

δ 2,36 (3H, s ancho, NMe-5'''), 2,96 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,53 (1H, s ligeramente ancho, H-1'), 5,65 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 5,75 (1H, m, CH₂=CH-, J=7 Hz), 6,73 (1H, t, H-3'', J=7 Hz), 7,63 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,34 (1H, s, NH-3).

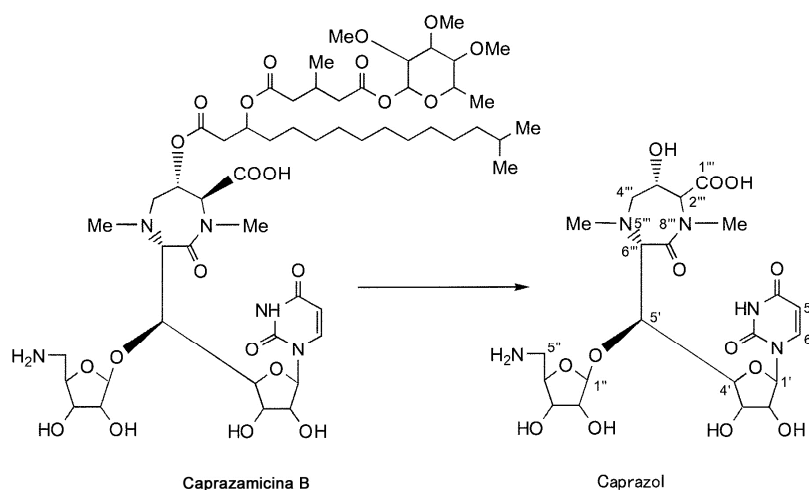
Compuesto III-GG

δ 0,85 (3H, t, CH_3CH_2 -, $J=7$ Hz), 2,35 (3H, s ligeramente ancho, NMe-5'''), 2,99 (3H, s, NMe-8'''), 5,10 (1H, s, H-1'), 5,55 (1H, d, H-1', $J=\sim 2$ Hz), 5,65 (1H, dd, H-5, $J=\sim 1,5, 8$ Hz), 6,76 (1H, t, H-3'', $J=7$ Hz), 7,65 (1H, d, H-6, $J=8$ Hz), 11,34 (1H, s ligeramente ancho, NH-3).

Además, un ejemplo de preparación de caprazol de fórmula (IV) se explica concretamente haciendo referencia a los ejemplos 5 a 6 a continuación.

Ejemplo 5

Síntesis de caprazol a partir de caprazamicina B



Se disolvió caprazamicina B (150 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y a la solución resultante a continuación se añadió solución acuosa al 28% de amonio (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días para llevar a cabo la hidrólisis deseada. Se separaron mediante filtración los insolubles formados en la solución de reacción y seguidamente ésta se concentró y el residuo resultante se lavó con acetona y se secó. De esta manera se obtuvo caprazol (74,7 mg) en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 99%.

Punto de fusión: 205°C a 206°C (con descomposición) (tras la cristalización a partir de agua-metanol).

Rotación específica: $[\alpha]_D^{19} +28^\circ$ ($c=0,5$, dimetilsulfóxido).

Los espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del caprazol se muestran en la tabla 18 a continuación.

Tabla 18

Posición	Datos de RMN- ^1H del caprazol (δ , ppm en D_2O)	Posición	Datos de RMN- ^{13}C del caprazol (δ , ppm en D_2O)
5	5,82, d, $J=8$ Hz	2	151,8
6	7,77, d, $J=8$ Hz	4	167,1
		5	101,7
1'	5,60, s ligeramente ancho	6	142,9
2'	4,31, d ancho, $J=5$ Hz	1''	91,8
3'	4,08, dd, $J=5, 8$ Hz	2''	74,0
4'	4,13, d, $J=\sim 8$ Hz	3'	69,3
5'	4,39, d, $J=9$ Hz	4'	82,4
		5'	77,6
1''	5,17, s ligeramente ancho		
2''	4,14, d, $J=\sim 3$ Hz	1''	111,2
3''	4,25, m	2''	75,4
4''	$\sim 4,21$, m		
5''a	3,20, dd, $J=4, 13,5$ Hz	3''	70,6
5''b	3,32, dd, $J=3,5, 13,5$ Hz	4''	79,0

2'''	4,20, d, J=~5 Hz	5''	40,2
3'''	4,44, s ancho	1'''	174,1
4'''a	3,01, d ancho, J=15 Hz	2'''	70,0
4'''b	3,13, d ancho, J=15 Hz	3'''	69,3
6'''	3,85, d, J=9 Hz	4'''	59,1
MeN-5'''	2,43, s	6'''	63,5
MeN-8'''	3,07, s	7'''	172,7
		MeN-5'''	37,0
		MeN-8'''	39,2

Ejemplo 6

Síntesis de caprazol a partir de una mezcla de caprazamicinas C a F

Se disolvió una mezcla de caprazamicinas C, D, E y F (2,1 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml). A la solución resultante se añadió solución acuosa al 28% de amonio (20 ml) y después la reacción de hidrólisis deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 110 horas. Se separaron mediante filtración los insolubles formados en la solución de reacción, y seguidamente se concentró la solución de reacción y el residuo resultante se lavó con acetona y después se secó. De esta manera se obtuvo caprazol (1,08 g).

Ejemplo 7

Preparación de caprazeno a partir de caprazol

Se disolvió una cantidad de caprazol en una cantidad de ácido clorhídrico acuoso 1N y la solución se calentó a 100°C durante 3 horas, produciendo de esta manera caprazeno con un rendimiento de 20%. Quedó aproximadamente 20% de caprazol. Se confirmó la estructura respectiva mediante análisis de RMN. La solución de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a una cromatografía de columna de gel de sílice; de esta manera pudieron separarse uno de otro caprazeno y caprazol.

Además, se describe concretamente haciendo referencia al ejemplo 8, proporcionado a continuación, un ejemplo de preparación de derivado caprazol-1'''-amida de fórmula (V).

Ejemplo 8

(a) Síntesis de 5''-N-Boc-caprazol

Se disolvió caprazol de fórmula (IV) (2,80 g) en un solvente mixto de agua-dioxano (1:2), al que se añadió trietilamina (1,7 ml) y una solución de dioxano (5 ml) de dicarbonato de di-t-butilo (1,27 g). La reacción deseada de la mezcla resultante se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción resultante se concentró y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó. De esta manera se obtuvo 5''-N-Boc-caprazol (3,19 g) en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento en bruto: 97%.

