

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 290**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/06** (2006.01)

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**A61P 31/06** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 403/08** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2004** **E 12180107 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017** **EP 2527353**

54 Título: **Derivados de caprazol**

30 Prioridad:

**31.01.2003 JP 2003025323**

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

**24.07.2017**

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

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 626 290 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de caprazol.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, caprazol, que se prepara mediante hidrólisis de caprazamicinas en una disolución acuosa de una base inorgánica. El caprazol es un compuesto representado por la fórmula estereoestructural (IV) mostrada en la presente memoria en adelante, y no presenta actividad antibacteriana, pero resulta útil como compuesto intermedio para las síntesis de una diversidad de derivados de amida o derivados de éster antibacterianos del mismo. También resulta útil como inhibidores enzimáticos con actividad inhibidora frente a la enzima MraY que participa en la biosíntesis de las paredes celulares de las bacterias.

La presente invención incluye asimismo un procedimiento para la preparación de caprazol que comprende una hidrólisis de caprazamicinas. La presente invención se refiere además a una variedad de nuevos derivados de amidas de caprazol o derivados de ésteres de caprazol, todos los cuales tienen actividades antibacterianas frente a diversas bacterias. Se espera que estos derivados de caprazol antibacterianos según la presente invención sean útiles para el tratamiento terapéutico de tuberculosis y el tratamiento de infecciones bacterianas mediante bacterias atípicas resistentes a ácidos, esto es, infección por el Complejo de Mycobacterium Avium (CMA) y otras infecciones bacterianas.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo un derivado de caprazol.

**25 Antecedentes de la técnica**

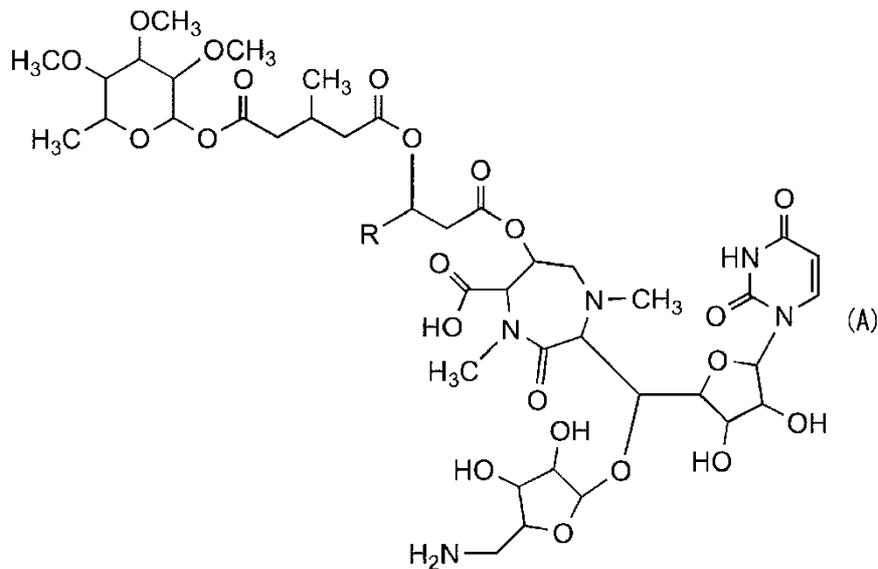
En la quimioterapia de las infecciones bacterianas, particularmente la quimioterapia de las infecciones por bacterias con resistencia a la decoloración por ácidos, ya se han utilizado como agente antibacteriano antibióticos tales como rifampicina, canamicina, estreptomycin, viomicina, capreomicina, cicloserina y similares.

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

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

De esta manera, ya se han propuesto antibióticos, caprazamicinas A, B, C, E y F, que han sido producidos a partir de la cepa MK730-62F2 de Streptomyces sp. (depositada bajo el número de depósito FERM BP-7218 bajo el Tratado de Budapest) y que muestran elevadas actividades antibacterianas contra las bacterias resistentes a la decoloración por ácidos [véase el panfleto de la publicación de patente internacional PCT nº WO 01/12643A1, y la primera publ. de solicitud de patente europea EP 1211259 A1].

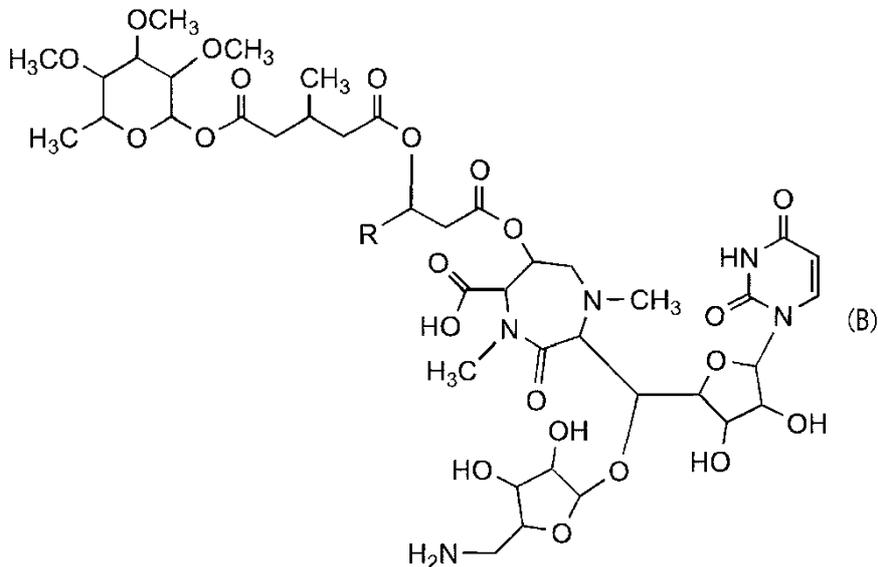
Las caprazamicinas A, B, C, E y F son compuestos representados por la fórmula general (A) a continuación



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

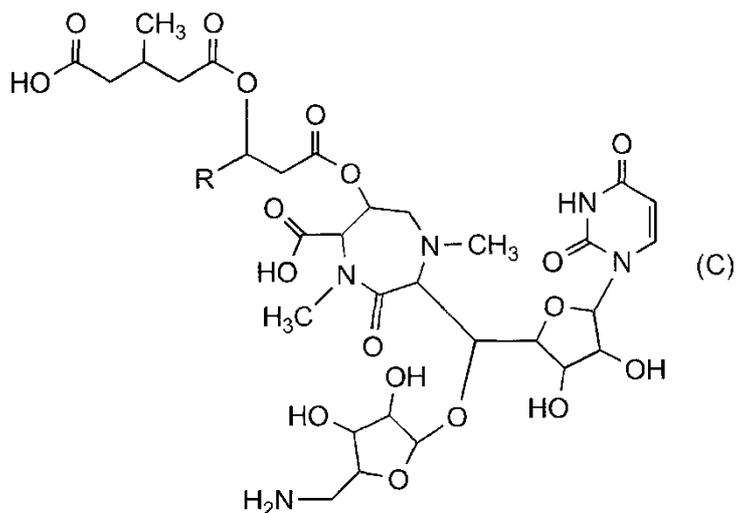
10 Además, también se han proporcionado caprazamicinas D, G, D1 y G1, las cuales son producidas por la cepa MK730-62F2 de *Streptomyces* sp. (FERM BP-7218) (véase la memoria de la solicitud PCT n° PCT/TP02/13386, presentada el 20 de diciembre de 2002).

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



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

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

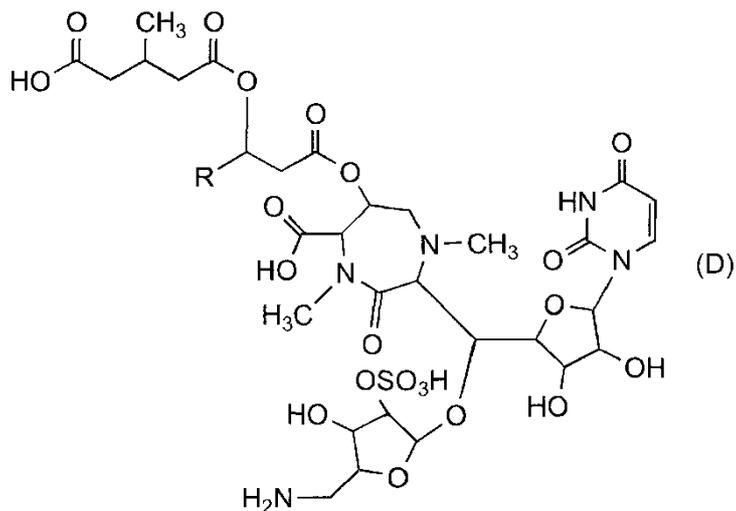


en la que R es el grupo 10-metil-undecilo  $-(CH_2)_9CH(CH_3)_2$  para la caprazamicina D1, y es el grupo 9-metil-undecilo  $-(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH_3$  para la caprazamicina G1.

5 También se conocen las liposidomicinas A, B y C, las cuales son producidas por *Streptomyces glyceosporus* SN-1051M (FERM BP-5800) (véase la solicitud de patente japonesa primera publicación KOKAI Sho-61-282088).

