

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 856**

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

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2004 PCT/JP2004/000969**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2004 WO04067544**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2004 E 04706817 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1593684**

54 Título: **Derivado de capraceno para la síntesis de antibióticos**

30 Prioridad:

31.01.2003 JP 2003025323

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

19.05.2017

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, TOSHIAKI;
IGARASHI, MASAYUKI;
SHITARA, TETSUO;
TAKAHASHI, YOSHIAKI y
HAMADA, MASA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 612 856 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

Derivado de capraceno para la síntesis de antibióticos.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, el capraceno. El capraceno se prepara mediante hidrólisis ácida de los antibióticos caprazamicina A, B, C, D, E, F y/o G en una solución acuosa de un ácido y el caprazol se prepara mediante hidrólisis de caprazamicinas en una solución acuosa de una base inorgánica. El capraceno y el caprazol son compuestos representados por las fórmulas estereoestructurales (I) y (IV) mostradas posteriormente en la presente memoria, y no presentan actividad antibacteriana pero resultan útiles como compuestos intermedios utilizables para las síntesis de una diversidad de derivados amida antibacterianos o derivados éster de los mismos. También resultan útiles como inhibidores de enzimas, presentaron una actividad inhibidora del enzima MraY, que participa en la biosíntesis de las paredes celulares de las bacterias.

Una diversidad de nuevos derivados amida del capraceno o derivados éster del capraceno presentan actividades antibacterianas contra diversas bacterias. Se espera que estos derivados de capraceno antibacterianos resulten útiles en el tratamiento terapéutico de la tuberculosis y en el tratamiento de infecciones bacterianas por bacterias acidorresistentes atípicas, es decir la infección por el complejo de *Mycobacterium avium* (CMA) y otras infecciones bacterianas.

Además, se describe una composición farmacéutica que comprende como el principio activo un derivado de capraceno tal como se ha mencionado anteriormente.

25 Antecedentes de la técnica

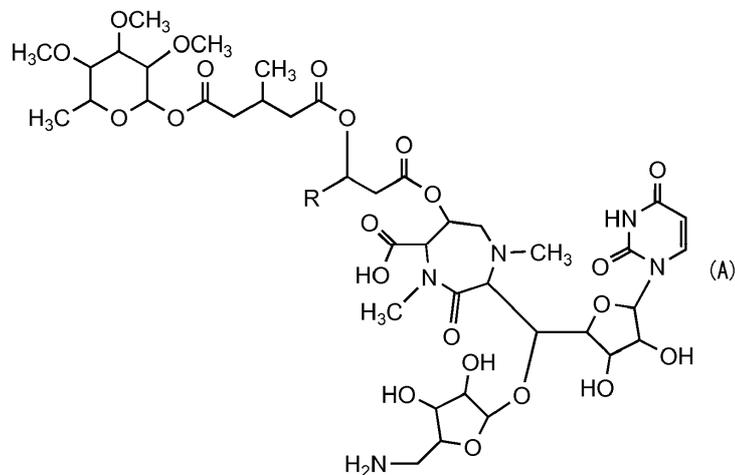
En la quimioterapia de las infecciones bacterianas, en particular la quimioterapia de infecciones por bacterias acidorresistentes, ya se han utilizado, como agente antibacteriano, antibióticos tales como rifampicina, canamicina, estreptomycin, viomicina, capreomicina, cicloserina y similares.

Un problema grave para la quimioterapia de las infecciones bacterianas es que las bacterias que causan las infecciones bacterianas adquieren resistencia a los fármacos. En particular, la aparición de bacterias acidorresistentes que son resistentes a la rifampicina, canamicina, estreptomycin, viomicina, capreomicina, cicloserina y similares ha producido un problema social con respecto a la quimioterapia de las infecciones por bacterias acidorresistentes. De esta manera, existe actualmente una necesidad acuciante de proporcionar un nuevo agente quimioterápico que resulte eficaz contra infecciones bacterianas inducidas por las bacterias acidorresistentes que son resistentes a los fármacos antibacterianos. También es muy necesario un nuevo fármaco quimioterápico que resulte eficaz contra las infecciones bacterianas que son inducidas por bacterias acidorresistentes atípicas y para los que todavía no se ha establecido un tratamiento quimioterápico.

Por lo tanto, para satisfacer dichas necesidades existe una fuerte exigencia de encontrar o de crear nuevos compuestos que presenten nuevas estructuras químicas y que muestren propiedades excelentes tales como actividades antibacterianas elevadas de una manera diferente a la de los antibióticos conocidos utilizados anteriormente. Los inventores de la presente invención han llevado a cabo diversas investigaciones para proporcionar nuevos antibióticos que presenten unas excelentes actividades antibacterianas y que puedan satisfacer las necesidades anteriormente mencionadas.

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

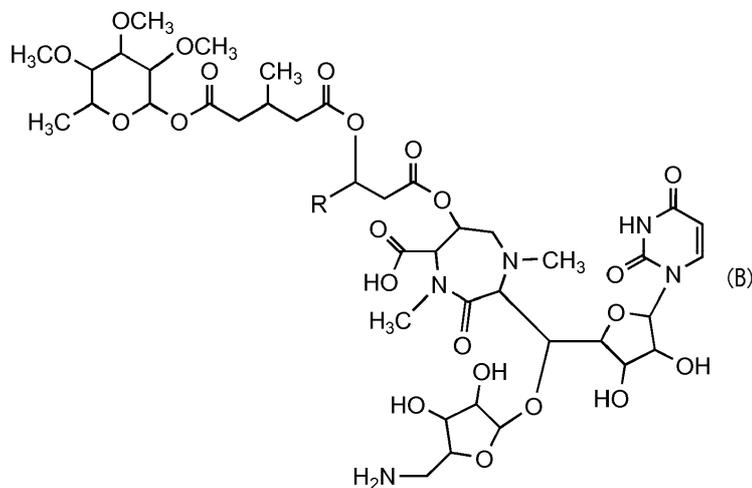
Las caprazamicinas A, B, C, E y F son compuestos representados por la fórmula general (A) a continuación:



5 en la que R es el grupo tridecilo de 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.

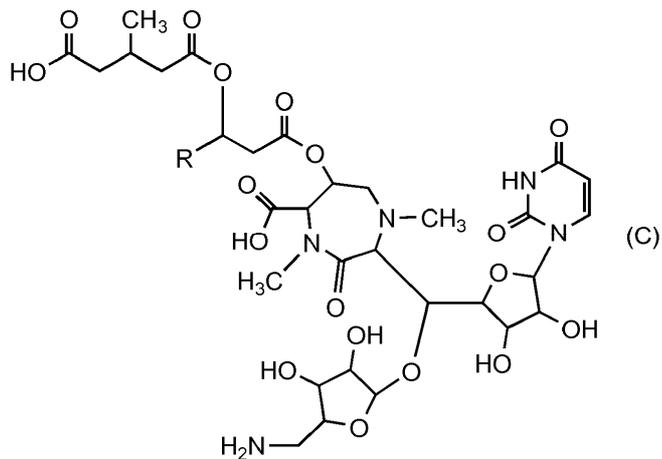
10 Además, también se han proporcionado caprazamicinas D, G, D1 y G1 que son producidas por la cepa *Streptomyces* sp. MK730-62F2 (FERM BP-7218) (ver la memoria de la solicitud de patente PCT nº PCT/JP02/13386, presentada el 20 de diciembre de 2002).

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



20 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.

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

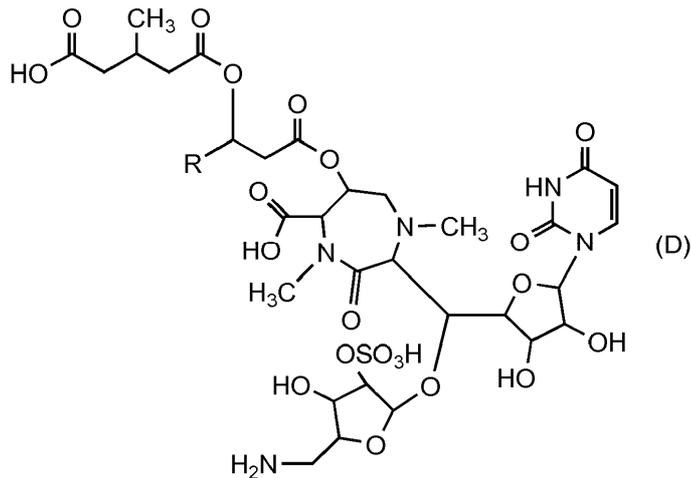


en la que R es el grupo 10-metil-undecilo, $-(CH_2)_9CH(CH_3)_2$ para la caprazamicina D1 y es el grupo 9-metil-undecilo, $-(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH_3$ para la caprazamicina G1.

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

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

10



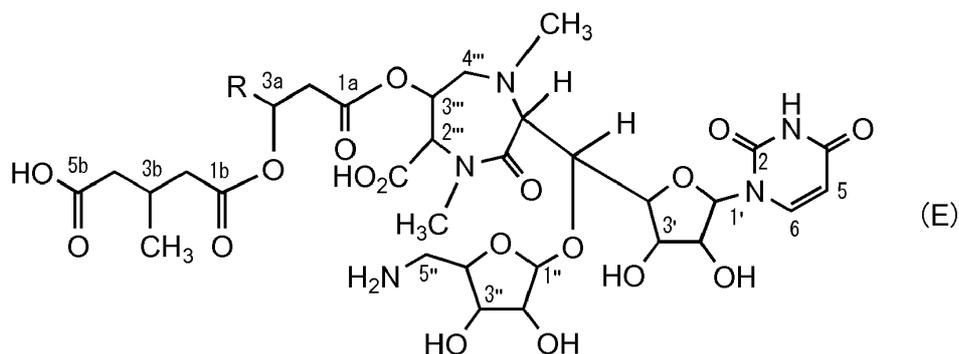
en la que R es el grupo 4,7-tridecadienilo, $-(CH_2)_3-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-CH_3$ para la liposidomicina A, el grupo 9-metil-decilo, $-(CH_2)_8-CH(CH_3)_2$ para la liposidomicina B, y el grupo undecilo, $-(CH_2)_{10}-CH_3$ para la liposidomicina C.

15

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

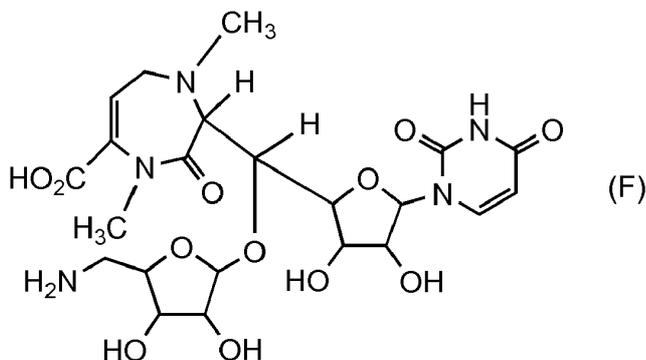
20

Se conocen además 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 la solicitud de patente europea EP 1 001 035 A1) y son compuestos representados por la fórmula general (E) a continuación:

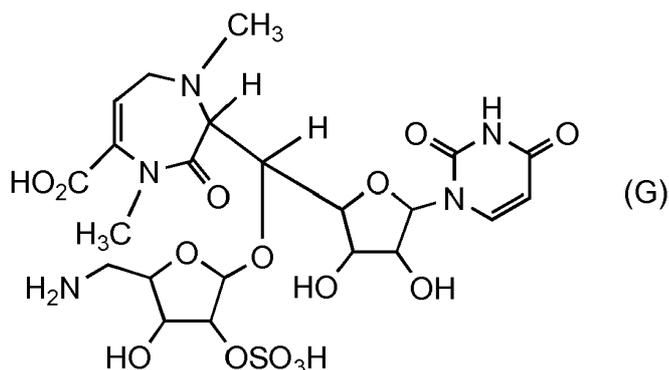


en la que R es un grupo alquilo de cadena larga mostrado en la memoria del documento nº WO97/41248 o en la tabla 1 de la solicitud publicada de patente europea EP 1 001 035 A1.