Espectro de RMN-1H (500 MHz, en D₂O):

δ 1,40 (9H, s, metilo en el grupo t-butoxicarbonilo), 2,47 (3H, s, NMe-5'''), 3,13 (3H, s, NMe-8'''), 5,16 (1H, s, H-1''), 5,74 (1H, s ancho, H-1').

(b) Síntesis de derivado 1'''-dodecilamida de 5''-N-Boc-caprazol

El 5''-N-Boc-caprazol (97,8 mg) obtenido en el ejemplo 8(a) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y a la solución resultante se añadió trietilamina (0,21 ml), n-dodecilamina (137 mg) y cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (188 mg). La mezcla resultante se calentó a 40°C para llevar a cabo la reacción deseada (para la reacción de amidación). Al final de las 2 horas y 4 horas después del inicio de la reacción, respectivamente, se añadió trietilamina (0,21 ml), n-dodecilamina (137 mg) y cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (189 mg) a la mezcla de reacción.

A las seis horas de iniciar la reacción, se concentró a sequedad la solución de reacción. Se extrajo el residuo con cloroformo y el extracto de cloroformo se lavó una vez con agua, seguido de dos veces con solución acuosa saturada de sulfato sódico, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución resultante se concentró a sequedad, rindiendo un sólido. El sólido se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de revelado: cloroformo-metanol-amonio acuoso concentrado, 4:1:0,1). De esta manera se obtuvo un derivado 5''-N-Boc-caprazol-1'''-dodecilamida (45,4 mg) (rendimiento a partir de caprazol: 32%).

(c) Síntesis del derivado caprazol-1'''-dodecilamida

El derivado 5"-N-Boc-caprazol-1"-dodecilamida anteriormente indicado se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético-metanol (8:2) (0,45 ml) y la reacción deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas (para la eliminación del Boc). La solución de reacción se concentró a sequedad y al residuo resultante se

$[\alpha]_D^{19} +12$ (c1, metanol)

Espectro de RMN-¹H (500 MHz en deutero-metanol):

δ 0,89 (3H, t, N(CH₂)₁₁Me, J=7 Hz), 2,51 (3H, s, NMe-5"), 3,18 (3H, s, NMe-8"), 5,17 (1H, s, H-1"), 5,76 (1H, s, H-1'), 5,77 (1H, d, H-5, J_{5,6}=8 Hz), 8,08 (1H, d, H-6)

A continuación se explica haciendo referencia al ejemplo 9 un ejemplo de preparación de derivado caprazol-1"-amida-3"-éster de fórmula (VI).

Ejemplo 9

(a) Síntesis de 5"-N-Boc-2',3';2",3"-di-O-isopropilidén-caprazol (el compuesto de fórmula (XIV) anteriormente indicado)

El 5"-N-Boc-caprazol obtenido en el ejemplo 8(a) (1,097 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (33 ml), solución a la que se añadió ácido (±)10-canforsulfónico (1,06 g) y dimetoximetano (6 ml) y la reacción deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente. Un día después, se añadió adicionalmente ácido (±)-canforsulfónico (151 mg) y dimetoximetano (2 ml). Dos días después se añadió ácido (±)10-canforsulfónico (113 mg) (como catalizador ácido) y dimetoximetano (2 ml). Tres días después se añadió dimetoximetano (2 ml) a la mezcla resultante (para la reacción de introducción de grupos O-isopropilideno).

El 5"-N-Boc-caprazol (3,19 g) obtenido en el ejemplo 8(a) se disolvió en N,N-dimetilformamida (60 ml) y a la solución resultante se añadió ácido (±)canfor-10-sulfónico (3,29 g) y 2,2-dimetoxipropano (17 ml). La reacción deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche (para la reacción de introducción de grupos O-isopropilideno).

La solución de reacción obtenida de esta manera se neutralizó con la adición de amonio acuoso concentrado (0,5 ml) y se concentró la solución neutralizada. El residuo resultante se disolvió en n-butanol y la capa orgánica se lavó con agua y después se concentró bajo presión reducida y se secó, proporcionando el compuesto de fórmula (XIV) anteriormente indicada (3,55 g).

Rendimiento: 99%.

$[\alpha]_D^{19} -30^\circ$ (c2, cloroformo).

Espectro de RMN-¹H (500 MHz, en deutero-metanol):

δ 1,25, 1,36, 1,40, 1,53 (cada uno 3H, s, metilo en grupo isopropilideno), 1,45 (9H, s, metilo en grupo t-butoxicarbonilo), 2,50 (3H, s, NMe-5"), 3,09 (3H, s, NMe-8"), 5,24 (1H, s, H-1"), 5,83 (1H, d, H-1', J_{1,2}=2,7 Hz).

(b) Preparación de derivado 5"-N-Boc-2',3';2",3"-di-O-isopropilidén-caprazol-1"-dodecilamida (un compuesto incluido dentro del derivado de fórmula (XV), anteriormente indicado).

El 5"-N-Boc-2',3';2",3"-di-O-isopropilidén-caprazol (69,6 mg) obtenido en el ejemplo 9(a) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,78 ml) y a la solución resultante se añadió trietilamina (0,052 ml), n-dodecilamina (34,2 mg) y cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (47 mg). A continuación, se llevó a cabo la reacción deseada a temperatura ambiente (para la reacción de 1"-amidación). Al final de las dos horas y cuatro horas posteriores al inicio de la reacción, respectivamente, se añadió además trietilamina (0,052 ml), n-dodecilamina (34,2 mg) y cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxalidinil)fosfínico (47 mg).

Tras llevar a cabo la reacción durante 8 horas, la solución de reacción obtenida se concentró a sequedad y el residuo se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de revelado: cloroformo-metanol, 50:1). De esta manera se obtuvo el derivado 5"-N-Boc-2',3';2",3"-di-O-isopropilidén-caprazol-1"-dodecilamida (45,8 mg) (Rendimiento: 54%).

$[\alpha]_D^{19} -31^\circ$ (c=2, metanol)

Espectro de RMN-¹H (500 MHz, en deutero-metanol):

δ 0,89 (3H, t, N(CH₂)₁₁Me, J=7 Hz), 1,44 (9H, s, metilo en el grupo t-butoxicarbonilo), 2,50 (3H, s, NMe-5'''), 3,16 (3H, s, NMe-8'''), 5,27 (1H, s, H-1''), 5,73 (1H, d, H-5, J_{5,6}=8 Hz), 5,94 (1H, d, H-1', J_{1',2}=2,7 Hz), 7,72 (1H, d, H-6).

(c) Síntesis del derivado 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropilidén-caprazol-1'''-dodecilamida-3'''-dodecanoil-éster (un compuesto incluido dentro de los derivados de fórmula (XVII), anteriormente indicada).