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

10



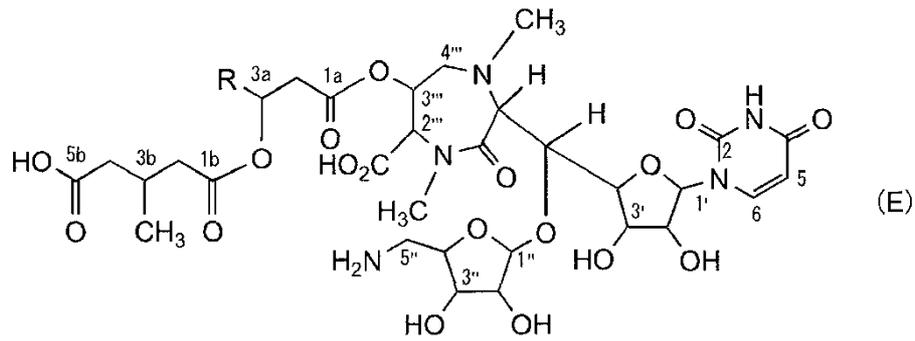
en la que R es el grupo 4,7-tridecadienilo  $-(CH_2)_3-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-CH_3$  para la liposidomicina A, el grupo 9-metil-decilo  $-(CH_2)_8-CH(CH_3)_2$  para la liposidomicina B, y el grupo undecilo  $-(CH_2)_{10}-CH_3$  para la liposidomicina C.

15

Además, se conocen las liposidomicinas G, H, K, L, M, N y Z, y otros homólogos de liposidomicinas (véanse el panfleto de la publicación internacional PCT número WO97/4124, y la primera publicación de solicitud de patente europea EP 1001035 A1).

20

También, ya son conocidas las liposidomicinas X-(III), Y-(III), Z-(III), C-(III), V-(III), A-(III), G-(III), M-(III), K-(III), y N-(III) (véase la primera publicación de solicitud de patente europea EP 1001035 A1), y son compuestos representados por la fórmula general (E) a continuación

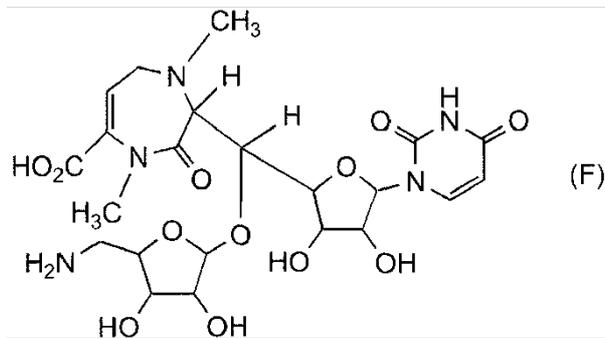


en la que R es un grupo alquilo de cadena larga mostrada en el panfleto del documento WO97/41248, o en la Tabla 1 de la publicación de la solicitud de patente europea EP 1001035 A1.

5

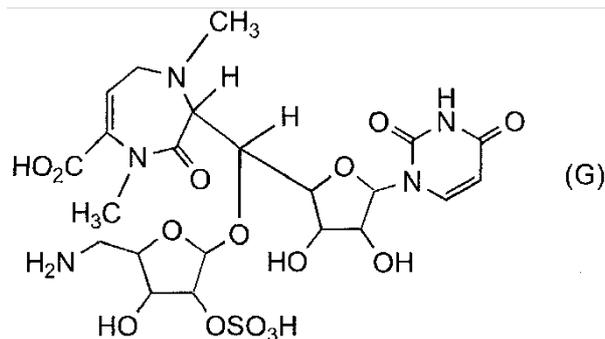
Se ha publicado un informe que se refiere a la investigación para aclarar cuáles son las estructuras químicas de las liposidomicinas A, B y C [véase The Journal of Organic Chemistry, Vol. 57, No. 24, páginas 6392-6403 (1992)]. Este informe describe (véase J.O.C., páginas 6397 a 6399) tres compuestos, a saber, el compuesto 10 (proporcionado como anhídrodesacil-liposidomicina con un peso molecular de 557) de la fórmula estructural (F) plana a continuación,

10



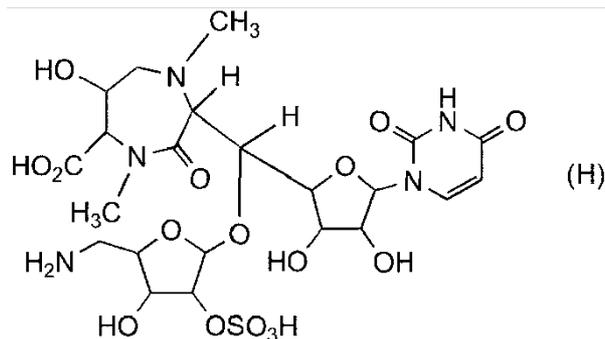
y el Compuesto 11 (proporcionado como anhídrodesacil-liposidomicina con un peso molecular de 637) de la fórmula estructural (G) plana a continuación

15



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

20



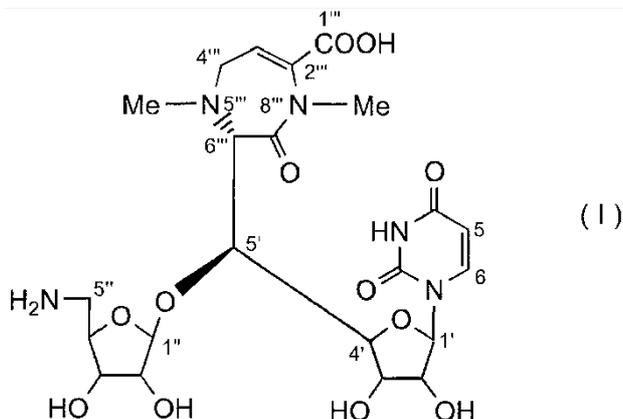
preparándose cada uno de los tres compuestos mediante una hidrólisis alcalina de una mezcla de liposidomicinas B y C en una disolución acuosa diluida de NaOH a 37°C para producir el Compuesto 10 y el Compuesto 11, y mediante una desacilación reductora de una mezcla de liposidomicinas B y C con LiBH<sub>4</sub> para producir el Compuesto 12. El informe muestra además datos de RMN <sup>13</sup>C (Tabla III) y datos de RMN <sup>1</sup>H (Tabla IV) de dichos tres compuestos, aunque las estereoestructuras de dichos tres compuestos hasta ahora siguen siendo desconocidas.

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

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

### Descripción de la invención

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



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

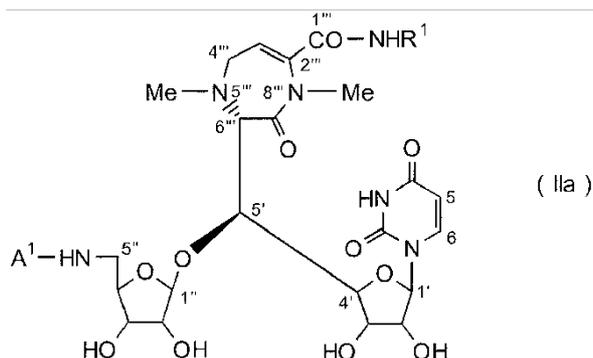
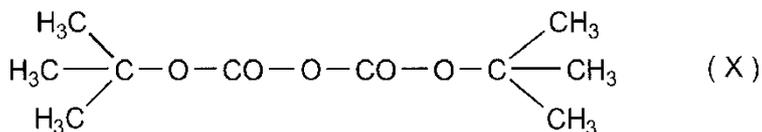
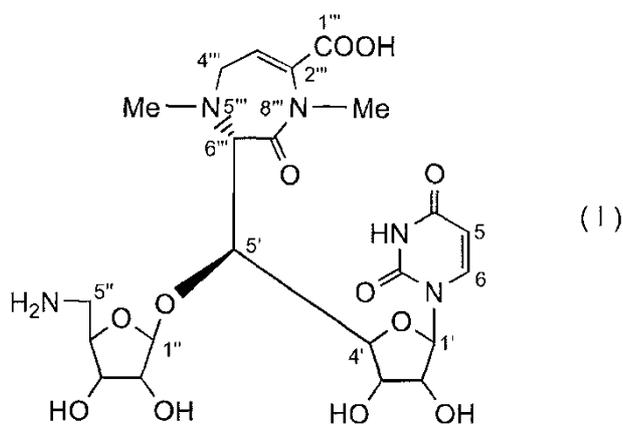
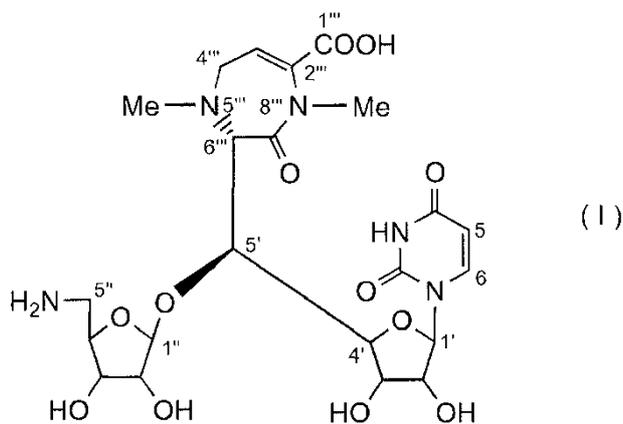
Se han medido las propiedades fisicoquímicas y los datos de RMN del compuesto aislado de esta manera. Además, se ha preparado el derivado 5'-N-terc-butoxicarbonilo a partir de dicho compuesto y después se ha cristalizado. El derivado obtenido en forma de cristales ha sido analizado mediante difracción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

Además, considerando colectivamente las propiedades fisicoquímicas, los datos de RMN <sup>1</sup>H y los datos de RMN <sup>13</sup>C de dicho compuesto, los presentes inventores han decidido que dicho compuesto es una nueva sustancia, y la denominaron caprazeno.