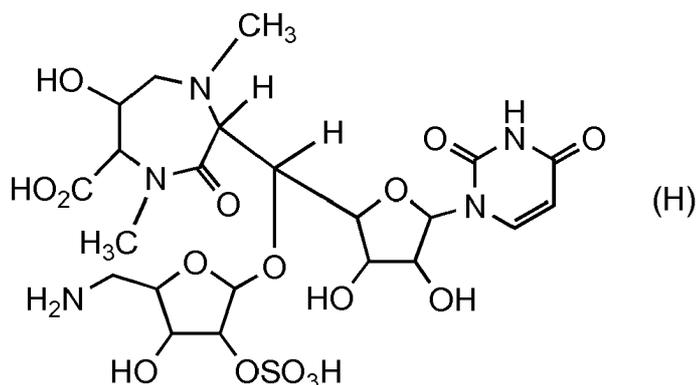
Se ha publicado un informe que se refiere a una investigación que dilucida las estructuras químicas de las liposidomicinas A, B y C [ver The Journal of Organic Chemistry 57(24):6392-6403, 1992]. Este informe describe (ver el J.O.C., páginas 6397 a 6399) tres compuestos: el compuesto 10 (proporcionado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



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



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



5 preparando cada uno de dichos tres compuestos mediante una hidrólisis alcalina de una mezcla de las liposidomicinas B y C en una solución acuosa diluida de NaOH a 37°C con el fin de producir los compuestos 10 y 11, y mediante una desacilación reductora de una mezcla de las liposidomicinas B y C con LiBH₄ con el fin de producir el compuesto 12. El informe muestra además los datos de RMN-¹³C (Tabla III) y de RMN-¹H (Tabla IV) de dichos tres compuestos, aunque todavía no se conocen las estereoestructuras de dichos tres compuestos.

10 El documento de la técnica anterior n° EP 1 211 259 A1 da a conocer un método para producir caprazol-3'''-ésteres que presentan actividad antibacteriana, en los que el producto intermedio específico de la presente reivindicación 1 no dispone de ninguna síntesis química.

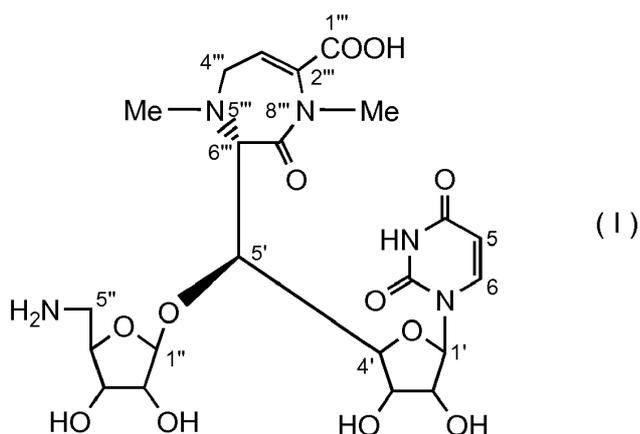
15 Las caprazamicinas A a G a las que se hecho referencia anteriormente presentan una estructura esquelética común y presentan excelentes actividades antibacterianas. Sin embargo, las actividades antibacterianas de las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G son diferentes unas de otras, según la naturaleza de las bacterias. Además, tras la preparación de dichas caprazamicinas mediante el cultivo de la cepa *Streptomyces* sp. 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, resulta habitual obtener en primer lugar una mezcla de las caprazamicinas A a G. De esta manera, resulta necesario, con el fin de separar las caprazamicinas A a G unas de otras, llevar a cabo operaciones laboriosas y problemáticas que comprenden necesariamente la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

25 Por lo tanto, se ha requerido la síntesis de determinados nuevos antibióticos semisintéticos que presenten actividades antibacterianas equivalentes o superiores a las de las caprazamicinas A, B y C a G, y que pueden prepararse de una manera eficiente mediante la utilización de una mezcla que comprende dos o más caprazamicinas A a G o mediante la utilización de cualquiera de las caprazamicinas A, B o C únicamente. También se ha necesitado proporcionar determinados nuevos antibióticos semisintéticos que comprenden la estructura esquelética común a las caprazamicinas A a G.

30 **Divulgación de la invención**

35 Con el fin de satisfacer la necesidad indicada anteriormente, en el contexto de la presente invención se 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 50% a 90% en peso, o una solución acuosa diluida de ácido sulfúrico o una solución de ácido clorhídrico. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que la solución de reacción resultante de la hidrólisis ácida de una caprazamicina contiene el compuesto producido de esta manera, que se encuentra representado por la fórmula (I) a continuación:

40



5 en la que Me se refiere a grupo metilo y en el contexto de la presente invención se ha podido aislar dicho compuesto en forma de un sólido incoloro. Se ha observado que la molécula del compuesto de fórmula (I) anteriormente indicado comprende en su molécula una fracción uridina 5'-sustituida y una fracción 5-amino-5-desoxi-D-ribose y una fracción 1,4-diazepinona que presenta un doble enlace.

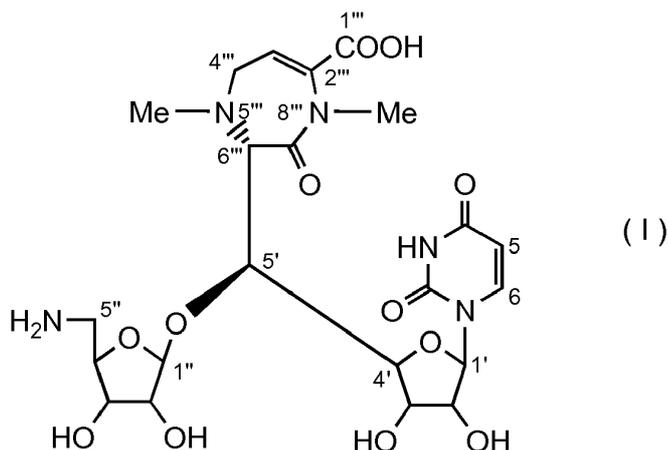
10 En el contexto de la presente invención se han medido las propiedades fisicoquímicas y los datos de RMN del compuesto aislado de esta manera. Además, el derivado 5"-N-terc-butoxicarbonilo ha sido preparado a partir de dicho compuesto y después se ha cristalizado. El derivado obtenido en forma de los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

15 Además, se consideraron colectivamente las propiedades fisicoquímicas, los datos de RMN-¹H y de RMN-¹³C de dicho compuesto, en el contexto de la presente invención se ha determinado que dicho compuesto es una sustancia nueva y la han denominado capraceno.

20 En la comparación de los datos de RMN-¹³C (Tabla III) y de RMN-¹H (Tabla IV) del compuesto 10 del que se desconoce la estereoestructura y que se proporciona mediante la fórmula estructura plana en las páginas 6397 a 6399 y en la página 6402 de la referencia The Journal of Organic Chemistry 57(24) indicada anteriormente, con los del capraceno de fórmula (I) de la presente invención, algunos de los datos para el compuesto 10 no son necesariamente consistentes con los datos de RMN-¹³C y de RMN-¹H del capraceno de fórmula (I) de la presente invención (ver la tabla 5 en el ejemplo 1 proporcionado posteriormente en la presente memoria). Por ello, en el contexto de la presente invención se ha decidido finalmente que el capraceno que se ha producido es un compuesto nuevo que es diferente del compuesto 10 en alguna parte de la estereoestructura.

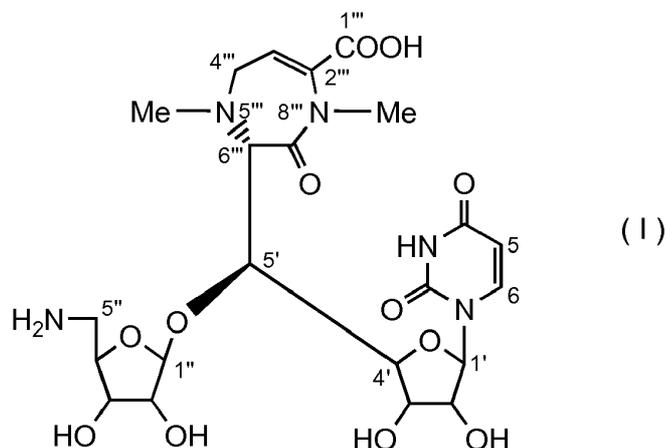
30 En el contexto de la presente invención se ha tenido éxito además en la síntesis de derivados 5"-amino-prottegidos del capraceno mediante la introducción en el grupo amino libre del capraceno de fórmula (I), anteriormente, de un grupo alcocarbonilo, por ejemplo el grupo terc-butoxicarbonilo (habitualmente abreviado como Boc), o un grupo aralquilocarbonilo, por ejemplo el grupo benciloxicarbonilo, cada uno de los cuales se utiliza convencionalmente como grupo protector de amino en la química de los sacáridos.

35 Por lo tanto, según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona capraceno, que es el compuesto representado por la fórmula (I) a continuación:



en la que Me se refiere a un grupo metilo. También se describe un derivado 5''-N-alcoxicarbonilo o 5''-N-aralquiloxicarbonilo del mismo.

- 5 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de capraceno que es el compuesto representado por la fórmula (I) a continuación:



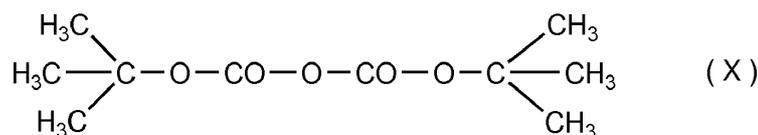
- 10 en la que Me se refiere a un grupo metilo, comprendiendo el procedimiento la hidrólisis de la caprazamicina A, B, C, D, E, F o G o una mezcla de dos o más de las caprazamicinas A a G en una solución acuosa de un ácido a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

- 15 En el procedimiento anterior, resulta preferido que por lo menos una de las caprazamicinas A a G resulte hidrolizada en una solución acuosa ácida, por ejemplo en ácido acético acuoso o ácido sulfúrico acuoso o una solución acuosa de ácido clorhídrico.

- 20 La solución acuosa de un ácido utilizado 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 contiene ácido acético a una concentración de entre 50% y 90% (en peso) o una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico que contiene ácido clorhídrico (HCl) a 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.