El derivado 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropilidén-caprazol-1'''-dodecilamida (45,5 g) obtenido en el ejemplo 9(b) se disolvió en diclorometano. A la solución resultante, bajo enfriamiento con hielo, se le añadió 4-dimetilaminopiridina (24,5 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,035 ml) (nombre trivial: cloruro de lauroilo, Cl-CO-(CH₂)₁₀-CH₃) como agente acilante, y la mezcla resultante se sometió a la reacción deseada bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas (para la 3'''-O-esterificación). Se añadió metanol (0,027 ml) a la solución de reacción resultante, después de lo cual la solución se diluyó con cloroformo. La solución mixta resultante se lavó con solución acuosa al 10% de hidrogenocarbonato potásico y después con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de solventes de revelado: cloroformo-metanol, 150:0→150:1), proporcionando de esta manera el compuesto del título (39,2 mg, rendimiento: 72%).

(d) Síntesis de derivado caprazol-1'''-dodecilamida-3'''-dodecanoil-éster (compuesto correspondiente al compuesto VI-G en la tabla 9).

El compuesto obtenido en la etapa (c) anteriormente indicada se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético-metanol (8:2) (0,35 ml) y la solución resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 4 horas (para la reacción de desprotección). La solución de reacción se concentró a sequedad y al residuo resultante se añadió éter dietílico. Los insolubles resultantes se lavaron con éter dietílico. De esta manera se obtuvo el compuesto del título, es decir, el derivado caprazol-1'''-dodecilamida-3'''-dodecanoil-éster (compuesto VI-G) en forma de di-trifluoroacetato (35,8 mg, rendimiento del compuesto de la etapa (c), anteriormente indicada: 63%).

[α]_D²¹ +6 (c=0,5, metanol)

Espectro de RMN-¹H (500 MHz, en deutero-metanol):

δ 0,90 (6H, t, N(CH₂)₁₁Me y (CH₂)₁₀Me, J=7 Hz), 2,37 (2H, t, CH₂(CH₂)₉Me, J=7 Hz), 2,45 (3H, s, NMe-5'''), 3,16 (3H, s, NMe-8'''), 5,18 (1H, s, H-1''), 5,53 (1H, s ancho, H-3'''), 7,73 (1H, d, H-6, J_{5,6}=8 Hz).

Además, haciendo referencia al ejemplo 10 a continuación se explica un ejemplo de la preparación del derivado caprazol-3'''-éster de fórmula (VII).

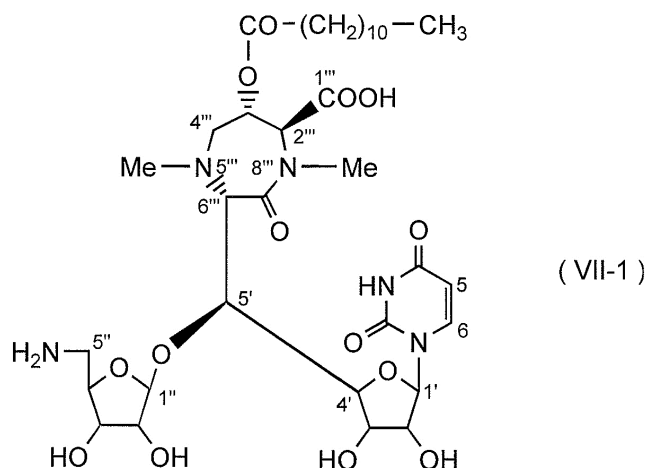
Ejemplo 10

(a) Síntesis del derivado 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropilidén-caprazol-3'''-dodecanoil-éster (un compuesto incluido dentro de los derivados de fórmula (XVIII), anteriormente indicada)

Se disolvió en diclorometano (0,84 ml) el 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropilidén-caprazol, es decir, el compuesto de fórmula (XIV), anteriormente indicado, obtenido en el ejemplo 9(a) (42 mg). A la solución, bajo enfriamiento con hielo, se le añadió 4-dimetilaminopiridina (13,6 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,019 ml) [Cl-CO-(CH₂)₁₀-CH₃, uno de los cloruros de ácido carboxílico de fórmula (XVI)]. La mezcla resultante se sometió a la reacción deseada bajo enfriamiento con hielo (para la 3'''-O-esterificación). Al final de 7 horas de reacción, se añadió además 4-dimetilaminopiridina (13,6 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,019 ml). Tras 24 horas de reacción, se añadió además 4-dimetilaminopiridina (11,2 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,019 ml), y tras 36 horas de reacción, se añadió además 4-dimetilaminopiridina (11,9 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,019 ml) y se dejó que transcurriese la reacción.

Tras 48 horas de la reacción, la solución de reacción de esterificación resultante, tras la adición de metanol (0,017 ml) a la misma se diluyó con cloroformo. La mezcla resultante se lavó con solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico y después con agua y seguidamente se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución seca resultante se concentró a sequedad, proporcionando un sólido que contenía el compuesto del título (82,7 mg).

(b) Síntesis de derivado caprazol-3'''-dodecanoil-éster de la fórmula (VII-1) siguiente (que es el compuesto incluido en los derivados de fórmula (XIX) o de fórmula (VII), anteriormente indicada, y que corresponde al compuesto VII-T en la tabla 11).



El sólido que contenía el derivado caprazol-3'''-dodecanoil-éster N,O-protegido en la etapa (a), anteriormente indicada (82,7 mg) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético-metanol (8:2) (0,85 ml). La solución se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 2,5 horas (para la reacción de desprotección). La solución de reacción resultante se concentró a sequedad, al residuo de la cual se añadió éter dietílico. Los insolubles resultantes se lavaron con éter dietílico, proporcionando un sólido (28,8 mg). Se suspendió el sólido en agua y la suspensión se pasó por una columna rellena de Diaion (marca comercial registrada) HP-20. Tras lavar la columna con agua, se eluyó con metanol acuoso al 50%, metanol acuoso al 80% y metanol, en ese orden. Las fracciones de eluido que contenían la sustancia deseada se concentraron a sequedad, proporcionando de esta manera el compuesto del título (10,4 mg) (rendimiento del compuesto obtenido en la etapa (a), anteriormente indicada: 25%).

$[\alpha]_D^{20} +17$ (c=0,5, dimetilsulfóxido)

Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, en deutero-dimetilsulfóxido):

δ 0,86 (3H, t, $(\text{CH}_2)_{10}\text{Me}$, $J=7$ Hz), 2,26 (3H, s, NMe-5'''), 2,93 (3H, s, NMe-8'''), 5,00 (1H, s, H-1''), 5,40 (1H, s ancho, H-3'''), 5,56 (1H, s, H-1'), 5,64 (1H, d, H-5, $J_{5,6}=8$ Hz), 7,81 (1H, d, H-6).