Al comparar los datos de RMN <sup>13</sup>C (Tabla III) y los datos de RMN <sup>1</sup>H (Tabla IV) del Compuesto 10 del que se desconoce todavía la estereoestructura y que se representa mediante la fórmula estructural plana en las páginas 6397-6399 y en la página 6402 de la bibliografía, The Journal of Organic Chemistry, Vol.57, nº 24, a la que ha hecho referencia anteriormente, con los del caprazeno de la fórmula (I) anterior, algunos de los datos para el

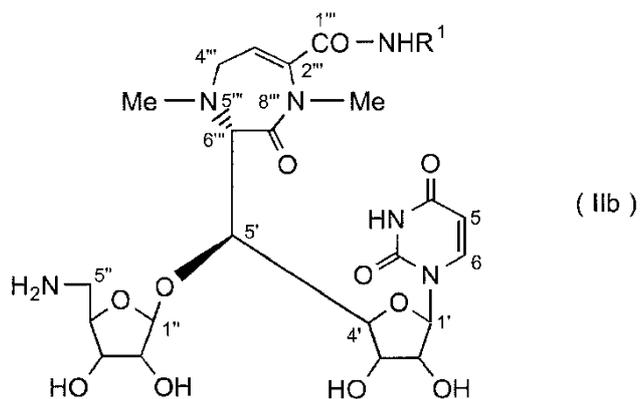
5 Compuesto 10 no son necesariamente consistentes con los datos de RMN <sup>13</sup>C y de RMN <sup>1</sup>H del caprazeno de la fórmula (I). Por este motivo, los presentes inventores han decidido finalmente que el caprazeno obtenido por ellos es un nuevo compuesto que es diferente del Compuesto 10, en alguna parte de la estereoestructura.

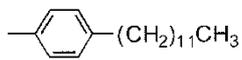
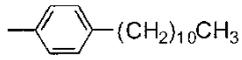
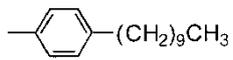
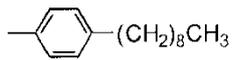
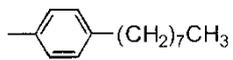
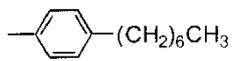
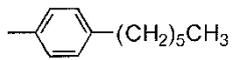
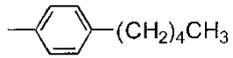
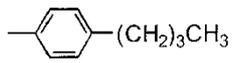
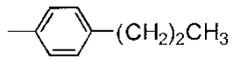
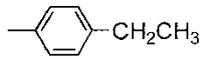
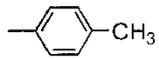
10 Los presentes inventores además han podido sintetizar derivados 5"-amino-prottegidos de caprazeno mediante la introducción en el grupo amino libre de caprazeno de la fórmula (I), anteriormente, de un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo el grupo terc-butoxicarbonilo (habitualmente abreviado Boc), o 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.

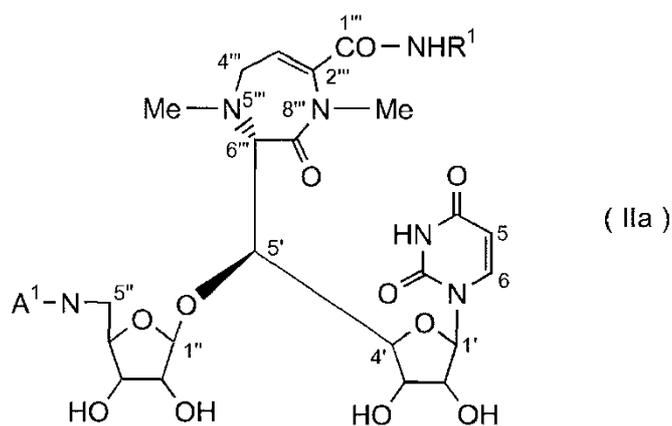
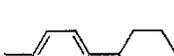
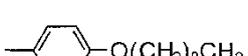
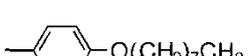
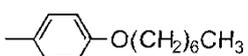
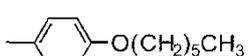
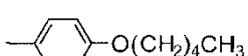
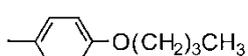
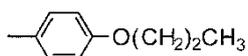
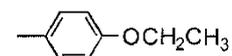
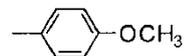
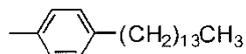
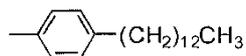




Compuesto II-F	$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +73^\circ$
Compuesto II-G	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +72^\circ$
Compuesto II-H	$-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +72^\circ$
Compuesto II-I	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +68^\circ$
Compuesto II-J	$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +66^\circ$
Compuesto II-K	$-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +67^\circ$
Compuesto II-L	$-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +67^\circ$
Compuesto II-M	$-(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +66^\circ$
Compuesto II-N	$-(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +60^\circ$
Compuesto II-O	$-(\text{CH}_2)_{19}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +60^\circ$
Compuesto II-P	$-(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +60^\circ$
Compuesto II-Q	Grupo ciclododecilo	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +71^\circ$
Compuesto II-R	Grupo oleilo $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (forma cis)	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +64^\circ$



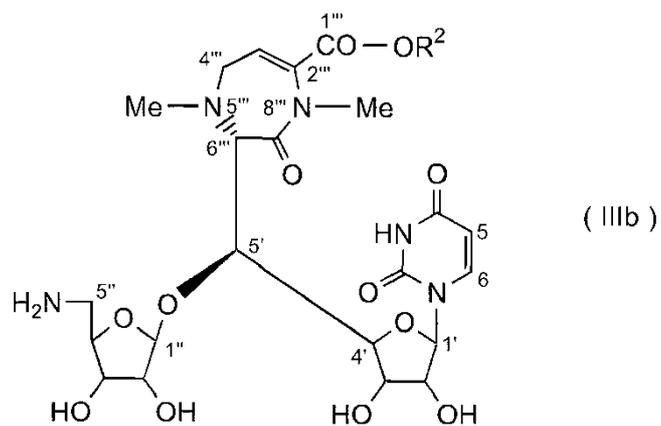
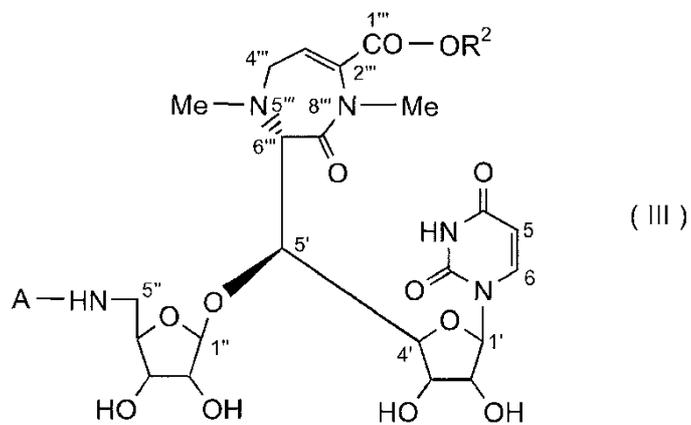
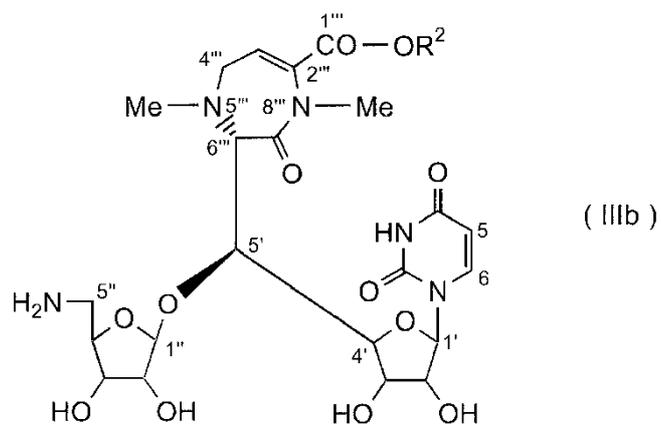
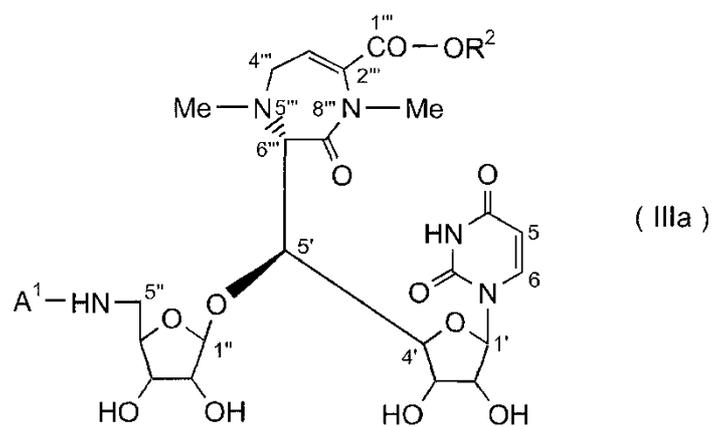