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

- 35 En el contexto de la presente invención se han continuado sus investigaciones. De esta manera, se ha descubierto que mediante la suspensión de capraceno en una mezcla de agua-dioxano (2:1) y a la suspensión resultante se añade trietilamina, puede obtenerse una solución homogénea de capraceno. En el contexto de la presente invención se ha descubierto además que puede producirse 5''-N-t-butoxicarbonil-capraceno o 5''-N-benciloxicarbonil-capraceno mediante la reacción del capraceno presente en la solución homogénea resultante con dicarbonato de di-t-butilo, que presenta la fórmula (X) siguiente:



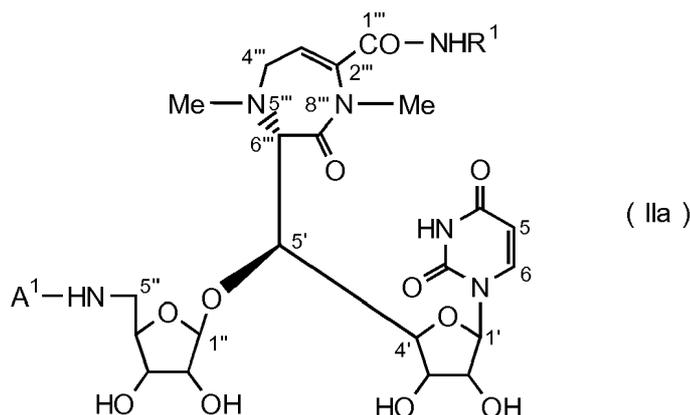
- 40 o N-(benciloxicarbonilo)succinimida, causó la reacción de t-butoxi-carbonilación o de benciloxicarbonilación en el grupo 5-amino de la fracción 5-amino-5-desoxi-D-ribosa del capraceno.

- 45 El 5''-N-t-butoxicarbonilcapraceno o el 5''-benciloxi-carbonilcapraceno formado de esta manera se suspendió en tetrahidrofurano (THF) y a la suspensión resultante a continuación se le añadió trietilamina y cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico como activador del grupo carboxilo, proporcionó una mezcla de reacción homogénea, a la que a

continuación se le añadió un compuesto amina con la fórmula general (XI) a continuación:

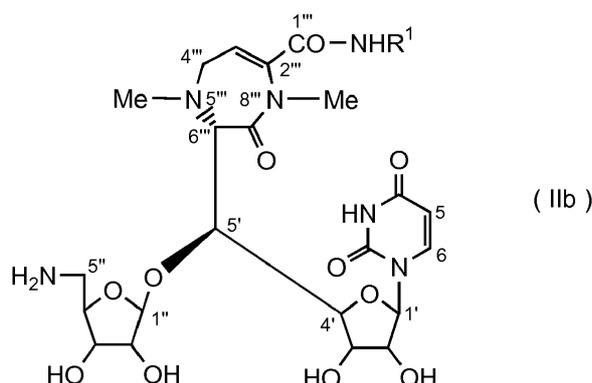


- 5 en la que R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal o sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo de 5 a 12 átomos de carbono, o R^1 es un grupo fenilo que presenta un grupo alquilo de cadena lineal de 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, de manera que se produzca una reacción de amidación del grupo 2'''-carboxilo del capraceno con el compuesto amina de fórmula (XI), y de esta manera resulta posible producir un derivado capraceno-1'''-amida 5''-N-protegido representado por la fórmula general (IIa) a continuación:



- 15 en la que Me se refiere a un grupo metilo, R^1 presenta el mismo significado que R^1 en la fórmula (XI) anteriormente y A^1 se refiere a un grupo t-butoxicarbonilo (abreviado como Boc) o a un grupo benciloxicarbonilo (abreviado como Z). Además, se ha encontrado que la protección del grupo 5''-amino del capraceno de fórmula (I) también puede prepararse mediante la utilización de cualquier grupo alcoxicarbonilo o grupo aralquiloxicarbonilo utilizado convencionalmente como grupo protector de amino en la reacción de los sacáridos en lugar del grupo t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo anteriormente indicado.

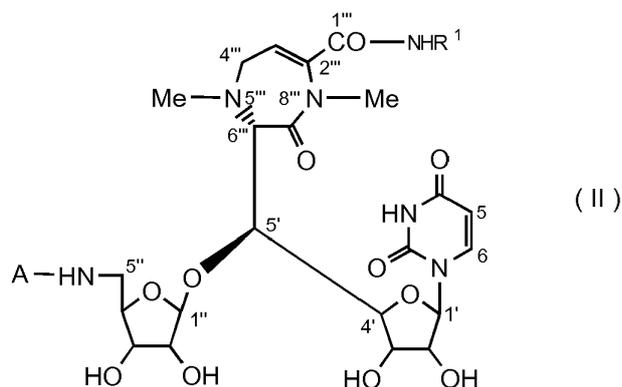
La eliminación del grupo 5''-N-Boc o grupo 5''-N-Z del derivado amida de fórmula (IIa) puede llevarse a cabo sometiendo el derivado capraceno-1'''-amida 5''-N-protegido a un método convencional de eliminación del grupo protector de amino en la reacción de sacáridos, por ejemplo a hidrólisis con ácido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



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

En el contexto de la presente invención se ha descubierto que un derivado capraceno-1'''-amida de fórmula general (IIb), anteriormente indicado, y el derivado 5''-N-Boc o 5''-N-Z-protegido del mismo presentan actividades antibacterianas contra diversas bacterias, incluyendo el bacilo de la tuberculosis.

Se proporciona además un derivado capraceno-1'''-amida y el derivado 5''-N-alcoxicarbonilo o aralquiloxicarbonilo del mismo, cada uno de los cuales se presenta mediante la fórmula general (II) a continuación:



5 en la que Me es un grupo metilo, R¹ es un grupo alquilo de cadena lineal o sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono, un grupo alquenoilo 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 R¹ 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 protector de amino, incluyendo un grupo alcocarbonilo, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo aralquilo carbonilo, en particular un grupo benciloxycarbonilo o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 El derivado capraceno-1'''-amida de fórmula general (II) incluye: (i) un derivado capraceno-1'''-amida en el que A es un átomo de hidrógeno y R¹ es un grupo alquilo, un grupo alquenoilo o un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, e (ii) un derivado capraceno-1'''-amida en el que A es un átomo de hidrógeno y R¹ 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.

20 En los derivados capraceno-1'''-amida de fórmula (II), el grupo alquilo de cadena lineal de 5 a 21 átomos de carbono como R¹ pueden ser los ejemplificados en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Grupo alquilo			
Fórmula	Nombre	Fórmula	Nombre
		C ₁₃ H ₂₇ -	Tridecilo
C ₅ H ₁₁ -	Pentilo(Amilo)	C ₁₄ H ₂₉ -	Tetradecilo
C ₆ H ₁₃ -	Hexilo	C ₁₅ H ₃₁ -	Pentadecilo
C ₇ H ₁₅ -	Heptilo	C ₁₆ H ₃₃ -	Hexadecilo
C ₈ H ₁₇ -	Octilo	C ₁₇ H ₃₅ -	Heptadecilo
C ₉ H ₁₉ -	Nonilo	C ₁₈ H ₃₇ -	Octadecilo
C ₁₀ H ₂₁ -	Decilo	C ₁₉ H ₃₉ -	Nonadecilo
C ₁₁ H ₂₃ -	Undecilo	C ₂₀ H ₄₁ -	Ícocolo
C ₁₂ H ₂₅ -	Dodecilo	C ₂₁ H ₄₃ -	Henicosilo

25 El grupo alquilo de cadena sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono como R¹ tal como se ha definido anteriormente puede ser un grupo alquilo C₅-C₂₁ que presenta 1 a 3 grupos metilo, 1 a 3 grupos etilo o 1 a 3 grupos 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, un grupo 9-metil-undecilo -(CH₂)₈-CH(CH₃)CH₂CH₃ o un grupo 10-metil-undecilo -(CH₂)₉CH(CH₃)₂.

30 El grupo alquenoilo de cadena lineal de 5 a 21 átomos de carbono como R¹ tal como se ha definido anteriormente puede ser un grupo pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo heptenilo, un grupo oxtenilo, un grupo nonenilo, un grupo decenilo, un grupo undecenilo, un grupo dodecenilo, un grupo tridecenilo, un grupo tetradecenilo, un grupo pentadecenilo, un grupo hexadecenilo, un grupo heptadecenilo, un grupo octadecenilo, un grupo nonadecenilo o un grupo icosenilo. El doble enlace del grupo alquenoilo puede situarse a lo largo de la cadena alquenoilo o en el átomo del carbono α o del carbono ω.

40 El grupo cicloalquilo de 5 a 12 átomos de carbono como R¹ tal como se ha definido anteriormente puede ser un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclónonilo, un grupo ciclodecilo, un grupo cicloundecilo o un grupo ciclododecilo. Como sustituyentes en el anillo cicloalcano puede haber 1 a 3 grupos metilo o 1 a 3 grupos etilo.

Se muestran ejemplos concretos de un grupo fenilo con un grupo alquilo, un grupo alcoxi o un grupo cicloalquilo en la posición para definida anteriormente para R¹ en la columna de R¹ en la tabla 2-2 proporcionada posteriormente en la presente memoria.

5 Son ejemplos concretos de un derivado capraceno-1'''-amida de la fórmula (IIb) siguiente que se encuentra incluida dentro del derivado capraceno-1'''-amida 5'''-N-desprotegido de fórmula general (II) mostrado en las tablas 2-1 y 2-2 a continuación conjuntamente con sus datos de rotación específica.

10

Tabla 2-1

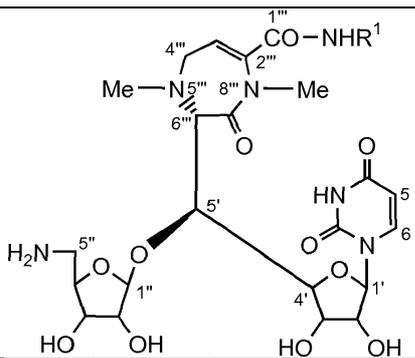
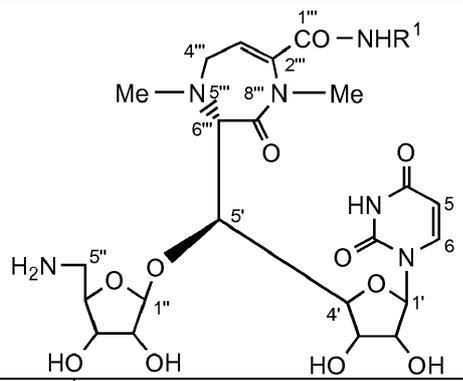
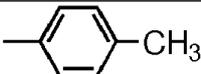
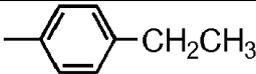
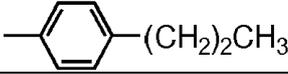
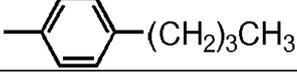
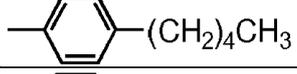
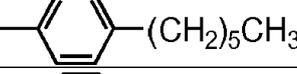
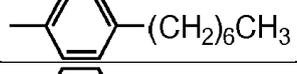
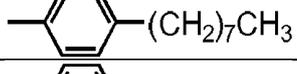
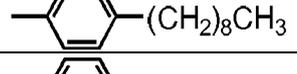
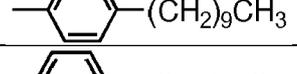
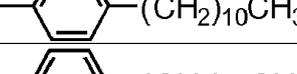
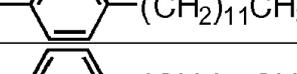
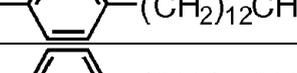
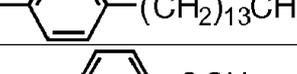
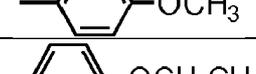
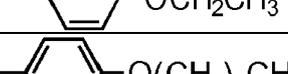
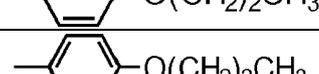
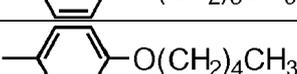
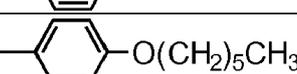
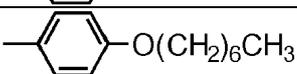
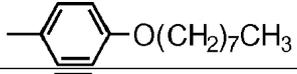
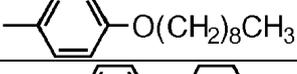
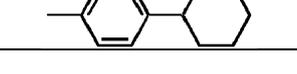
		