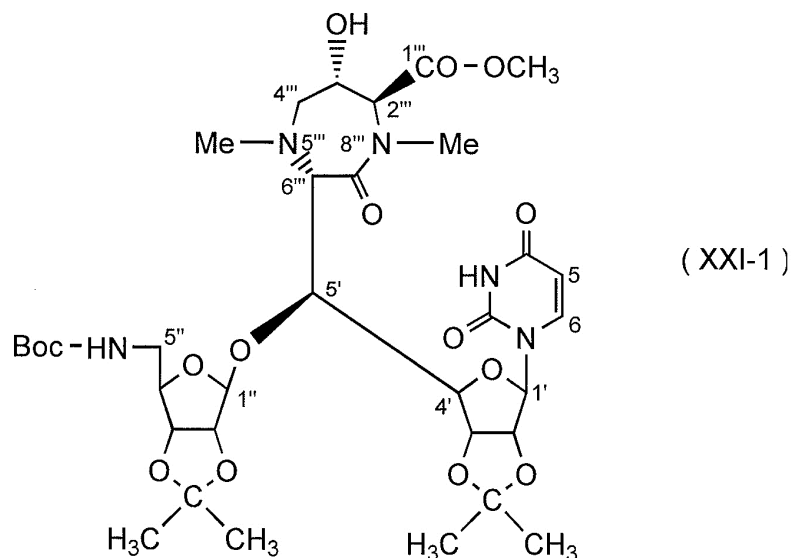
Además, se explica un ejemplo de preparación del derivado caprazol-1'''-éster-3'''-éster de fórmula (VII) haciendo referencia al ejemplo 11, a continuación.

Ejemplo 11

(a) Síntesis del derivado 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropilidén-caprazol-1'''-metil-éster (el compuesto correspondiente al derivado de fórmula (XXI), en la que R^7 es un grupo metilo).

El 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropilidén-caprazol [el compuesto de fórmula (XIV)] (60,7 mg) obtenido en el ejemplo 9(a) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,8 ml). A la solución obtenida se añadió trietilamina (0,034 ml) y como reactivo de esterificación, metanol (0,0065 ml) y cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (31,5 mg) y la mezcla resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 2 horas (para la reacción de metil-esterificación).

La solución de reacción resultante se concentró a sequedad y el residuo se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de solventes de revelado: cloroformo-metanol, 50:1). De esta manera se obtuvo el compuesto del título, representado por la fórmula (XXI-1) a continuación:



El rendimiento fue de 30,9 mg (rendimiento (%): 50).

5 $[\alpha]_D^{19} -33^\circ$ (c=0,3, metanol)

Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, en deutero-metanol):

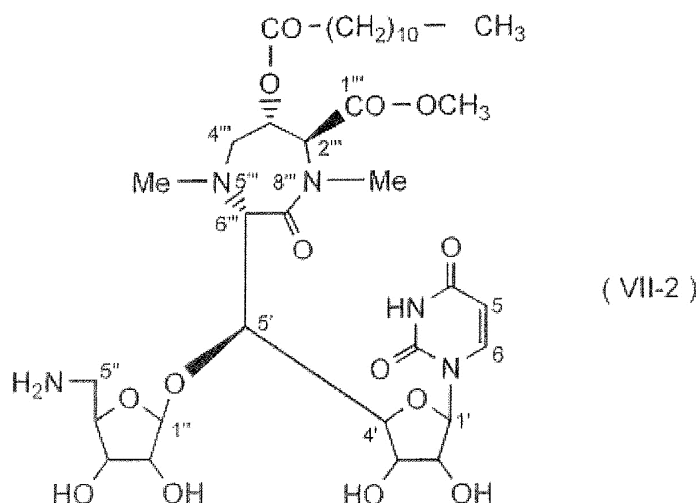
10 δ 1,27, 1,37, 1,42, 1,56 (cada uno 3H, s, metilo en el grupo isopropilideno), 1,43 (9H, s, metilo en el grupo t-butoxicarbonilo), 2,50 (3H, s, NMe-5'''), 3,15 (3H, s, NMe-8'''), 3,36 (3H, s, COOMe), 5,27 (1H, s, H-1''), 5,71 (1H, d, H-5, $J_{5,6}=8$ Hz), 5,86 (1H, s, H-1'), 7,68 (1H, d, H-6).

(b) Síntesis del derivado 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropilidén-caprazol-1'''-metil-éster-3'''-dodecanoil-éster (el compuesto incluido en el derivado de fórmula (XXII), anteriormente indicado).

15 El compuesto de fórmula (XXI-1) (30,7 mg) tal como se obtiene en la etapa (a), anteriormente indicada, se disolvió en diclorometano (0,56 ml) y a la solución resultante, bajo enfriamiento con hielo, se añadió 4-dimetilaminopiridina (10,1 mg) y como reactivo acilante, cloruro de dodecanoilo (0,014 ml). La mezcla obtenida de esta manera se sometió a la reacción deseada bajo enfriamiento con hielo. Tras la reacción de 5 horas, se añadió adicionalmente 4-dimetilaminopiridina (6,5 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,0094 ml) y transcurrió adicionalmente la reacción de acilación.

25 Tras la reacción de 7 horas, se añadió metanol (0,02 ml) a la solución de reacción y después se diluyó la solución resultante con cloroformo. La solución diluida de esta manera se lavó con solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico y después con agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y seguidamente se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de solventes de revelado: cloroformo-metanol, 100:0→100:1). De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (26,5 mg, rendimiento: 70%).

30 (c) Síntesis del derivado caprazol-1'''-metil-éster-3'''-dodecanoil-éster (correspondiente al compuesto VII-G en la tabla 11) de la fórmula (VII-2) a continuación:



El compuesto obtenido en la etapa b), anteriormente indicada (26,5 mg) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético-metanol (8:2) (0,25 ml) y la solución resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 4 horas (para la reacción de desprotección). La solución de reacción resultante se concentró a sequedad, al residuo de la cual se añadió éter dietílico y los insolubles formados se lavaron con éter dietílico. De esta manera se obtuvo el compuesto del título en forma de di-trifluoroacetato (23,8 mg, rendimiento del compuesto de fórmula (XXI-1) de la etapa (a), anteriormente indicada: 60%).