Nombre de código del Compuesto	Grupo R <sup>1</sup> en la fórmula (IIa)	Grupo protector de amino (A <sup>1</sup> ) en la fórmula (IIa)	rotación [α] <sub>D</sub> <sup>19</sup> (c 0,5, en cloroformo)
Compuesto II-G-N-Boc	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	Grupo t-butoxicarbonilo	+105°
Compuesto II-H-N-Boc	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	ditto	+105°
Compuesto II-I-N-Boc	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	ditto	+103°
Compuesto II-J-N-Boc	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>	ditto	+103°

ES 2 626 290 T3

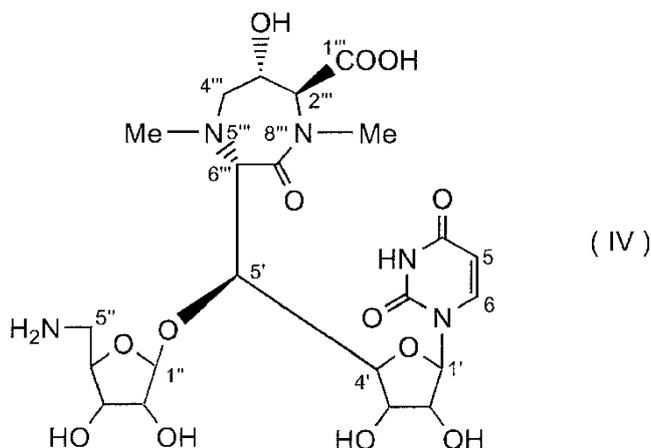
Nombre de código del Compuesto del compuesto de ensayo (ver la Tabla 2, Tabla 3)	Concentración mínima inhibidora del crecimiento (mcg/ml) frente a bacterias		
	Staphylococcus aureus FDA209P	Micrococcus luteus FDA16	Mycobacterium smegmatis ATCC607
Compuesto II-A	>100	3,13	100
Compuesto II-B	25	1,56	25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



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

Nombre de código del Compuesto del compuesto de ensayo (ver la Tabla 5)	Concentración mínima inhibitoria del crecimiento (mcg/ml) frente a bacterias		
	Staphylococcus aureus FDA209P	Micrococcus luteus FDA16	Mycobacterium smegmatis 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

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



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

15 Los presentes inventores observaron que el compuesto de fórmula (IV) aislado de esta manera presentaba la estructura química estérica de fórmula (IV) proporcionada anteriormente midiendo las propiedades fisicoquímicas y los datos de RMN de dicho compuesto de fórmula (IV) y analizando adicionalmente este compuesto mediante difracción de rayos X de polvo.

20 Además, considerando conjuntamente las propiedades fisicoquímicas, los datos de RMN <sup>1</sup>H y los datos de RMN <sup>13</sup>C de dicho compuesto de fórmula (IV), los presentes inventores juzgaron que era un compuesto nuevo y lo denominaron caprazol.

25 Además, se ha realizado una comparación entre el caprazol de fórmula (IV) de esta invención y el Compuesto 11 y el Compuesto 12 mencionados anteriormente, presentando ambos el grupo ácido sulfúrico -SO<sub>3</sub>H y que están definidos por sus fórmulas estructurales planas en la bibliografía anterior "The Journal of Organic Chemistry", Vol. 57, nº 24, p. 6397-6399 y 6402, y todavía se desconocen sus estructuras estéricas. Esto es, mediante la comparación de los datos de RMN <sup>13</sup>C (Tabla III) y los datos de RMN <sup>1</sup>H (Tabla IV) de los Compuestos 11 y 12 con los datos de RMN <sup>13</sup>C y de RMN <sup>1</sup>H (véase la Tabla 8 del Ejemplo 1 proporcionada posteriormente) del caprazol de la presente invención, aparentemente los datos numéricos de los primeros no son necesariamente

30

consistentes en parte con los de los últimos. A partir de dicha comparación, los presentes inventores concluyeron que el caprazol preparado por nosotros es diferente, en alguna parte de su estructura estérica y en la presencia o ausencia del grupo ácido sulfúrico, de los Compuestos 11 y 12, y de esta manera ese caprazol un compuesto nuevo.

5

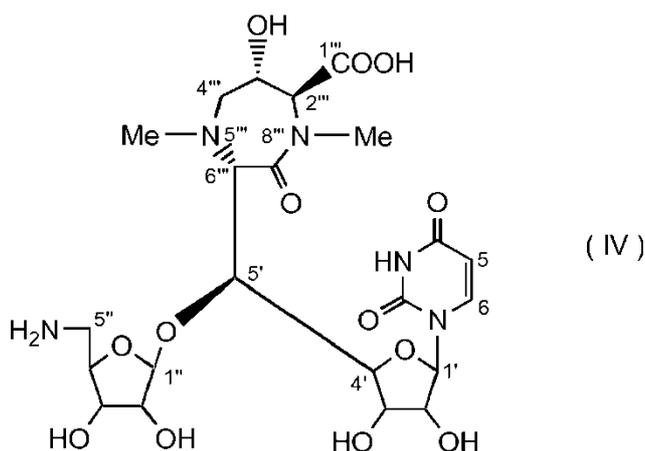
Además, el documento de la técnica anterior, "Symposium on the chemistry of natural products" editado por Ubukata et al, (1987) página 271-278, XP009167972, se refiere a "Liposidomicinas, inhibidores de la síntesis de peptidoglicanos bacterianos", que describe en la página 276, en la Figura 8, un compuesto de caprazol sulfatado 6 en el que uno de los dos grupos hidroxilo es H y el otro es SO<sub>3</sub>H. Según el compuesto de caprazol de la invención, ambos grupos en las posiciones 2'' y 3'' son hidroxilo, en lugar de que uno sea un grupo sulfato.

10

Además, el documento de la técnica anterior, "Journal of the American Chemical Society" editado por Ubukata et al, (1988) vol. 110, páginas 4416-4417, XP001007548, se refiere a "La Estructura de Liposidomicina B, un Inhibidor de la Síntesis de Peptidoglicanos Bacterianos". Y el documento de la técnica anterior, "Journal of Organic Chemistry" editado por Ubukata et al, (1992) vol. 57, páginas 6392-6403, XP001007554, se refiere a "Elucidación Estructural de Liposidomicinas, una Clase de Antibióticos Nucleosídicos Lipídicos Complejos". Estos dos documentos describen un procedimiento para la preparación de derivados de caprazol que comprende someter una mezcla de liposidomicinas B y C a una hidrólisis alcalina. La materia objeto de la presente invención difiere de esos dos documentos por cuanto el material de partida son las caprazamicinas A-G en lugar de liposidomicinas A-C.

20

Según un aspecto de esta invención, por lo tanto, se proporciona caprazol que es el compuesto representado por la fórmula (IV) a continuación

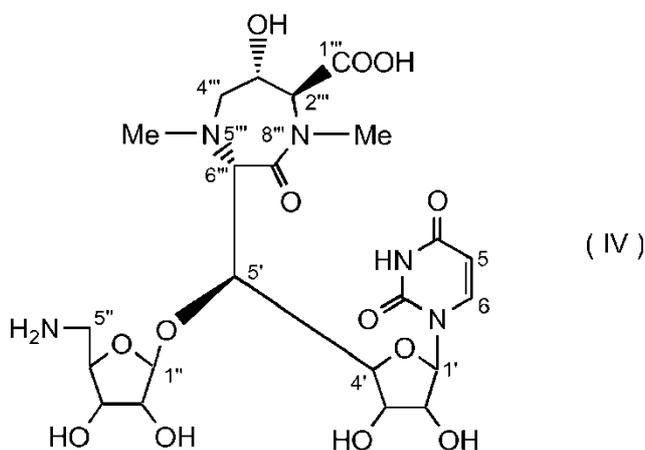


25

en la que Me representa un grupo metilo, y un derivado 5''-N-alcoxicarbonilo y 5''-N-araquiloxicarbonilo del mismo.

30

Además, según otro aspecto de esta invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del caprazol, que es el compuesto representado por la fórmula (IV) a continuación



35

que comprende someter la caprazamicina A, B, C, D, E, F o G, o una mezcla de al menos dos de las caprazamicinas A a G, a una hidrólisis en una disolución acuosa de una base inorgánica a temperatura ambiente

o bajo calentamiento.

En el procedimiento según este aspecto de la presente invención, se prefiere que al menos una de las caprazamicinas A a G se hidrolice en una disolución de amoníaco acuosa que contiene 15-30% en peso de amoníaco (NH<sub>3</sub>) a una temperatura de alrededor de 40°C o menor.