Código del compuesto	Grupo R ¹ en la fórmula (IIb)	Rotación específica [α] _D (c=0,5, en agua)
Compuesto II-A	-(CH ₂) ₅ CH ₃	[α] _D ²⁰ +70°
Compuesto II-B	-(CH ₂) ₆ CH ₃	[α] _D ²⁰ +72°
Compuesto II-C	-(CH ₂) ₇ CH ₃	[α] _D ²⁰ +72°
Compuesto II-D	-(CH ₂) ₈ CH ₃	[α] _D ²⁰ +73°
Compuesto II-E	-(CH ₂) ₉ CH ₃	[α] _D ²⁰ +72°
Compuesto II-F	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	[α] _D ²⁰ +73°
Compuesto II-G	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	[α] _D ²⁰ +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 ²⁰ +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 -(CH ₂) ₈ CH=CH(CH ₂) ₇ CH ₃ (forma cis)	[α] _D ²⁰ +64°

Tabla 2-2

		
Código del compuesto	Grupo R ¹ en la fórmula (IIb)	Rotación específica [α] _D ²² (c=0,5, en metanol)

ES 2 612 856 T3

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°
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°

Son ejemplos concretos de un derivado capraceno-1^{'''}-amida de la fórmula (IIa) a continuación que está incluido dentro del derivado capraceno-1^{'''}-amida 5^{''}-N-prottegido de fórmula general (II) mostrada en la tabla 3 a continuación con los datos de rotación específica de los mismos.

5

Tabla 3

Código del compuesto	Grupo R ¹ en la fórmula (IIa)	Grupo protector de amino (A ¹) en 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

10

Se midieron las concentraciones mínimas de inhibición del crecimiento (μg/ml) de los derivados capraceno-1^{'''}-amida de fórmula (II) contra algunos 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 acidorresistentes), se utilizó un medio de cultivo de agar con adición de 1% de glicerina (lo mismo resulta de aplicación en los ensayos siguientes). Se muestran los resultados en las tablas 4-1 y 4-2 a continuación.

15

Tabla 4-1

Código del compuesto de ensayo (ver las tablas 2 y 3)	Concentración mínima inhibidora del crecimiento (μg/ml) contra 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

Código del compuesto de ensayo (ver las tablas 2 y 3)	Concentración mínima inhibidora del crecimiento ($\mu\text{g/ml}$) contra bacterias		
	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	<i>Micrococcus luteus</i> FDA16	<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC607
Compuesto II-J-N-Boc	12,5	12,5	25

Tabla 4-2

Código del compuesto de ensayo (ver las tablas 2 y 3)	Concentración mínima inhibidora del crecimiento ($\mu\text{g/ml}$) contra 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

5 A continuación, se explica el procedimiento de preparación de un derivado capraceno-1'''-amida de fórmula (II).

En primer lugar, el capraceno de fórmula (I) se suspendió en una mezcla de agua-dioxano y a la suspensión resultante se añadió trietilamina para preparar una solución homogénea de capraceno. A la solución de capraceno resultante se le añadió un reactivo alcóxicarbonilante o un reactivo aralquilocarbonilante que se utilizó convencionalmente según la técnica de protección de amino bien conocida de la química de los sacáridos y la reacción deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente. De esta manera, en la solución de reacción resultante se produjo 5''-N-alcóxicarbonil- o 5''-N-aralquilocarbonil-capraceno. La solución de reacción se concentró y el residuo sólido resultante se lavó con acetato de etilo y después se secó y, de esta manera, proporcionó el 5''-N-alcóxicarbonil- o 5''-N-aralquilocarbonil-capraceno deseado en forma de un sólido.

15 A continuación, el 5''-N-alcóxicarbonil- o 5''-N-aralquilocarbonil-capraceno se disolvió en piridina, proporcionando una solución o se suspendió en tetrahidrofurano (THF), proporcionando una suspensión y se añadió trietilamina a la suspensión. En dicha solución de piridina o suspensión de THF del capraceno 5''-N-prottegido, se hizo reaccionar un compuesto amina R¹-NH₂ de fórmula (XI), anteriormente indicada, con el grupo carboxilo en la posición 2''' del capraceno 5''-N-prottegido según el método habitual de amidación de ácidos carboxílicos. Para la reacción de amidación, resulta conveniente añadir al sistema de reacción cloruro N,N-bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico como activador del grupo carboxilo y después llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.

20 La solución de reacción de amidación resultante se concentró y el concentrado viscoso resultante se extrajo con cloroformo y después el extracto de cloroformo resultante en forma de solución se lavó con agua y después se concentró, proporcionando de esta manera un residuo que contenía el derivado capraceno-1'''-amida 5''-N-prottegido deseado. El residuo se disolvió en cloroformo y la solución resultante se purificó sometiéndolo a cromatografía de columna de gel de sílice que se reveló con un solvente mixto de cloroformo-metanol (10:1). Las fracciones de eluido que contenían el producto objetivo de la columna de gel de sílice se recogieron y las fracciones recolectadas se concentraron, proporcionando un derivado capraceno-1'''-amida 5''-N-prottegido de fórmula general (II) como sólido.

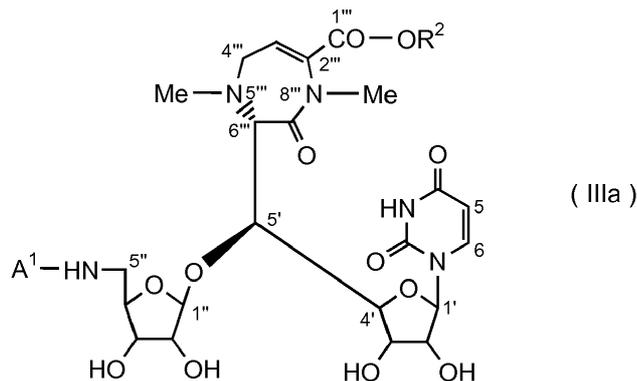
30 Además, la eliminación del grupo 5''-N-protector del derivado capraceno-1'''-amida 5''-N-prottegido resultante puede conseguirse mediante el tratamiento de dicho derivado N-prottegido de manera habitual para la eliminación del grupo

protector de amino, produciendo de esta manera el derivado capraceno-1^{'''}-amida 5^{''}-N-desprotegido de fórmula general (II). Con el fin de eliminar el grupo Boc como grupo protector de amino, resulta conveniente, tal como se ha indicado anteriormente, disolver el derivado capraceno-1^{'''}-amida 5^{''}-N-protegido en metanol que contenía ácido trifluoroacético (TFA) al 80% y después agitar la solución resultante a temperatura ambiente. La solución de reacción resultante de la eliminación del grupo protector de amino se concentró, proporcionando un concentrado viscoso, al que se añadió éter dietílico para depositar un precipitado que seguidamente se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, proporcionando de esta manera el derivado capraceno-1^{'''}-amida 5^{''}-N-desprotegido de fórmula general (II) en forma de una sal de adición de ácido bis-trifluoroacético en forma de un sólido.

En el contexto de la presente invención se lleva a cabo adicionalmente otra investigación. De esta manera, el capraceno 5^{''}-N-protegido tal como se produjo en la síntesis del derivado capraceno-1^{'''}-amida de la fórmula general (II) anteriormente se disolvió en piridina y la solución de piridina resultante, un alcohol de la fórmula general (XII) a continuación:



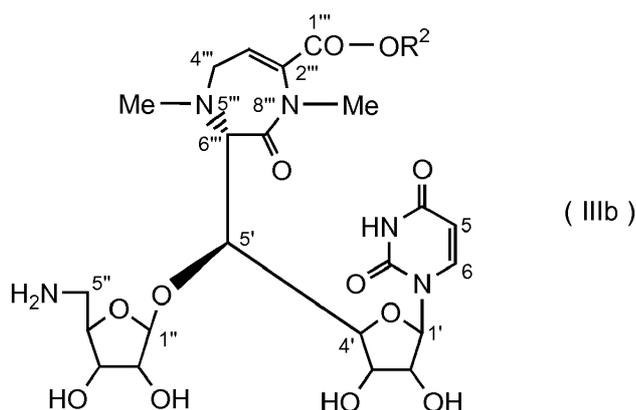
en la que R² es un grupo alquilo de cadena lineal o sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono o un grupo alquenilo de cadena lineal o sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono o un grupo alquinilo de 5 a 21 átomos de carbono, se hizo reaccionar con el capraceno 5^{''}-N-protegido a temperatura ambiente en presencia de cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico tal como se añade (como activador de grupo carboxilo). De esta manera, se produce la reacción de esterificación entre el grupo 2^{'''}-carboxilo del capraceno 5^{''}-N-protegido y el alcohol de fórmula (XII), a fin de producir un derivado capraceno-1^{'''}-éster 5^{''}-N-protegido representado por la fórmula general (IIIa) a continuación:



en la que R² presenta el significado definido anteriormente y A¹ es un grupo protector de amino.

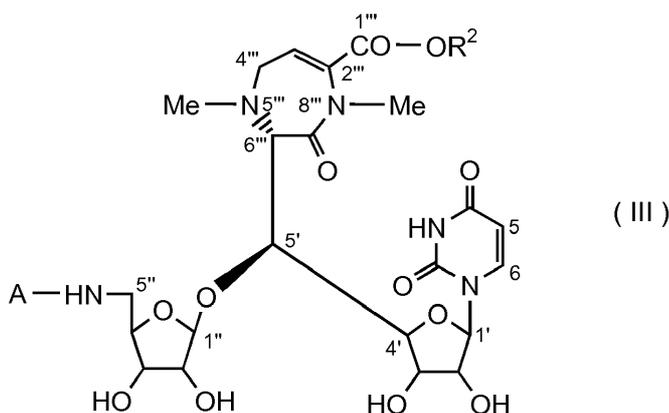
La solución de reacción resultante que contenía el derivado capraceno-1^{'''}-éster 5^{''}-N-protegido producido de esta manera se concentró y el concentrado viscoso resultante se extrajo con cloroformo y después dicha solución de cloroformo se lavó con agua y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloroformo y la solución de cloroformo resultante se purificó someténdolo a una cromatografía de columna de gel de sílice con el revelado con un solvente mixto de cloroformo-metanol (10:1). Las fracciones de eluido que contenían el producto deseado de la columna se concentraron, proporcionando un derivado capraceno-1^{'''}-éster 5^{''}-N-protegido de fórmula (IIIa) en forma de un sólido. El derivado capraceno-1^{'''}-éster 5^{''}-N-protegido de fórmula (IIIa) se ha encontrado que presenta actividad antibacteriana contra bacterias.