$[\alpha]_D^{20} +6$ (c=1, metanol)

Espectro de RMN-¹H (500 MHz, en deutero-metanol):

δ 0,90 (6H, t, N(CH₂)₁₁Me y (CH₂)₁₀Me, J=7 Hz), 2,38 (2H, t, CH₂(CH₂)₉Me, J=7 Hz), 2,46 (3H, s, NMe-5'''), 3,13 (3H, s, NMe-8'''), 3,68 (3H, s, COOMe), 5,20 (1H, s, H-1''), 5,42 (1H, s ancho, H-3'''), 5,71 (1H, d, H-1', J_{1',2'}=2 Hz), 5,75 (1H, d, H-5, J_{5,6}=8 Hz), 7,71 (1H, d, H-6).

Además, se proporcionan en los datos del espectro de RMN-¹H a continuación (en deutero-dimetilsulfóxido, estándar interno: TMS) de los compuestos VII-A, VII-C, VII-E y VII-R, los cuales se encuentran incluidos en la fórmula general (VII), anteriormente indicada, y mostrados en la tabla 11, anteriormente indicada, a título de ejemplos concretos de dichos compuestos.

Compuesto VII-A

δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₅CO, J=7 Hz), 2,29 (3H, s, NMe-5'''), 3,02 (3H, s, NMe-8'''), 5,02 (1H, s, H-1''), 5,52 (1H, s, H-1'), 5,66 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 7,72 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto VII-C

δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₇CO, J=7 Hz), 2,29 (3H, s, NMe-5'''), 3,02 (3H, s, NMe-8'''), 5,02 (1H, s, H-1''), 5,52 (1H, d, H-1', J=-2 Hz), 5,66 (1H, dd, H-5, J=2, 8 Hz), 7,72 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, d, NH-3, J=2 Hz).

Compuesto VII-E

δ 0,86 (3H, t, CH₃(CH₂)₉CO, J=7 Hz), 2,28 (3H, s, NMe-5'''), 3,01 (3H, s, NMe-8'''), 5,02 (1H, s, H-1''), 5,52 (1H, s, H-1'), 5,66 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 7,73 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

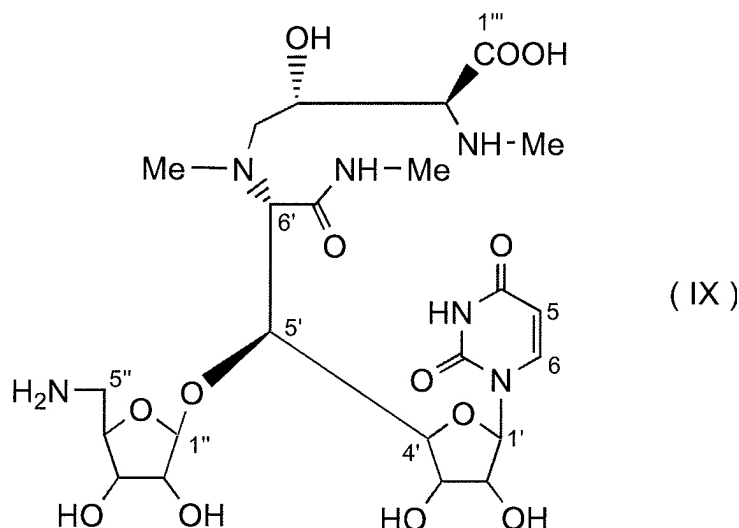
Compuesto VII-R

δ 0,85 (3H, t, CH₃(CH₂)₇CH=, J=7 Hz), 2,28 (3H, s, NMe-5'''), 3,01 (3H, s, NMe-8'''), 5,02 (1H, s, H-1''), 5,52 (1H, s, H-1'), 5,66 (1H, d, H-5, J=8 Hz), 7,72 (1H, d, H-6, J=8 Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

A continuación se proporcionan ejemplos de preparación de derivados uridina de fórmula (IX), anteriormente indicada, a partir de caprazol y un ejemplo de preparación de derivados imidazolidinona de fórmula (VIII), anteriormente indicada, a partir del derivado 5''-N-Boc-protégido de dichos derivados de uridina, haciendo referencia al ejemplo 12, proporcionado a continuación.

Ejemplo 12

(a) Preparación del derivado de uridina de la fórmula (IX) a continuación:



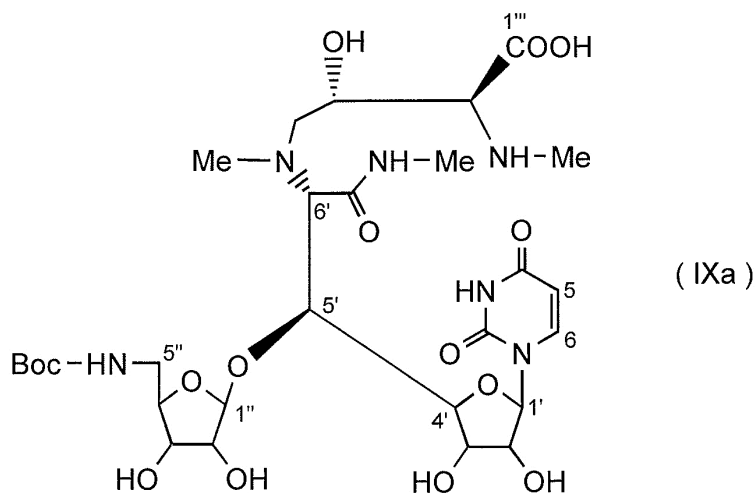
Se disolvió caprazol (100,9 mg) en solución acuosa al 40% de metilamina (3,0 ml) y la mezcla resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y después se secó bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con un solvente mixto de cloroformo-éter dietílico (1:1). El residuo lavado de esta manera se secó bajo presión reducida, proporcionando un sólido (93,8 mg). El sólido se cromatografió para la purificación pasándolo por una columna rellena de Amberlite (marca comercial registrada) CG-50 (forma NH_4^+), seguido del revelado de la columna con agua. Las fracciones de eluido resultantes que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida y después el concentrado se secó bajo presión reducida, proporcionando de esta manera el compuesto del título (72,5 mg, rendimiento: 68%).

$[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ (c=1, H_2O)

Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, en D_2O)

δ 2,30 (3H, s, NMe-6'), 2,50 (3H, s, NMe-2'''), 2,61 (3H, s, NMe-7'), 3,39 (1H, d, H-2''', $J_{2''',3'''}=4$ Hz), 3,47 (1H, d, H-6', $J_{5',6'}=9$ Hz), 5,06 (1H, d, H-1'', $J_{1'',2''}=2$ Hz), 5,54 (1H, d, H-1', $J_{1',2'}=2,5$ Hz), 5,67 (1H, d, H-5, $J_{5,6}=8$ Hz), 7,61 (1H, d, H-6).