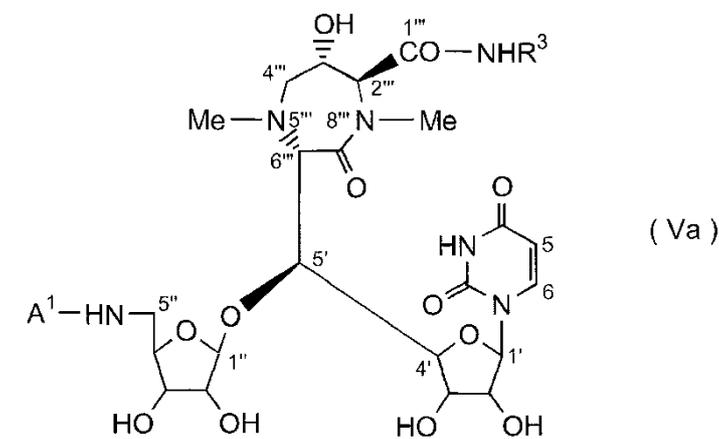
La reacción de hidrólisis alcalina de caprazamicinas usando una disolución diluida acuosa de hidróxido sódico o hidróxido potásico se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, o también se puede llevar a cabo a una temperatura elevada de 40-80°C.

Tras acabar la reacción de hidrólisis alcalina de las caprazamicinas, la disolución de la reacción resultante se trata posteriormente separando de ella por filtración las sustancias insolubles, concentrando el filtrado resultante, lavando con acetona el residuo sólido resultante, y secando el residuo resultante, y de este modo se puede recuperar caprazol de la fórmula (IV) como un sólido incoloro. El caprazol sólido así recuperado se puede disolver en una mezcla de agua-metanol y después se puede cristalizar para producir la sustancia deseada como cristales. Las propiedades fisicoquímicas de caprazol se muestran en el Ejemplo 1 dado en la presente memoria posteriormente.

Se ha procedido adicionalmente con las investigaciones en el contexto de la presente invención. De este modo, se ha descubierto que 5"-N-t-butoxicarbonilcaprazol o 5"-N-benciloxi-carbonilcaprazol se puede producir mediante un procedimiento que comprende las etapas de disolver caprazol en una disolución de dioxano en agua, y hacer reaccionar caprazol en la disolución acuosa resultante con trietilamina y dicarbonato de di-t-butilo o N-(benciloxicarboniloxi)succinimida, de manera que el grupo 5-amino del resto 5-amino-5-desoxi-D-ribosa de caprazol se t-butoxicarbonila o se benciloxicarbonila.

Se ha tenido éxito adicionalmente sintetizando un derivado 5"-N-protegido de caprazol, genéricamente, introduciendo en el grupo amino libre en la posición 5" de caprazol de la fórmula (IV) un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo grupo terc-butoxicarbonilo (abreviado habitualmente como Boc), o un grupo aralquilocarbonilo, por ejemplo grupo benciloxicarbonilo, que se usa convencionalmente como un grupo protector de amino en la química de azúcares.

Un derivado de caprazol-1"-amida 5"-N-protegido, representado por la siguiente fórmula general (Va)



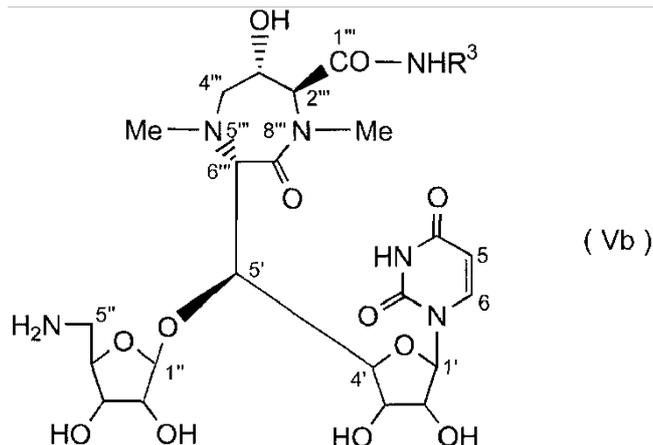
en la que Me representa grupo metilo, R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo de 5-12 átomos de carbono, y A<sup>1</sup> representa el grupo t-butoxicarbonilo (algunas veces abreviado como Boc) o grupo benciloxicarbonilo (algunas veces abreviado como Z), se puede producir llevando a cabo un procedimiento que comprende las etapas de disolver 5"-N-t-butiloxicarbonil- o benciloxicarbonil-caprazol en N,N-dimetilformamida, añadir a la disolución resultante trietilamina y cloruro N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, sucesivamente, y someter la disolución resultante a una reacción con un compuesto amínico de la siguiente fórmula general (XIII)



en la que R<sup>3</sup> tiene el mismo significado como se define en la fórmula (Va) anterior, en presencia del mencionado cloruro fosfínico según se añade, de manera que pueda ocurrir la reacción de amidación deseado entre el grupo 2'''-carboxilo de caprazol y el compuesto amínico de la fórmula (XIII). Se ha descubierto además que la protección del grupo 5"-amino de caprazol de la fórmula (IV) también se puede realizar si el grupo t-

butoxicarbonilo o el grupo benciloxicarbonilo usado anteriormente se sustituye por cualquier otro grupo alcóxicarbonilo o grupo aralquilocarbonilo que se utiliza convencionalmente como grupo protector de amino en la química de azúcares.

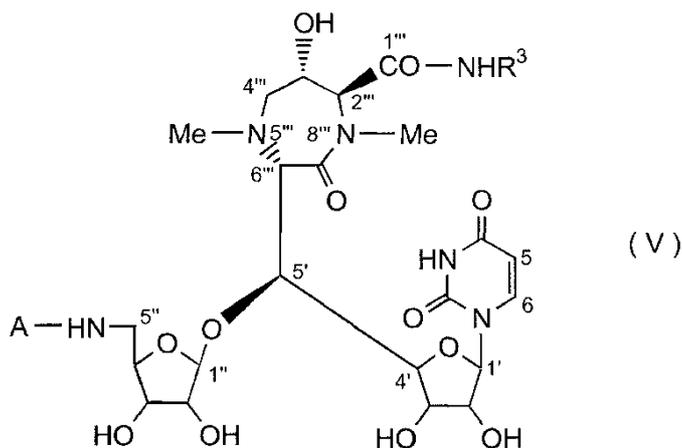
- 5 En los casos en los que el derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida 5<sup>''</sup>-N-protegido de la fórmula (Va) anterior que contenga el grupo Boc como grupo protector de amino, el grupo 5<sup>''</sup>-N-Boc se puede eliminar del derivado de amida de la fórmula (Va) sometiendo al mencionado compuesto a un método para eliminar el grupo protector de amino empleado convencionalmente en la química de azúcares, por ejemplo a una hidrólisis con ácido trifluoroacético en metanol, con lo que se puede producir un derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida representado por la siguiente fórmula general (Vb)



- 15 en la que Me y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados como se definen anteriormente. El derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida de la fórmula general (Vb) así obtenido, si se puede hacer reaccionar con ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, puede dar la sal de adición de ácidos correspondiente del derivado de amida de la fórmula (Vb), que es soluble en agua.

- 20 Además, se ha descubierto que el derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida de la fórmula general (Vb) anterior y su derivado 5<sup>''</sup>-N-Boc- o 5<sup>''</sup>-N-Z-protegido, a saber, el derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida 5<sup>''</sup>-N-protegido de la fórmula general (Va), tiene actividades antibacterianas frente a una variedad de bacterias, incluyendo el bacilo de la tuberculosis.

- 25 Por lo tanto, en la presente descripción se describe un derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida y sus derivados 5<sup>''</sup>-N-alcóxicarbonílicos o aralquilocarbonílicos que se representan mediante la siguiente fórmula general (V)



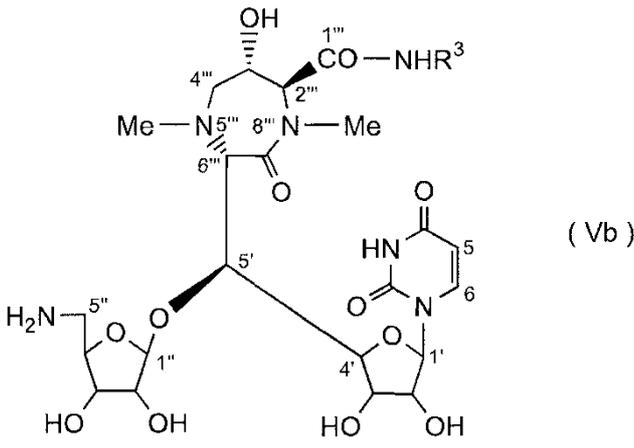
- 30 en la que Me es un grupo metilo, R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, un grupo alquenoilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo de 5-12 átomos de carbono, y A es un átomo de hidrógeno o un grupo alcóxicarbonilo, particularmente un grupo terc-butoxicarbonilo, o un grupo aralquilocarbonilo, particularmente un grupo benciloxicarbonilo, como el grupo protector de amino, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 En el derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida 5<sup>''</sup>-N-no protegido o protegido de la fórmula general (V), un grupo alquilo,

grupo alqueno y grupo cicloalquilo para R<sup>3</sup> puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, un grupo alqueno de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo de 5-12 átomos de carbono.