Se ha descubierto además que en el caso de que el derivado capraceno-1^{'''}-éster 5^{''}-N-protegido de fórmula (IIIa) se trate de la manera indicada anteriormente, para la eliminación del grupo protector de amino, el grupo 5^{''}-N-protector (A¹) puede eliminarse, produciendo de esta manera un derivado capraceno-1^{'''}-éster representado por la fórmula general (IIIb) siguiente:



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

5 Además, se proporciona un derivado capraceno-1'''-éster y un derivado 5''-N-alcoxycarbonilo o un 5''-N-aralquilocarbonilo del mismo, cada uno de los cuales está representado por la fórmula general (III) a continuación:



10 en la que Me es un grupo metilo, R^2 es un grupo alquilo de cadena lineal o sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono o un grupo alqueno de cadena lineal o sustancialmente lineal de 5 a 21 átomos de carbono o un grupo alquino de 5 a 21 átomos de carbono y A es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino que es un grupo alcoxycarbonilo, en particular un grupo terc-butoxycarbonilo o un grupo aralquilocarbonilo, en particular un grupo benciloxycarbonilo o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En el derivado capraceno-1'''-éster 5''-N-desprotegido o 5''-N-protegido que presenta la fórmula general (III), un grupo alquilo o alqueno de cadena lineal de 5 a 21 átomos de carbono para R^2 cada uno de los cuales puede ser igual al grupo alquilo o alqueno definido para R^1 en el derivado capraceno-1'''-amida que presenta la fórmula general (II), respectivamente. Un grupo alquino de 5 a 21 átomos de carbono para R^2 puede ser un grupo pentinilo, un grupo hexinilo, un grupo heptinilo, un grupo octinilo, un grupo noninilo, un grupo decinilo y similares.

20 En la tabla 5 a continuación se muestran ejemplos concretos del derivado capraceno-1'''-éster de la fórmula (IIIb) a continuación, los cuales están incluidos dentro del derivado capraceno-1'''-éster 5''-N-desprotegido de fórmula general (III), conjuntamente con los códigos de compuesto y datos de rotación específica de los mismos.

25

Tabla 5

Código de compuesto	Grupo R ² en la fórmula (IIIb)	Rotación específica [α] _D ¹⁹ (c=0,5, en agua)
Compuesto III-AA	-(CH ₂) ₉ CH ₃	+46°
Compuesto III-BB	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃	+50°
Compuesto III-CC	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	+44°
Compuesto III-DD	-(CH ₂) ₁₀ -CH=CH-CH ₂ -CH ₃	+42°
Compuesto III-EE	-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₈ -CH ₃	+48°
Compuesto III-FF	-(CH ₂) ₉ -CH=CH ₂	+48°
Compuesto III-GG	-(CH ₂) ₂ -C≡C-(CH ₂) ₅ -CH ₃	+40°

Ejemplo de ensayo 2

5 Las concentraciones mínimas de inhibición del crecimiento (μg/ml) de algunos de los derivados capraceno-1'''-éster de fórmula (III) contra algunos de los microorganismos se midieron en un medio de cultivo de agar mediante un método de dilución en serie según el método estándar proporcionado por la Japanese Society of Chemotherapy. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Código de compuesto del compuesto de ensayo (ver la tabla 5)	Concentración mínima de inhibición del crecimiento (μg/ml) contra bacterias		
	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	<i>Micrococcus luteus</i> FDA16	<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC607
Compuesto III-AA	12,5	1,56	12,5
Compuesto III-BB	3,13	3,13	12,5
Compuesto III-CC	12,5	6,25	>100
Compuesto III-DD	6,25	1,56	25
Compuesto III-EE	6,25	1,56	12,5
Compuesto III-FF	25	1,56	12,5
Compuesto III-GG	50	6,25	25

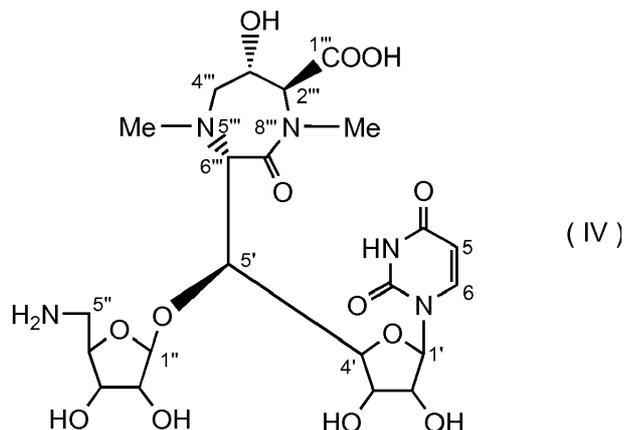
15 A continuación se explica el procedimiento para la preparación de un derivado capraceno-1'''-éster de fórmula (III).

20 En primer lugar, se prepara un 5''-N-alcoxicarbonil- o 5''-N-aralquiloxicarbonil-capraceno. a continuación, el 5''-N-alcoxicarbonil- o 5''-N-aralquiloxicarbonil-capraceno se disuelve en piridina y en la solución de piridina resultante, se hace reaccionar un compuesto alcohol de la fórmula (XII) indicada anteriormente, con el grupo 2'''-carboxilo del capraceno 5''-N-protegido según el método habitual de esterificación de ácidos carboxílicos. La reacción de esterificación se lleva a cabo convenientemente en presencia de cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico a temperatura ambiente.

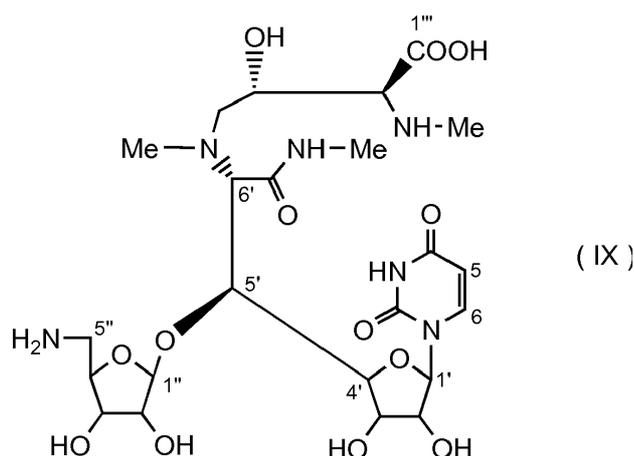
25 La solución de reacción de esterificación resultante se concentró y el concentrado resultante se extrajo con cloroformo y el extracto de cloroformo resultante se lavó con agua y después se concentró, proporcionando un residuo que contenía el derivado capraceno-1'''-éster 5''-N-protegido deseado. El residuo se disolvió en cloroformo y la solución de cloroformo resultante se purificó sometiéndola a una cromatografía de columna de gel de sílice con el revelado con un solvente mixto de cloroformo-metanol. Las fracciones de eluido que contenían el producto deseado de la cromatografía se recogieron y se concentraron, proporcionando de esta manera el derivado capraceno-1'''-éster 5''-N-protegido deseado de fórmula (IIIa) en forma de un sólido.

30 La eliminación del grupo protector 5''-N-amino puede conseguirse mediante el tratamiento del derivado capraceno-

1'''-éster 5''-N-prottegido mediante el método habitual para la eliminación del grupo protector de amino, produciendo un derivado capraceno-1'''-éster 5''-N-desprottegido de fórmula general (IIIb). En el caso en que el grupo 5''-N-prottegido es el grupo Boc, resulta conveniente eliminar el grupo Boc mediante la disolución del derivado capraceno-1'''-éster 5''-N-prottegido en metanol que contenía TFA al 80% y agitación de la solución resultante a temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción resultante y al concentrado se añadió éter dietílico para depositar un precipitado y se filtró el precipitado. El precipitado sólido separado se lavó con éter dietílico y después se secó, proporcionando de esta manera un derivado capraceno-1'''-éster 5''-N-desprottegido de fórmula general (IIIb) en forma de un sólido.



10



15 Tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, el derivado capraceno-1'''-amida de fórmula (II), el derivado capraceno-1'''-éster de fórmula (III) o las 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 las sales de adición de ácido de los mismos pueden utilizarse como principio activo y pueden asociarse a un portador o portadores farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica o medicinal, que particularmente puede ser una composición antibacteriana.

20 Entre los portadores líquidos farmacéuticamente aceptables utilizados convencionalmente pueden incluirse, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, agua, solución salina fisiológica y similares, y los portadores sólidos pueden ser, por ejemplo, celulosa cristalina, almidón y similares.

25 El derivado capraceno de fórmula (II) o de fórmula (III) o las sales de adición de ácido de dichos derivados pueden administrarse, sin modificación o en forma de una composición farmacéutica que los contienen como principio activo, mediante cualquier vía apropiada.

30 Por lo tanto se proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo por lo menos un derivado capraceno-1'''-amida de fórmula (II) o un derivado capraceno-1'''-éster de fórmula (III) o una sal de adición de ácido de dichos derivados y un portador o portadores líquidos o sólidos farmacéuticamente aceptables en combinación con el ingrediente activo.

Mejor modo de poner en práctica la invención

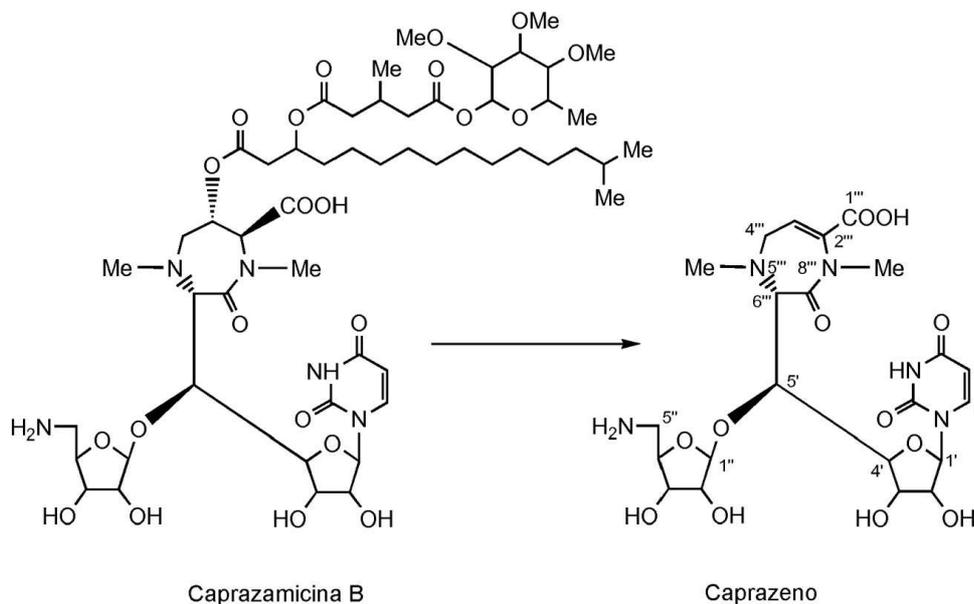
35 A continuación se explica en detalle un experimento ilustrativo de la preparación de capraceno de fórmula (I) según

el primer aspecto de la presente invención mediante el procedimiento según un aspecto de la presente invención haciendo referencia a los ejemplos a continuación.

Ejemplo 1

5

Síntesis de capraceno a partir de caprazamicina B



10 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. La solución de reacción resultante se concentró y al concentrado viscoso resultante se le 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 proporcionó capraceno (96,3 mg) en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 99%.