(b) Síntesis del derivado 5''-N-Boc-uridina representado por la fórmula (IXa) a continuación:



Se disolvió 5''-N-Boc-caprazol (14,6 mg), obtenido en el ejemplo 8(a), en solución acuosa de metilamina al 40%

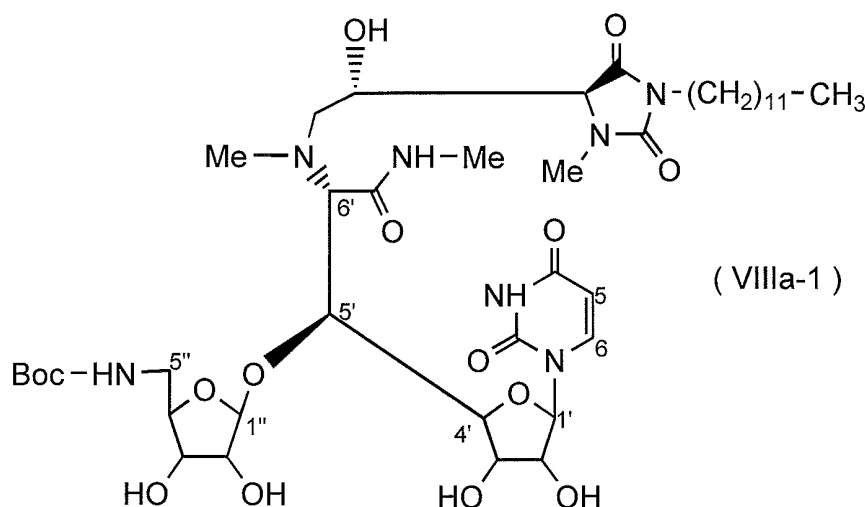
(0,73 ml) y la mezcla resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y después se secó bajo presión reducida, proporcionando de esta manera el compuesto del título (13,7 mg, rendimiento: 90%).

5 $[\alpha]_D^{21} -13^\circ$ (c=1,5, metanol)

Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, en deutero-metanol)

10 δ 1,49 (9H, s, metilo en el grupo t-butoxicarbonilo), 2,46 (3H, s, NMe-6'), 2,73 (3H, s, NMe-7'), 2,75 (3H, s, NMe-2'''), 5,09 (1H, s ancho, H-1''), 5,77 (1H, d, H-5, $J_{5,6}=8$ Hz), 5,88 (1H, d, H-1', $J_{1',2'}=4$ Hz), 7,95 (1H, d, H-6).

(c) Síntesis del derivado imidazolidinona N-protégido representado por la fórmula (VIIIa-1) a continuación (correspondiente al compuesto incluido en el derivado de fórmula (VIIIa), anteriormente indicada).

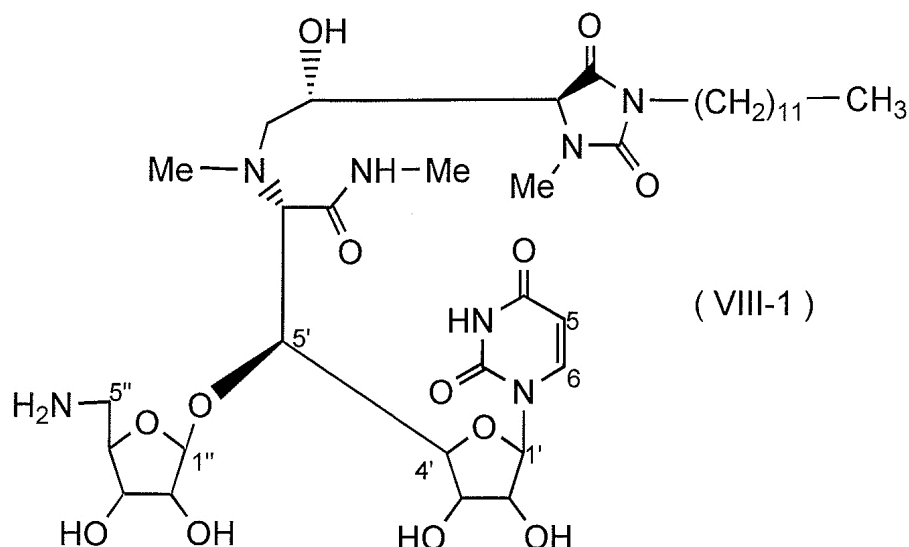


15 El derivado de uridina N-protégido de fórmula (IXa) obtenido en la etapa (b), anteriormente indicada (167,6 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) y a la solución resultante se añadió isocianato de dodecilo (0,63 ml) como isocianato de alquilo de la fórmula (XXIV), anteriormente indicada. La mezcla resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente. Tras 1 hora desde el inicio de la reacción, se añadió una cantidad adicional (0,63 ml) de isocianato de dodecilo y se produjo la reacción durante 3 horas adicionales. Los insolubles depositados de esta manera se separaron mediante filtración y la solución de reacción restante se concentró bajo presión reducida. El concentrado resultante se extrajo con cloroformo y el extracto de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de sulfato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano y se secó bajo presión reducida, proporcionando un sólido (261 mg). Este sólido se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de revelado: cloroformo-metanol-agua, 9:1:0,1), proporcionando de esta manera el compuesto del título de fórmula (VIIIa-1) (32,5 mg) (rendimiento: 15%).

30 Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, en deutero-metanol)

δ 0,89 (3H, t, $\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$, $J=7$ Hz), 2,47 (3H, s, NMe-6'), 2,75 (3H, s, NMe-7'), 2,99 (3H, s, NMe-2'''), 5,09 (1H, d, H-1'').

35 (d) Síntesis del derivado imidazolidinona de la fórmula (VIII-1) a continuación (correspondiente al compuesto VIII-G mostrado en la tabla 13, anteriormente indicada).



El derivado imidazolidinona N-protégida de fórmula (VIIIa-1) (32,5 mg) obtenido en la etapa (c), anteriormente indicada, se disolvió en una solución mixta de ácido trifluoroacético-metanol (8:2) (0,33 ml). La mezcla resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 2 horas (para la reacción de desprotección). La solución de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter dietílico y después se secó bajo presión reducida, proporcionando de esta manera el compuesto del título de fórmula (VIII-1) en forma de una sal de adición del ácido bis-trifluoroacético (32,5 mg, rendimiento: 88%).

$[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (c=2, metanol)

Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, en deutero-metanol)

δ 0,89 (3H, t, $\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$, $J=7$ Hz), 5,16 (1H, d, H-1''), 7,74 (1H, d, H-6, $J_{5,6}=8$ Hz).