5 Los ejemplos concretos de un derivado de caprazol-1'''-amida de la siguiente fórmula (Vb) que se incluyen en el derivado de caprazol-1'''-amida 5''-N-no protegido o protegido de la fórmula general (V) se muestran en la siguiente Tabla 1, junto con sus nombres de código de compuesto y los datos de rotación específica.

10 Tabla 1



Nombre de código del Compuesto	Grupo R <sup>3</sup> en la fórmula (Vb)	Rotación específica [α] <sub>D</sub> <sup>19</sup> (c 0,5, en metanol)
Compuesto V-A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	+15°
Compuesto V-B	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	+15°
Compuesto V-C	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	+15°
Compuesto V-D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	+15°
Compuesto V-E	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	+12°
Compuesto V-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	+12°
Compuesto V-G	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	+12°
Compuesto V-Q	Grupo ciclododecilo	+35°
Compuesto V-R	Grupo oleilo -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> (forma cis)	+14°

**Ejemplo 1 de Ensayo**

15 Las concentraciones inhibitoras del crecimiento mínimas (mcg/ml) de algunos de los derivados de caprazol-1'''-amida de la fórmula (V) frente a una variedad de microorganismos se midieron en un medio de agar mediante un método de dilución en serie según el método estándar como se proporciona por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 2.

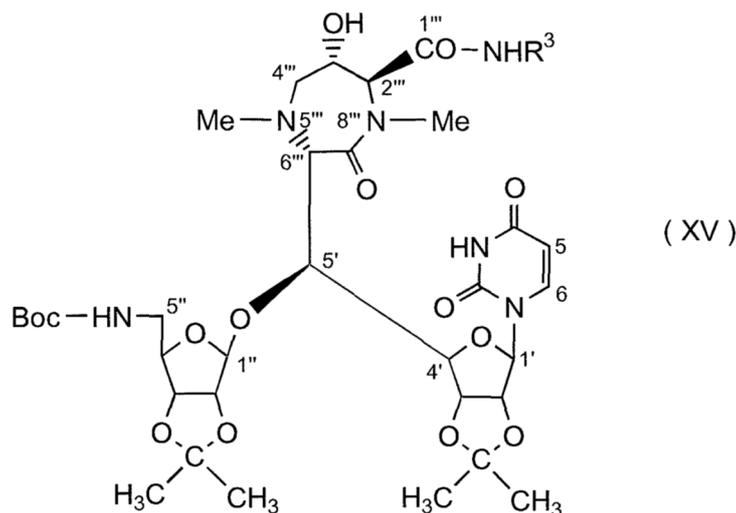
20 Tabla 2

Nombre de código del Compuesto del compuesto de ensayo (véase la Tabla 7)	Concentración mínima inhibitora del crecimiento (mcg/ml) frente a bacterias		
	Staphylococcus aureus FDA209P	Micrococcus luteus FDA16	Mycobacterium smegmatis ATCC607
Compuesto V-A	50	50	12,5
Compuesto V-B			
Compuesto V-C	25	25	6,25
Compuesto V-D			
Compuesto V-E	25	25	6,25
Compuesto V-F	12,5	25	6,25
Compuesto V-G	12,5	25	6,25
Compuesto V-Q			
Compuesto V-R	12,5	25	6,25

A continuación se explica el procedimiento para la preparación de un derivado de caprazol-1'''-amida de la fórmula (V).



(véase el Ejemplo 5(a) dado en la presente memoria en adelante). También se ha descubierto que cuando el derivado de caprazol N,O-protegido de la fórmula (XIV) se disuelve en N,N-dimetilformamida, y a la disolución resultante se añaden, por orden, trietilamina y un compuesto amínico de la fórmula (XIII) anterior, y cuando la reacción de amidación subsiguiente se realiza a temperatura ambiente de la misma manera que aquella en la preparación del derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida de la fórmula general (V), se puede producir el derivado de 5<sup>''</sup>-N-t-butoxicarbonil-2',3';2'',3''-di-O-isopropiliden-caprazol-1<sup>'''</sup>-amida que se representa mediante la siguiente fórmula general (XV)

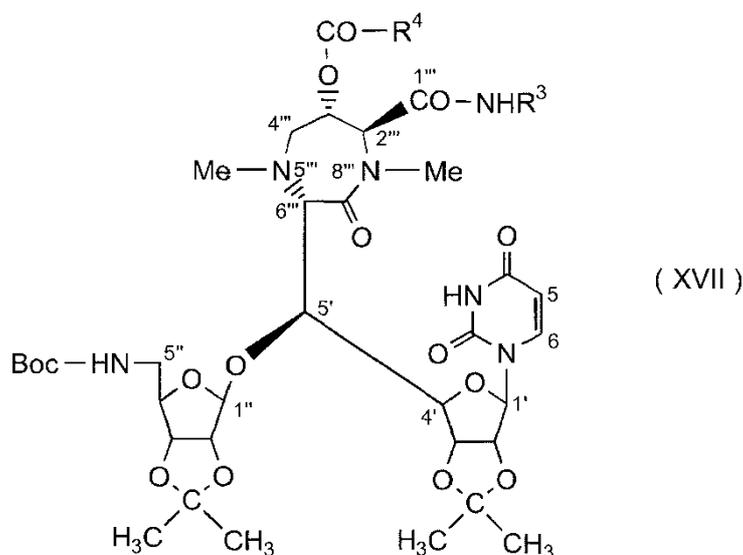


10 en la que R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo de 5-12 átomos de carbono (ver el Ejemplo 5(b) proporcionado en la presente memoria en adelante).  
 15 La disolución de la reacción de amidación resultante que contiene el derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida N,O-protegido de la fórmula (XV) se concentra hasta sequedad, y el residuo obtenido se extrae con cloroformo, y después el extracto de cloroformo se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad. El residuo sólido resultante se disuelve en cloroformo, y la disolución resultante se purifica sometiéndola a una cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el revelado con un disolvente mixto de cloroformo-metanol (50:1). Las fracciones del eluato que contienen el producto deseado procedente de la columna con el gel de sílice se recogen y se concentran, y de este modo se puede recuperar el derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida N,O-protegido de la fórmula (XV).

20 A continuación, el derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida N,O-protegido de la fórmula (XV) se disuelve en diclorometano, y a la disolución resultante se añaden 4-dimetilaminopiridina y un cloruro de ácido de la siguiente fórmula (XVI)



30 en la que R<sup>4</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquinilo de 5-21 átomos de carbono, y la reacción pretendida se realiza con enfriamiento con hielo. De este modo, el grupo 3<sup>'''</sup>-hidroxilo del derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-amida N,O-protegido de la fórmula (XV) se acila con el cloruro de ácido de la fórmula (XVI), con lo que se puede producir un derivado de 5<sup>''</sup>-N-t-butoxicarbonil-2',3';2'',3''-di-O-isopropiliden-caprazol-1<sup>'''</sup>-amida-3<sup>'''</sup>-éster representado por la siguiente fórmula general (XVII)



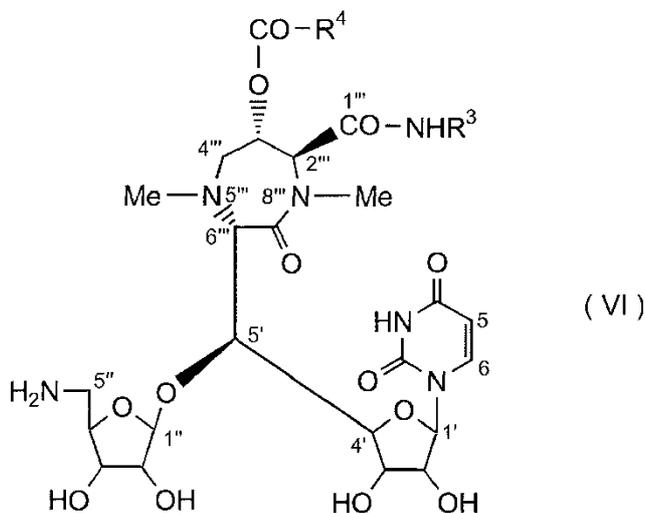
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los mismos significados como se definen anteriormente.

- 5 A la disolución de la reacción de acilación resultante que contiene el derivado de caprazol-1'''-amida-3'''-éster N,O-protegido de la fórmula (XVII) se le añade una pequeña cantidad de metanol para descomponer el reactivo residual. Después, la disolución de la reacción se diluye con cloroformo, y la disolución resultante se lava con hidrogenosulfato potásico acuoso y agua, y después la disolución así lavada se seca y se concentra hasta sequedad. El residuo resultante se disuelve en cloroformo, y la disolución resultante se purifica sometiéndola a una cromatografía en columna sobre gel de sílice [en primer lugar, lavando con cloroformo, seguido del revelado con cloroformo-metanol (150:1)]. De este modo se puede recuperar el derivado de la fórmula (XVII) concentrando las fracciones del eluato que contienen el derivado de la fórmula (XVII).