15

Punto de fusión: 210°C a 211°C (con descomposición) (después de la cristalización a partir de agua-acetona)
 Rotación específica: $[\alpha]^{19} +85^{\circ}$ (c=0,5, H₂O)

20

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

Tabla 15

Posición	Datos de RMN- ¹ H del capraceno (δ, ppm en D ₂ O)	Posición	Datos de RMN- ¹³ C del capraceno (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, br, d, J=~8 Hz	4'	82,7
5'	4,34, dd, J=2, 9,5 Hz	5'	77,0
1''	5,22, ligeramente ancho s.		
2''	4,13, br, d, J=~5 Hz	1''	110,0
3''	4,26, dd, J=~5, ~8 Hz	2''	75,3
4''	4,20, m	3''	70,7
5''a	3,18, dd, J=5, 14 Hz	4''	79,0
5''b	3,35, dd, J=4, 14 Hz	5''	40,5
2'''			
3'''	6,49, t, J=7 Hz	1'''	169,2

Posición	Datos de RMN- ¹ H del capraceno (δ, ppm en D ₂ O)	Posición	Datos de RMN- ¹³ C del capraceno (δ, ppm en D ₂ O)
4 ^{''} a	2,94, dd, J=7, 12,5 Hz	2 ^{'''}	144,7
4 ^{''} b	3,34, dd, J=7, 12,5 Hz	3 ^{'''}	123,5
6 ^{'''}	3,92, d, J=9,5 Hz	4 ^{'''}	51,5
MeN-5 ^{'''}	2,42, s	6 ^{'''}	63,6 (ancho)
MeN-8 ^{'''}	2,99, s	7 ^{'''}	171,3
		MeN-5 ^{'''}	40,5
		MeN-8 ^{'''}	33,2

Ejemplo 2

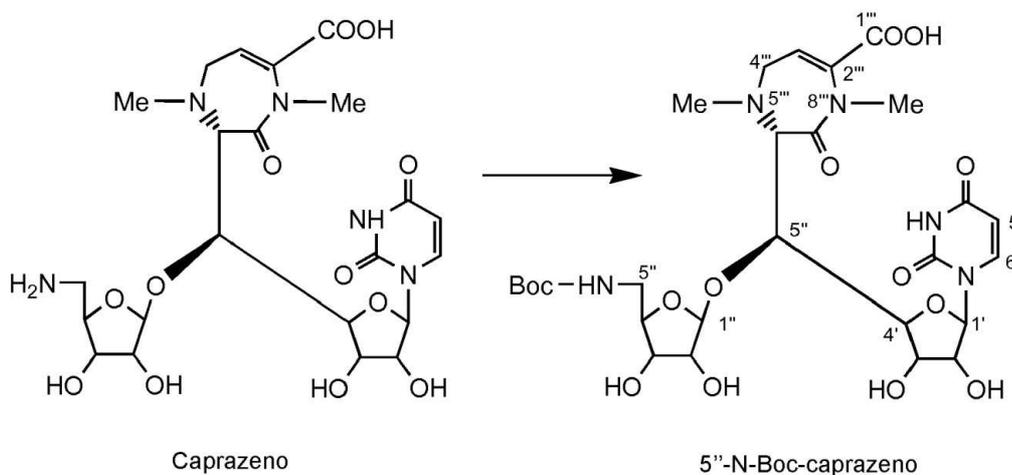
Síntesis de capraceno a partir de una mezcla de las caprazamicinas B, C, D, E y F

5 Se disolvió en una mezcla (10,1 g) de caprazamicinas B-F (ver las fórmulas generales (A) y (B), mostradas anteriormente en la presente memoria) en solución acuosa de ácido acético al 80% (250 ml) y la solución resultante se calentó a 70°C durante 2 horas. La solución de reacción obtenida se concentró y al concentrado viscoso resultante se le 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 capraceno (5,1 g).

A continuación, se describe en detalle haciendo referencia al ejemplo 3 un ejemplo ilustrativo de la preparación de un derivado capraceno-1^{'''}-amida de fórmula (II).

15 Ejemplo 3

(a) Síntesis de 5^{''}-N-Boc-caprazeno a partir de capraceno

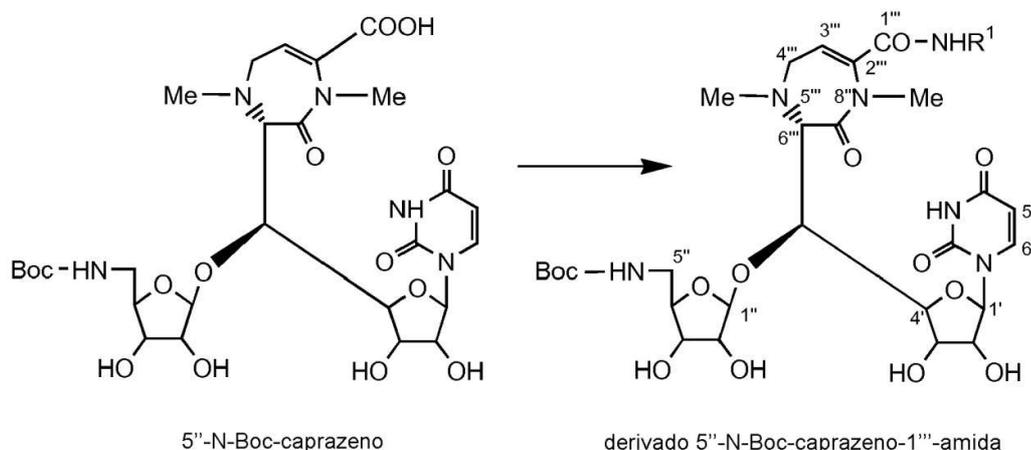


20 Se suspendió capraceno de fórmula (I) (8,14 g) en un solvente mixto (120 ml) de agua-dioxano (2:1). A la suspensión resultante se le añadió trietilamina (3,7 ml), proporcionando una solución homogénea de capraceno. A la solución resultante se le añadió una solución de dicarbonato de di-t-butilo (3,2 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 de 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%.

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

35 δ 1,31 (3H, s, Me₃CO-)
 2,39 (3H, ligeramente ancho s., MeN-5^{'''})
 2,98 (3H, s, MeN-8^{'''})
 5,13 (1H, ligeramente ancho s., H-1^{''})
 5,62 (1H, ligeramente ancho s., H-1['])
 5,77 (1H, d, H-5, J_{5,6}=8Hz)
 6,44 (1H, t, H-3^{'''}, J=7Hz)
 5,77 (1H, d, H-6).

(b) Síntesis del derivado capraceno-1^{'''}-amida a partir de 5''-N-Boc-caprazeno



5 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 μ l), cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (80 mg) y uno de los diversos compuestos amina R¹-NH₂ mostrados en la tabla 16, a continuación, 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 para provocar la reacción deseada (para la reacción de amidación).

10

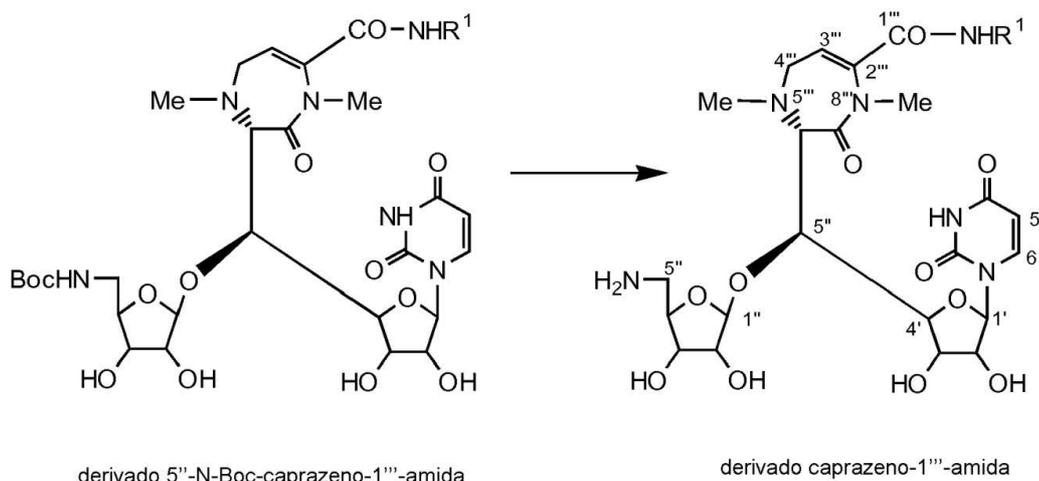
Tabla 16

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

15 La solución de reacción resultante se concentró y el concentrado viscoso resultante se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con agua y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloroformo y la solución de cloroformo se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (sistema de solventes de revelado: cloroformo-metanol=10:1). Las fracciones de eluido deseadas se recogieron y se concentraron hasta sequedad. De esta manera se proporcionó el derivado protegido con 5''-N-Boc de cada uno de los derivados capraceno-1^{'''}-amida de fórmula (II), que presentan los códigos de compuesto representados en la tabla 2, proporcionada anteriormente en la presente memoria, en forma de sólido incoloro. Rendimiento: 86 a 128 mg

20 (rendimiento en dos etapas a partir de capraceno: 50% a 60%).

(c) Síntesis del derivado capraceno-1'''-amida



5 Cada uno de los derivados protegidos con 5''-N-Boc de un derivado capraceno-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 viscoso 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 derivado scapraceno-1'''-amida de fórmula (II), que son compuesto II-A a compuesto II-R mostrados en la tabla 2-1, anteriormente, o que son compuesto II-1 a compuesto II-24 mostrados en la tabla 2-2, anteriormente, respectivamente, en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 54,5 a 58,0 mg (rendimiento como sal de adición del ácido bis-trifluoroacético, 96% a 99%).

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

Compuesto II-A

20 δ 0,84 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{NH}$, J=7Hz), 1,18~1,25 (6H, ligeramente ancho s., $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2,36 (3H, br. s., NMe-5'''), 2,91 (3H, s, NMe-8'''), 5,10 (1H, br. s., H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=1,5Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~8Hz), 6,31 (1H, br. t., H-3'', J= ~6Hz), 7,67 (1H, br. s., H-6), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-B

25 δ 0,84 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{NH}$, J=7Hz), 1,16~1,28 (8H, br. s., $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2,36 (3H, br. s., NMe-5'''), 2,91 (3H, s, NMe-8'''), 5,10 (1H, br. s., H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~1Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~8Hz), 6,30 (1H, br. t., H-3'', J=~6Hz), 7,67 (1H, br, d, H-6, J=~8Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

30 **Compuesto II-C**

35 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{NH}$, J=7Hz), 1,18~1,28 (10H, br. s., $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2,36 (3H, br. s., NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H br. s., H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~1,5Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~8Hz), 6,29 (1H, br. t., H-3'', J=~6Hz), 7,67 (1H, br. s., H-6), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-D

40 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{NH}$, J=7Hz), 1,18~1,29 (12H, br. s., $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2,34 (3H, br. s., NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,08 (1H, br. s., H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~1Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~8Hz), 6,29 (1H, br. t., H-3'', J=~6Hz), 7,68 (1H, br, d, H-6, J=~8Hz), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-E

45 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{NH}$, J=7Hz), 1,18~1,28 (14H, br. s., $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2,34 (3H, br. s., NMe-5'''), 2,90 (3H, s, NMe-8'''), 5,09 (1H, br. s., H-1''), 5,55 (1H, d, H-1', J=~1Hz), 5,63 (1H, d, H-5, J=~8Hz), 6,28 (1H, br. t., H-3'', J=~6Hz), 7,68 (1H, br, d, H-6, J=~8Hz), 11,32(1H, s, NH-3).