Además, la preparación de los antibióticos, las caprazamicinas A a F que se utilizan como materiales de partida en la preparación del caprazeno y del caprazol, se ilustra a continuación haciendo referencia al ejemplo de referencia 1 a continuación.

Ejemplo de referencia 1

Preparación de antibióticos, caprazamicinas A a F

Se inoculó *Streptomyces* sp. MK730-62F2 (depositado para el número de depósito FERM BP-7218), que había sido cultivado en un medio de cultivo de agar inclinado, en un medio de cultivo que había sido preparado introduciendo en matraces Erlenmeyer (capacidad de 500 ml) porciones de 110 ml de un medio de cultivo líquido que comprendía 2% de galactosa, 2% de dextrina, 1% de glicerina, 1% de Bacto-Soyton (un producto de Difco Co.), licor de maceración del maíz al 0,5%, sulfato amónico al 0,2% y carbonato cálcico al 0,2% (ajustado a un pH de 7,4) y esterilizando el medio de cultivo en los matraces a 120°C durante 20 minutos de la manera habitual, antes de llevar a cabo la inoculación de la cepa MK730-62F2. El medio de cultivo líquido inoculado de esta manera seguidamente se sometió a cultivo bajo agitación con rotación a 30°C durante 2 días, proporcionando de esta manera un caldo de cultivo de inóculo tal como se deseada.

En un tanque fermentador (30 litros de capacidad) se preparó un medio de cultivo (15 l) que comprendía 2,4% de pasta de tomate (un producto de Kagome Co.), 2,4% de dextrina, 1,2% de extracto de levadura (un producto de Oriental Co.) y 0,0006% de cloruro de cobalto (ajustado a un pH de 7,4) que seguidamente se esterilizó, proporcionando un medio de cultivo productivo. En este medio de cultivo productivo se inoculó una porción de 2% del caldo de cultivo de inóculo anteriormente indicado. El cultivo de dicha cepa se llevó a cabo en el tanque fermentador a 27°C, con aireación de 15 l de aire por minuto y una velocidad de agitación de 200 rpm durante 6 días.

El caldo de cultivo resultante se centrifugó para separar el filtrado del caldo de cultivo (12 l) de las células microbianas en cultivo. A continuación se añadió metanol (6 l) a las células microbianas y la mezcla resultante se agitó bien para extraer de las células microbianas los antibióticos ya conocidos, las caprazamicinas A, B, C, E y F, y los nuevos antibióticos, caprazamicinas D, G, D1 y G1 en metanol (en adelante, en ocasiones, estos antibióticos, las caprazamicinas A, B, C, D, E, F, G, D1 y G1, se denominan genéricamente caprazamicinas).

El filtrado de caldo de cultivo y el extracto metanólico de las células obtenidas tal como se ha indicado anteriormente se combinaron entre sí y la mezcla resultante (18 l) se pasó por una columna rellena con 750 ml de una resina adsorbente sintética realizada en polímero aromático, denominada Diaion HP-20 (un producto de Mitsubishi Chemical Co., Japón) para adsorber las caprazamicinas en la misma.

A través de dicha columna de Diaion HP-20 que contenía las caprazamicinas adsorbidas de esta manera, los presentes inventores pasaron 2,25 l de cada uno de agua desionizada, metanol acuoso al 50%, metanol acuoso al 80%, acetona acuosa al 80% y acetona, en este orden. Se eluyeron las caprazamicinas de la columna, principalmente en las fracciones de eluido tal como eluyeron con acetona acuosa al 80%. Además, las fracciones de eluido tal como se eluyeron con metanol acuoso al 50% y con el metanol acuoso al 80% también contenían caprazamicinas. Estas fracciones de eluido tal como se eluyeron con los dos solventes metanólicos acuosos se agruparon y la mezcla nuevamente se pasó por una columna de Diaion HP-20 (750 ml), de manera que las caprazamicinas se adsorbieron en el adsorbente de dicha columna. A continuación, se llevó a cabo la elución de dicha columna haciendo pasar metanol acuoso al 80% (2,25 l) por la misma. A continuación la columna se eluyó con acetona acuosa al 80% (2,25 l). El eluido resultante tal como había eluido con acetona acuosa al 80% se agrupó con el primer eluido tal como había eluido con acetona acuosa al 80% en la columna de primera etapa, y la mezcla resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida, proporcionando de esta manera un producto parcialmente purificado que comprendía caprazamicinas (10,1 g).

El producto parcialmente purificado (10,1 g) que contenía caprazamicinas se disolvió en un disolvente mixto (50 ml) de cloroformo-metanol (1:2), solución a la que se añadió Kieselgur (art. nº 1060, un producto de Merck & Co.) (50 ml) y el solvente se eliminó mediante concentración a sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido resultante obtenido mediante adsorción de las caprazamicinas en el Kieselgur se introdujo por el tope de una columna de gel de sílice (diámetro interno de 54 mm y 200 mm de longitud) para someterlo a cromatografía. Se llevó a cabo el tratamiento de revelado, en orden, con cloroformo-metanol-agua (4:1:0,1), cloroformo-metanol-agua (2:1:0,2) y cloroformo-metanol-agua (1:1:0,2) (1,35 l cada vez).

Se recogieron cada uno de los eluidos de la columna de gel de sílice mediante un recolector de fracciones, de manera que se recolectaron las fracciones nº 1 a nº 53 cada una en porciones de 20 g y se recolectaron las fracciones nº 54 a nº 117 cada una en porciones de 19 g. De esta manera se eluyeron las fracciones activas que contenían las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G en las fracciones nº 66 y nº 83 y las fracciones activas que contenían las caprazamicinas D1 y G1 se eluyeron en las fracciones nº 84 a nº 144. Las fracciones nº 66 a nº 83 que contenían las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G se agruparon y se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un producto parcialmente purificado que comprendía las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G (625,3 mg). También se agruparon las fracciones nº 54 a nº 117 y se concentraron a sequedad bajo presión reducida, rindiendo un producto parcialmente purificado que comprendía las caprazamicinas D1 y G1 (1,28 g).