15 Después, la eliminación del grupo 5''-t-butoxicarbonyl y de los dos grupos isopropilideno (=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) se puede efectuar tratando el derivado de la fórmula (XVII) con ácido trifluoroacético en metanol, para proporcionar así el derivado de caprazol-1'''-amida-3'''-éster de la fórmula general (VI) proporcionada a continuación. La disolución de la reacción resultante procedente del tratamiento con ácido trifluoroacético para la desprotección de los grupos protectores se concentra entonces hasta sequedad, y el residuo se lava con éter dietílico, con lo que se puede recuperar la sal de adición de ácido trifluoroacético del derivado de caprazol-1'''-amida-3'''-éster de la fórmula (VI). Se ha descubierto que el derivado de caprazol-1'''-amida-3'''-éster de la fórmula (VI) también posee actividades antibacterianas frente a bacterias.

20 Por lo tanto, en la presente descripción es un derivado de caprazol-1'''-amida-3'''-éster representado por la fórmula general (VI)

25



en la que Me es un grupo metilo, R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de

carbono, o un grupo cicloalquilo de 5-12 átomos de carbono, R<sup>4</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquinilo de 5-21 átomos de carbono, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la siguiente Tabla 3 se muestran algunos ejemplos típicos de un derivado de caprazol-1'''-amida-3'''-éster de la fórmula general (VI), junto con los nombres de código de compuesto y sus datos de rotación específica.

Tabla 3

Nombre de código del Compuesto	Grupo R <sup>3</sup> en la fórmula (VI)	Grupo R <sup>4</sup> en la fórmula (VI)	Rotación específica [α] <sub>D</sub> <sup>21</sup> (c 0,5, en metanol)
Compuesto VI-A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	+6°
Compuesto VI-B	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	
Compuesto VI-C	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	+6°
Compuesto VI-D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	
Compuesto VI-E	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	+5°
Compuesto VI-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	+6°
Compuesto VI-G	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>	+6°
Compuesto VI-Q	Grupo ciclododecilo	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>	+24°
Compuesto VI-R	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> (forma cis)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>	+5°

**Ejemplo 2 de Ensayo**

Las concentraciones inhibitoras del crecimiento mínimas (mcg/ml) de algunos de los derivados de caprazol-1'''-amida-3'''-éster de la fórmula (VI) frente a una variedad de microorganismos se midieron en un medio de agar mediante un método de dilución en serie según el método estándar como se proporciona por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 4.

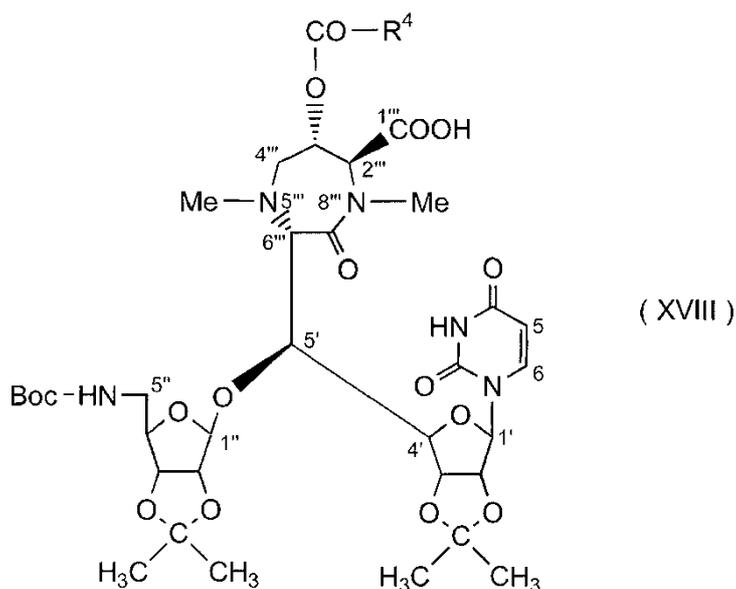
Tabla 4

Nombre de código del Compuesto del compuesto de ensayo (ver la Tabla 3)	Concentración mínima inhibitora del crecimiento (mcg/ml) frente a bacterias		
	Staphylococcus aureus FDA209P	Micrococcus luteus FDA16	Mycobacterium smegmatis ATCC607
Compuesto VI-A	25	25	12,5
Compuesto VI-B			
Compuesto VI-C	12,5	6,25	6,25
Compuesto VI-D			
Compuesto VI-E	12,5	6,25	6,25
Compuesto VI-F	12,5	3,13	6,25
Compuesto VI-G	25	3,13	6,25
Compuesto VI-Q	12,5	3,13	6,25
Compuesto VI-R	25	3,13	6,25

Se ha realizado adicionalmente una investigación diferente. De este modo, el 5''-N-t-butoxicarbonil-2',3';2'',3''-di-O-isopropiliden-caprazol de la fórmula (XIV) preparado como antes se disuelve en diclorometano, y a la disolución resultante se añaden 4-dimetilaminopiridina y un cloruro de ácido de la siguiente fórmula (XVI)



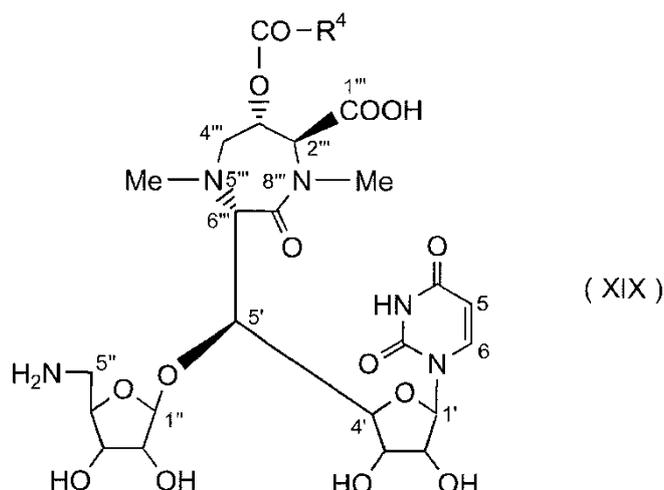
en la que  $\text{R}^4$  es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquinilo de 5-21 átomos de carbono, y la reacción pretendida se efectúa con enfriamiento de hielo. Así, el grupo 3''-hidroxilo del caprazol N,O-protegido de la fórmula (XIV) se acila con el cloruro de ácido de la fórmula (XVI), y de este modo se puede producir un derivado de 5''-N-t-butoxicarbonil-2',3';2'',3''-di-O-isopropiliden-caprazol-3''-éster representado por la siguiente fórmula general (XVIII)



en la que  $\text{R}^4$  tiene el mismo significado como se define anteriormente.

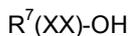
A la disolución de la reacción de acilación resultante que contiene el derivado de caprazol-3''-éster N,O-protegido de la fórmula (XVIII) se le añade una pequeña cantidad de metanol para descomponer el reactivo residual. Después, la disolución resultante se diluye con cloroformo, y la disolución resultante se lava con una disolución acuosa de hidrogenosulfato potásico y agua, por orden, y la disolución así lavada se seca y se concentra hasta sequedad. De este modo, se puede recuperar el derivado de 3''-éster N,O-protegido de la fórmula (XVIII) como un sólido.

A continuación, el derivado de 3''-éster N,O-protegido de la fórmula (XVIII) se trata con ácido trifluoroacético en metanol, para eliminar de ese modo el grupo 5''-t-butoxicarbonilo (Boc) y los dos grupos isopropilideno, y de este modo se puede producir un derivado de caprazol-3''-éster representado por la siguiente fórmula general (XIX)

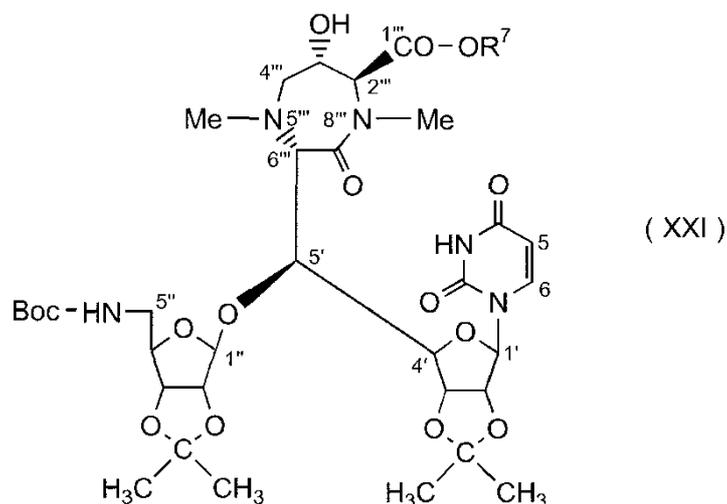


en la que  $R^4$  tiene el mismo significado como se define anteriormente. La disolución de la reacción resultante que contiene el derivado de caprazol-3'''-éster de la fórmula (XIX) procedente del tratamiento desprotector con ácido trifluoroacético se concentra hasta sequedad, y el residuo resultante se lava con éter dietílico, y de este modo se puede recuperar una sal de adición de ácido trifluoroacético de un derivado de caprazol-3'''-éster de la fórmula (XIX). Se ha encontrado también que el derivado de caprazol-3'''-éster de la fórmula (XIX) tiene actividades antibacterianas frente a bacterias.