Compuesto II-Q

5 δ 1,14~1,45 (22H, m, $-(\text{CH}_2)_{11}$), 2,35 (3H, br. s., NMe-5"), 2,91 (3H, s, NMe-8") 5,09 (1H, br. s., H-1"), 5,58 (1H, d, H-1', J= \sim 2Hz), 5,64 (1H, d, H-5, J= \sim 8Hz), 6,31 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,66 (1H, br. d., H-6, J= \sim 8Hz), 11,33 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-R

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

Compuesto II-1

15 δ 2,26 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 2,38 (3H, br. s., NMe-5"), 2,96 (3H, s, NMe-8"), 5,11(1H, br. s., H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2 Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J= \sim 8Hz), 6,40 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,13 y 7,50 (cada 2H, d, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J= \sim 8Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-2

20 δ 1,16 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 2,37 (3H, br. s., Name-5"), 2,95 (3H, s, NMe- 8"), 5,11 (1H, br. s., H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2Hz), 5,62 (1H, dd, H-5, J=2, 8Hz), 6,39 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,15 y 7,52 (cada 2H, d, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 7,69 (1H, d, H-6, J=8Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, d, NH-3, J=2Hz).

25 Compuesto II-3

30 δ 0,87 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 2,37 (3H, br. s., NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, br. s., H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2Hz), 5,62 (1H, dd, H-5, J=2, 8Hz), 6,39 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,14 y 7,52 (cada 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 7,69 (1H, d, H-6, J=8Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, d, NH-3, J=2Hz).

Compuesto II-4

35 δ 0,89 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=7,5Hz), 2,38 (3H, br. s., NMe-5"), 2,96 (3H, s, NMe-8"), 5,12 (1H, br. s., H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J= \sim 8Hz), 6,40 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,14 y 7,52 (cada 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8Hz), 10,15 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-5

40 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=7Hz), 2,38 (3H, br. s., NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, br. s., H-1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J= \sim 8Hz), 6,39 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,13 y 7,51 (cada 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3),

Compuesto II-6

45 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=7Hz), 2,38(3H, br. s., NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, br. s., H -1") 5,60 (1H, d, H-1', J=2Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J= \sim 8Hz), 6,39 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,13 y 7,51 (cada 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32(1H, s, NH-3).

Compuesto II-7

50 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=7Hz), 2,37 (3H, br. s., NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, br. s., H -1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J= \sim 8Hz), 6,39 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,13 y 7,51 (cada 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-8

60 δ 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=7Hz), 2,37 (3H, br. s., NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,12 (1H, br. s., H -1"), 5,60 (1H, d, H-1', J=2Hz), 5,62 (1H, d, H-5, J= \sim 8Hz), 6,39 (1H, br. t., H-3"), J= \sim 6Hz), 7,13 y 7,51 (cada 2H, d, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J=8Hz), 7,68 (1H, d, H-6, J=8Hz), 10,14 (1H, s, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3).

Compuesto II-10

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

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

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

15 Compuesto II-15

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

Compuesto II-16

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

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

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

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

45 Compuesto II-21

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

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

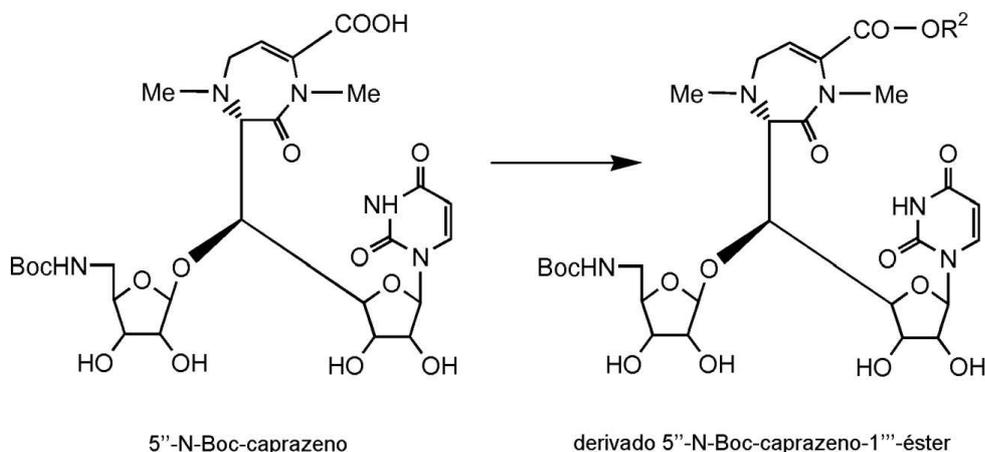
Compuesto II-24

60 δ 2,37 (3H, br. s., NMe-5"), 2,95 (3H, s, NMe-8"), 5,11 (1H, br. s., H-1"), 5,59 (1H, d, H-1', $J=2\text{Hz}$), 5,62 (1H, d, H-5, $J\sim 8\text{Hz}$), 6,38 (1H, br. t., H-3", $J\sim 6\text{Hz}$), 7,16 y 7,52 (cada 2H, d, $\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $J=9\text{Hz}$), 7,68 (1H, d, H-6, $J=8\text{Hz}$), 10,14 (1H, s, $\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 11,32 (1H, s, NH-3).

65 A continuación, se describe en detalle un experimento ilustrativo de la preparación de un derivado capraceno-1"-éster de fórmula (III) haciendo referencia al ejemplo 4, a continuación.

Ejemplo 4

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



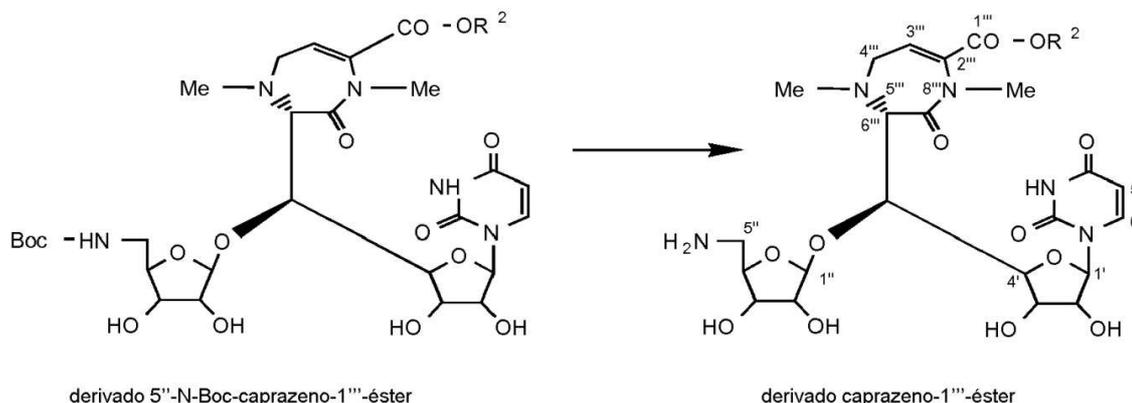
El 5''-N-Boc-caprazeno obtenido en el ejemplo 3(a) (150 mg) se disolvió en piridina (5 ml). A la solución resultante se le añadió cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxalidinil)fosfónico (120 mg), así como cada uno de la diversidad de compuestos alcohol R²-OH mostrados en la tabla 17, a continuación (2 equivalentes molares en cada caso). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche para provocar 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 C-(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 viscoso 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 proporciona cada uno de los derivados protegidos con 5''-N-Boc de derivado caprazeno-1'''-éster con el código de compuesto representado 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 dejó a temperatura ambiente durante 1 hora para provocar la reacción de eliminación del grupo protector de amino (Boc). La solución de reacción resultante se concentró y al concentrado viscoso resultante se le añadió una cantidad de éter dietílico para depositar un precipitado que a continuación se lavó con éter dietílico y se secó. De esta manera se obtuvo cada uno de los compuestos III-AA a III-GG mostrados como código en la tabla 5, proporcionada anteriormente en la presente memoria, en forma de sólido incoloro. Rendimiento: 55,9 a 57,4 mg (rendimiento en forma de sal de adición de ácido bis-trifluoroacético: 98% a 99%).

A continuación, se muestra 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) obtenidos como derivados capraceno-1^{'''}-éster de fórmula (III) en el ejemplo 4(c).

Compuesto III-AA

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

Compuesto III-BB

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

Compuesto III-CC

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

Compuesto III-DD

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

Compuesto III-EE

40 δ 0,86 (3H, t, CH₃CH₂-, J=7Hz), 2,36(3H, ligeramente ancho s., 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=8Hz), 5,80 (1H, dt, -CH₂CH=CHCH₂O-, J=~7, ~7, ~15Hz), 6,75 (1H, t, H-3^{'''}, J=7Hz), 7,64 (1H, d, H-6, J=8Hz), 11,34 (1H, s, NH-3).

Compuesto III-FF

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

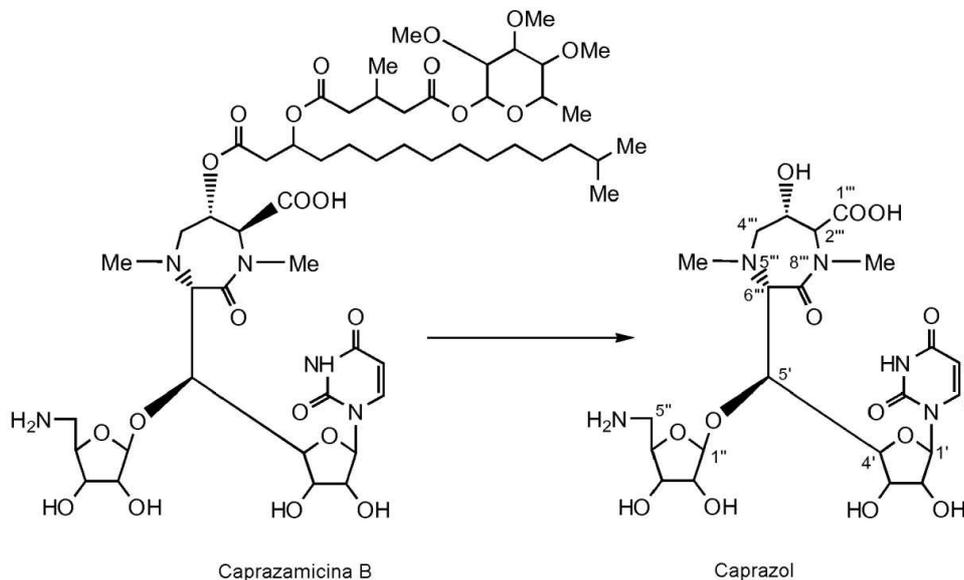
Compuesto III-GG

55 δ 0,85 (3H, t, CH₃CH₂-, J=7Hz), 2,35(3H, ligeramente ancho s., Name-5^{'''}), 2,99 (3H, s, NMe-8^{'''}), 5,10 (1H, s, H-1^{'''}), 5,55 (1H, d, H-1', J=~2Hz), 5,65 (1H, dd, H-5, J=~1,5, 8Hz), 6,76 (1H, t, H-3^{'''}, J=7Hz), 7,65 (1H, d, H-6, J=8Hz), 11,34 (1H, ligeramente ancho s., NH-3).

Además, se explica en detalle un experimento ilustrativo de la preparación de caprazol de fórmula (IV) haciendo referencia a los ejemplos 5 y 6, a continuación.