A continuación, el producto parcialmente purificado que contenía las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G se sometió a tratamientos para el aislamiento y la purificación de los compuestos respectivos. De esta manera, se añadió metanol (5 ml) a dicho producto parcialmente purificado anteriormente indicado (625,3 mg) y la solución resultante se dejó en reposo a 5°C bajo condiciones de frío y oscuridad, de manera que se depositó una fracción de precipitado (537,3 mg) en forma de un producto que contenía las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G. A continuación, la fracción del precipitado depositado que contenía las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G se purificó sometiéndolo a HPLC (CAPCELLPAK C18, Ø20x250 mm, un producto de Shisheido, Co.). En esta HPLC, se llevó a cabo el revelado con acetonitrilo acuoso al 50%-ácido fórmico al 0,05% como solvente de revelado (a un caudal de 12,0 ml/min), de manera que se eluyó caprazamicina A tras 61 a 68 minutos; se eluyó caprazamicina B tras 52 a 60 minutos, se eluyó caprazamicina C tras 39 a 41 minutos, se eluyó una mezcla de caprazamicina D y caprazamicina G tras 30 a 38 minutos, se eluyó caprazamicina E tras 25 a 28 minutos y se eluyó caprazamicina F tras 22 a 25 minutos de revelado. Se recolectaron las fracciones activas respectivas separadamente y se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando de esta manera caprazamicina A (56,9 mg), caprazamicina B (90,3 mg), caprazamicina C (19,7 mg), una mezcla que comprendía caprazamicina D y caprazamicina G (162,9 mg), caprazamicina E (30,3 mg) y caprazamicina F (25,5 mg), respectivamente.

Además, la mezcla que comprendía caprazamicina D y caprazamicina G obtenida tal como se ha indicado anteriormente (162,9 mg) se purificó mediante HPLC (CAPCELLPAK C18, Ø20x250 mm, un producto de Shisheido, Co.). En esta HPLC, se llevó a cabo el revelado con el sistema de solventes de acetonitrilo acuoso al 50%-ácido trifluoroacético al 0,025% (a un caudal de 9,0 ml/min), de manera que se eluyó caprazamicina D tras 55 a 69 minutos y se eluyó caprazamicina G tras 48 a 53 minutos de revelado. Las fracciones activas respectivas se recolectaron a continuación y después se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando de esta manera caprazamicina D (69,7 mg) y caprazamicina G (39,0 mg), respectivamente.

Además, el producto parcialmente purificado (1,28 g) que contenía las caprazamicinas D1 y G1 obtenidas tal como se ha indicado anteriormente se sometió a tratamiento de aislamiento y purificación de los compuestos respectivos mediante HPLC (CAPCELLPAK C18, Ø20x250 mm, un producto de Shisheido, Co.). En esta HPLC se llevó a cabo el revelado con el sistema de solventes de acetonitrilo acuoso al 45%-ácido trifluoroacético al 0,05% (a un caudal de

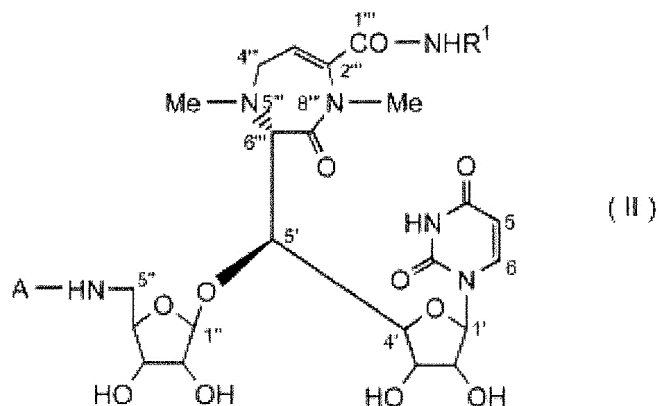
12,0 ml/min), de manera que se eluyeron las caprazamicinas G1 y D1 tras 36 a 49 minutos de revelado. Se recolectaron estas fracciones eluidas y se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando de esta manera una mezcla de caprazamicina D1 y caprazamicina G1 (187 mg). Dicha mezcla se sometió además a HPLC (CAPCELLPAK C18, Ø20X250 mm, un producto de Shisheido, Co.), en la que se llevó a cabo el revelado con el sistema de solventes de acetonitrilo acuoso al 44%- ácido trifluoroacético al 0,025% (a un caudal de 9,0 ml/min), de manera que se eluyó caprazamicina D1 tras 46 a 52 minutos y se eluyó caprazamicina G1 tras 41 a 44 minutos de revelado. Estas fracciones de eluido se recolectaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando de esta manera caprazamicina D1 (54,1 mg) y caprazamicina G1 (57,6 mg), respectivamente.

10 **Aplicabilidad industrial**

Tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, el caprazeno y el caprazol podrían producirse mediante hidrólisis de las caprazamicinas. El caprazeno y el caprazol son compuestos útiles para la producción de derivados semisintéticos con excelentes actividades antibacterianas. Además, existen nuevos compuestos sintéticos que son derivados caprazeno-1"-amida de fórmula (II), derivados caprazeno-1"-éster de fórmula (III), derivados caprazol-1"-amida de fórmula (V), derivados caprazol-1"-amida-3"-éster de fórmula (VI), derivados caprazol-3"-éster y derivados caprazol-1"-éster-3"-éster de fórmula (VII) o derivados imidazolidinona CP-IM de fórmula (VIII). Estos derivados del caprazeno y el caprazol presentan excelentes actividades antibacterianas contra una diversidad de bacterias y resultan útiles como agentes antibacterianos. Además, los derivados de uridina de fórmula (IX) resultan útiles como nuevos compuestos intermedios utilizables en las síntesis de una diversidad de nuevos compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto caprazeno-1'''-amida y su compuesto 5''-N-alcoxicarbonilo o aralquiloxicarbonilo que están representados por la fórmula general (II) siguiente:



10 en la que Me es un grupo metilo, R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal de 5 a 21 átomos de carbono, un grupo alquenilo de cadena lineal de 5 a 21 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo de 5 a 12 átomos de carbono, o R^1 es un grupo fenilo que presenta un grupo alquilo de cadena lineal de 1 a 14 átomos de carbono o un grupo alcoxi de cadena lineal de 1 a 9 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo de 5 a 12 átomos de carbono en la posición para del grupo fenilo, A es un átomo de hidrógeno o A es un grupo alcoxicarbonilo, particularmente el grupo terc-butoxicarbonilo, o un grupo aralquiloxicarbonilo, particularmente el grupo benciloxicarbonilo, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un átomo de hidrógeno y R^1 es un grupo alquilo de 5 a 21 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 5 a 21 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo de 5 a 12 átomos de carbono en la fórmula general (II).

20 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un átomo de hidrógeno y R^1 es un grupo fenilo que presenta un grupo alquilo de 1 a 14 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 9 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo de 5 a 12 átomos de carbono, en la posición para del mismo.

25 4. Composición farmacéutica que comprende como principio activo por lo menos uno de entre un compuesto caprazeno-1'''-amida de fórmula (II) según la reivindicación 1 o una sal de adición de ácido de este compuesto, y un/unos vehículo/s líquido/s o sólido/s farmacéuticamente aceptable/s, en combinación con el principio activo.