Ejemplo 5

Síntesis de caprazol a partir de caprazamicina B



5

Se disolvió caprazamicina B (150 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y a la solución resultante a continuación se le añadió una solución acuosa de amonio al 28% (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días para llevar a cabo la hidrólisis deseada. Las materias insolubles formadas en la solución de reacción se separaron mediante filtración y después la solución de reacción 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.

10

Rendimiento: 99%.

15 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)El espectro de RMN-¹H y el espectro de RMN-¹³C del caprazol se muestran en la tabla 18, a continuación.

20

Tabla 18

Posición	Datos de RMN- ¹ H del caprazol (δ, ppm en D ₂ O)	Posición	Datos de RMN- ¹³ C del caprazol (δ, ppm en D ₂ O)
5	5,82, d, J=8 Hz	2	151,8
6	7,77, d, J=8 Hz	4	167,1
		5	101,7
		6	142,9
1'	5,60, ligeramente ancho, s.		
2'	4,31, br, d, J=5 Hz	1''	91,8
3'	4,08, dd, J=5,8 Hz	2''	74,0
4'	4,13, d, J=~8 Hz	3''	69,3
5'	4,39, d, J=9 Hz	4''	82,4
		5''	77,6
1''	5,17, ligeramente ancho, s.		
2''	4,14, d, J=~3 Hz	1'''	111,2
3''	4,25, m	2'''	75,4
4''	~4,21, m	3'''	70,6
5'' a	3,20, dd, J=4, 13,5 Hz	4'''	79,0
5'' b	3,32, dd, J=3,5, 13,5 Hz	5'''	40,2
2'''	4,20, d, J=~5 Hz	1''''	174,1
3'''	4,44, br. s.	2''''	70,0
4''' a	3,01, br. d., J=15 Hz	3''''	69,3
4''' b	3,13, br. d., J=15 Hz	4''''	59,1
6'''	3,85, d, J=9 Hz		

Posición	Datos de RMN- ¹ H del caprazol (δ, ppm en D ₂ O)	Posición	Datos de RMN- ¹³ C del caprazol (δ, ppm en D ₂ O)
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-F

5 Una mezcla de las caprazamicinas C, D, E y F (2,1 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml). A la solución resultante se le añadió una solución acuosa de amonio al 28% (20 ml). Las materias insolubles formadas en la solución de reacción se separaron mediante filtración. A continuación, 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).

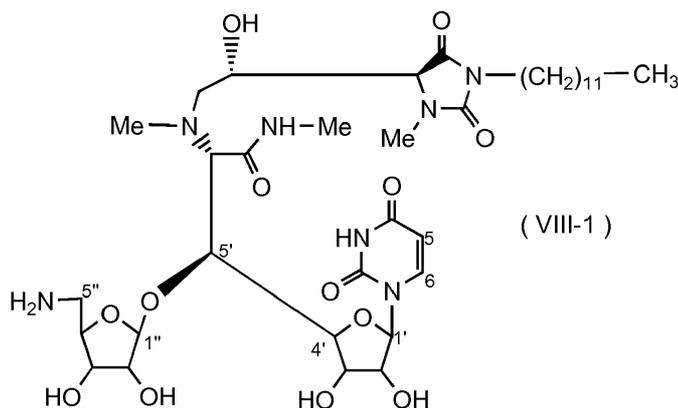
10

Ejemplo 7

Preparación de capraceno a partir de caprazol

15 Se disolvió una cantidad de caprazol en una cantidad de ácido clorhídrico acuoso 1 N y la solución resultante se calentó a 100°C durante 3 horas, produciendo de esta manera capraceno con un rendimiento de 20%. Se dejó sin reaccionar aproximadamente 20% del caprazol. La estructura química respectiva de cada compuesto se confirmó mediante análisis de RMN. La solución de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice. De esta manera puede separarse el capraceno del caprazol.

20



25 Además, la preparación de antibióticos, las caprazamicinas A a F que se utilizan como materias primas en la preparación de capraceno y caprazol se ilustran a continuación haciendo referencia al ejemplo de referencia 1, a continuación.

Ejemplo de referencia 1

30 Preparación de los antibióticos caprazamicinas A a F

35 Se inoculó *Streptomyces* sp. MK730-62F2 (depositado bajo el número de depósito FERM BP-7218), que había sido cultivado en un medio de cultivo de superficie inclinada de agar, en un medio de cultivo que había sido preparado mediante introducción en matraces de Erlenmeyer (capacidad: 500 ml) con 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.), 0,5% de licor de maíz fermentado, 0,2% de sulfato amónico y 0,2% de carbonato cálcico (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 a continuación se sometió a cultivo bajo agitación con rotación a 30°C durante 2 días, proporcionando el caldo de cultivo de inóculo deseado.

40

45 En un tanque fermentador (capacidad: 30 litros) se preparó un medio de cultivo (15 litros) 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 a continuación se esterilizó, proporcionando un medio de cultivo productivo. En este medio de cultivo productivo se inoculó una proporción 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 litros de aire por minuto y velocidad de agitación de 200 rpm durante 6 días.

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

El filtrado del caldo de cultivo y el extracto metanólico de las células obtenido tal como se ha indicado anteriormente se agruparon y la mezcla resultante (18 litros) se pasó por una columna empacada con 750 ml de una resina adsorbente sintética hecha de polímero aromático: Diaion HP-20 (un producto de Mitsubishi Chemical Co., Japón) para adsorber las caprazamicinas en el mismo.

A través de dicha columna Diaion HP-20 que contenía las caprazamicinas adsorbidas de esta manera se pasaron 2,25 litros de cada uno de agua desionizada, metanol acuoso al 50%, metanol acuoso al 80%, acetona acuosa al 80% y acetona, en orden. Las caprazamicinas se eluyeron de la columna, principalmente en las fracciones de eluido según eluyesen con acetona acuosa al 80%. Además, las fracciones de eluido según se eluyesen con metanol acuoso al 50% y con el metanol acuoso al 80% también contenían caprazamicinas. Dichas fracciones de eluido según eluyeron con los dos solventes metanólicos acuosos se agruparon y la mezcla se pasó nuevamente por una columna de Diaion HP-20 (750 ml), de manera que las caprazamicinas se adsorbiesen en el adsorbente de dicha columna. A continuación, se llevó a cabo la elución de dicha columna pasando metanol acuoso al 80% (2,25 litros) por la misma. Seguidamente la columna se eluyó con acetona acuosa al 80% (2,25 litros). El eluido resultante según eluyese con acetona acuosa al 80% se agrupó con el primer eluido según eluyese con acetona acuosa al 80% en la columna de la 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 solvente mixto (50 ml) de cloroformo-metanol (1:2), solución a la que se añadió Kieselgur (art. nº 10601, 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 la adsorción de las caprazamicinas en el Kieselgur se situó en el tope de una columna de gel de sílice (diámetro interno de 54 mm y 200 mm de longitud) para someterlo a una 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 litros en cada ocasión).

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

Después, el producto parcialmente purificado que contenía las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G se sometieron a tratamiento para el aislamiento y purificación de los compuestos respectivos unos respecto a otros. De esta manera, se añadió metanol (5 ml) a dicho producto parcialmente purificado indicado anteriormente (625,3 mg) y la solución resultante se dejó en reposo a 5°C bajo condiciones de frío y oscuridad, obteniendo una fracción de precipitado depositado (537,3 mg) como 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 Shiseido, Co.). En dicha 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.), eluyendo la caprazamicina A tras 61 a 68 minutos; la caprazamicina B eluyó tras 52 a 60 minutos; la caprazamicina C eluyó tras 39 a 41 minutos; una mezcla de caprazamicina D y caprazamicina G eluyó tras 30 a 38 minutos; la caprazamicina E eluyó tras 25 a 28 minutos y la caprazamicina F eluyó tras 22 a 25 minutos de revelado. Se recogieron las fracciones activas respectivas, se separaron 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 anteriormente (162,9 mg) se purificó mediante HPLC (CAPCELLPAK C18, Ø20x250 mm, un producto de Shiseido, Co.). En esta HPLC, el revelado se llevó a cabo con el sistema de solvente de acetonitrilo acuoso al 50%-ácido trifluoroacético al 0,025% (a un caudal de 9,0 ml/min.), eluyendo caprazamicina D tras 55 a 69 minutos y eluyendo caprazamicina G tras 48 a 53 minutos de revelado. Se recogieron las fracciones activas respectivas separadamente 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.

5 Además, el producto parcialmente purificado (1,28 g) que contenía las caprazamicinas D1 y G1 obtenidas tal como anteriormente se sometió a los tratamientos de aislamiento y purificación de los compuestos respectivos unos de otros mediante HPLC (Capcellpak C18, Ø20x250 mm, un producto de Shiseido, Co.) en dicha HPLC, el revelado se llevó a cabo con el sistema de solventes de acetonitrilo acuoso al 45%-ácido trifluoroacético al 0,05% (a un caudal de 12,0 ml/min.), eluyendo las caprazamicinas G1 y D1 tras 36 a 49 minutos de revelado. Estas fracciones de eluido se recogieron 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 Shiseido, Co.), en la que el revelado se llevó a cabo con el sistema de solventes de acetonitrilo acuoso al 44%-ácido trifluoroacético al 0,025% (a un caudal de 9,0 ml/min.), en el que la caprazamicina D1 se eluyó tras 46 a 52 minutos y la caprazamicina G1 se eluyó tras 41 a 44 minutos de revelado. Estas fracciones de eluido se recogieron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida, respectivamente, proporcionando de esta manera caprazamicina D1 (54,1 mg) y caprazamicina G1 (57,6 mg).

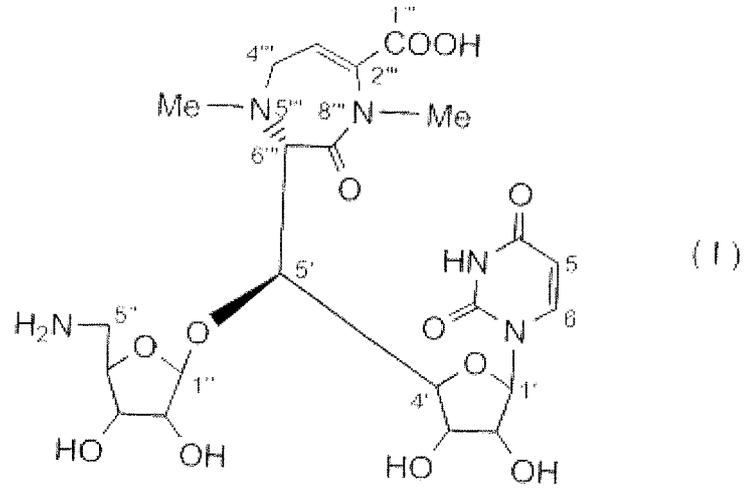
Aplicabilidad industrial

20 Tal como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria, el capraceno y el caprazol se producen mediante hidrólisis de las caprazamicinas. El capraceno y el caprazol son compuestos útiles para la producción de derivados semisintéticos con excelentes actividades antibacterianas. Además, son nuevos compuestos sintéticos que son un derivado capraceno-1"-amida de fórmula (II), un derivado capraceno-1"-éster de fórmula (III). Estos derivados de capraceno y caprazol presentan unas excelentes actividades antibacterianas contra una diversidad de bacterias y resultan útiles como agentes antibacterianos.

25

REIVINDICACIONES

1. Capraceno, que es el compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:



5

en la que Me representa un grupo metilo.