En otro estudio, el caprazol N,O-protegido de la fórmula (XIV) anterior se disuelve en N,N-dimetilformamida, y a la disolución resultante se añaden sucesivamente trietilamina y cloruro de N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, y se añade adicionalmente como agente esterificante un alcohol de la siguiente fórmula (XX)



en la que  $R^7$  es un grupo alquilo de 1-21 átomos de carbono, y la reacción pretendida se realiza a temperatura ambiente. De este modo, el grupo 2'''-carboxilo del caprazol N,O-protegido de la fórmula (XIV) se puede esterificar para producir un derivado de 5''-N-t-butoxicarbonil-2',3';2'',3''-di-O-isopropiliden-caprazol-1'''-éster representado por la siguiente fórmula general (XXI)

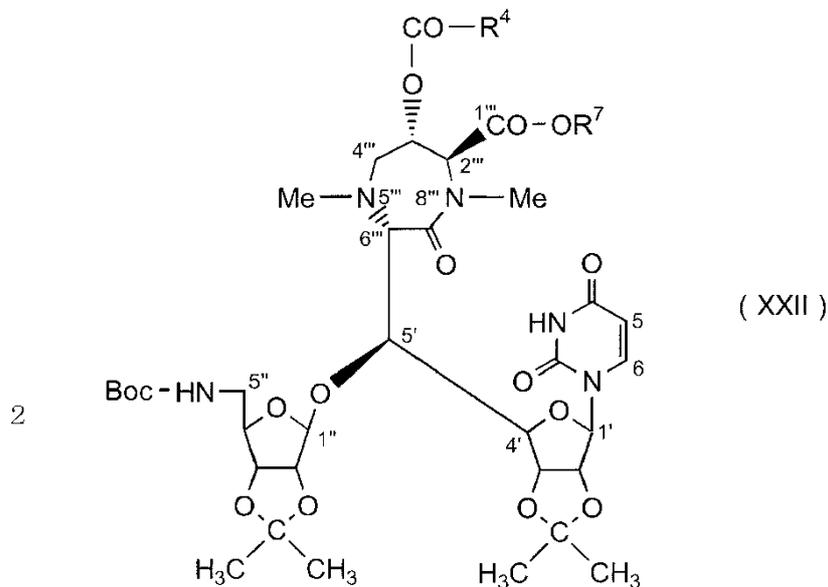


La disolución de la reacción esterificante resultante se concentra hasta sequedad, y el residuo resultante se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad, y el residuo resultante se disuelve en cloroformo. La disolución de cloroformo se purifica sometiéndola a una cromatografía en columna sobre gel de sílice con revelado con cloroformo-metanol (50:1). Las fracciones del eluato deseadas se recogen y se concentran hasta sequedad, y de este modo se puede recuperar el derivado de caprazol-1'''-éster N,O-protegido deseado de la fórmula (XXI).

El derivado de caprazol-1'''-éster N,O-protegido de la fórmula (XXI) se disuelve entonces en diclorometano, y a la disolución resultante se añaden 4-dimetilaminopiridina y un cloruro de ácido de la siguiente fórmula (XVI)

Cl-CO-R<sup>4</sup> (XVI)

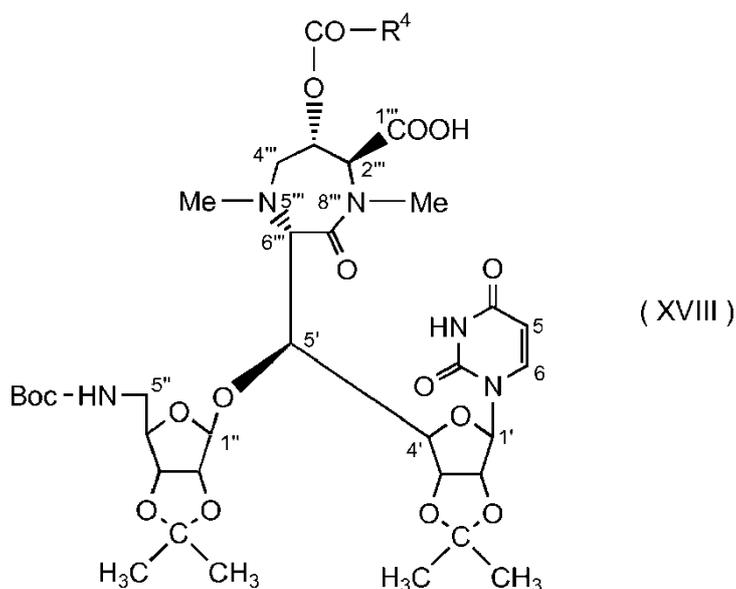
5 en la que R<sup>4</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alqueno de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquino de 5-21 átomos de carbono. La reacción pretendida se efectúa con enfriamiento con hielo. De este modo, el grupo 3''-hidroxilo del derivado de caprazol-1''-éster N,O-protegido de la fórmula (XXI) se puede acilar con el cloruro de ácido para producir el derivado de 5''-N-t-butoxicarbonil-2',3';2'',3''-di-O-isopropilideno-caprazol-1''-éster-3''-éster representado por la siguiente fórmula general (XXII)



en la que R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> tienen los mismos significados como se definen anteriormente.

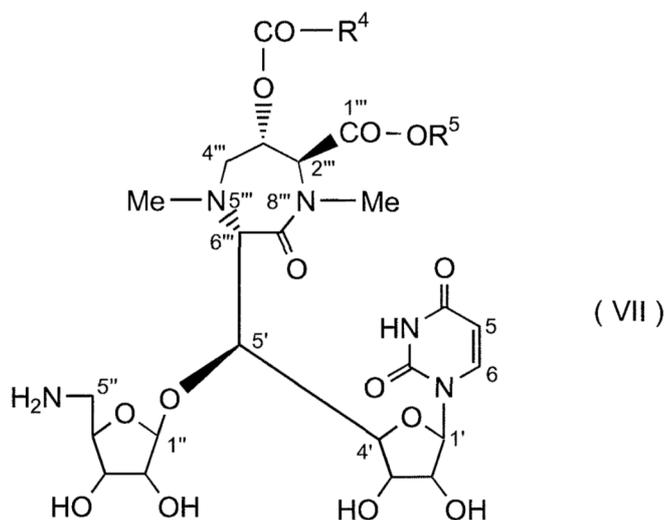
15 A la disolución de la reacción de acilación resultante que contiene el derivado de caprazol-1''-éster-3''-éster N,O-protegido de fórmula (XXII) se le añade una pequeña cantidad de metanol para descomponer el reactivo residual. Después, la disolución se diluye con cloroformo, y la disolución diluida resultante se lava con una disolución acuosa de hidrogenosulfato potásico y agua, y la disolución así lavada se seca y se concentra hasta sequedad. El residuo resultante se disuelve en cloroformo, y la disolución resultante se purifica sometiéndola a una  
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice de la misma manera como antes. Se puede recuperar un derivado de 1''-éster-3''-éster de la fórmula (XXII) concentrando las fracciones del eluato que contienen el derivado de 1''-éster-3''-éster de la fórmula (XXII).

25 A continuación, con el fin de desproteger derivado de 1''-éster-3''-éster de la fórmula (XXII), el tratamiento de este derivado con ácido trifluoroacético se lleva a cabo en metanol de la misma manera como aquel mencionado anteriormente. De este modo, el grupo 5''-t-butoxicarbonilo y los dos grupos isopropilideno se pueden eliminar para producir un derivado de caprazol-1''-éster-3''-éster de la siguiente fórmula general (XXIII)



en la que  $R^4$  y  $R^7$  tienen los mismos significados como se define anteriormente. La disolución de la reacción resultante procedente del tratamiento de desprotección con ácido trifluoroacético se concentra hasta sequedad, y el residuo resultante se lava con éter dietílico, y de este modo se puede recuperar una sal de adición de ácido trifluoroacético del derivado de caprazol-1'''-éster-3'''-éster de la fórmula (XXIII). Se ha encontrado también que el derivado de caprazol-1'''-éster-3'''-éster de la fórmula (XXIII), así como el derivado de caprazol-3'''-éster de la fórmula (XIX), tienen actividades antibacterianas frente a bacterias.

Por lo tanto, en la presente descripción se describe un derivado de caprazol-3'''-éster o un derivado de caprazol-1'''-éster alquílico-3'''-éster que se representa mediante la siguiente fórmula general (VII)



en la que Me es un grupo metilo,  $R^4$  es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 5-21 átomos de carbono, o un grupo alquinilo de 5-21 átomos de carbono, y  $R^5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1-21 átomos de carbono, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la siguiente Tabla 5 se muestran algunos ejemplos concretos de un derivado de caprazol-3'''-éster o un derivado de caprazol-1'''-éster-3'''-éster de la fórmula general (VII), junto con sus nombres de código de compuesto y los datos de rotación específica.

Tabla 5

25

( VII )

Nombre de código del Compuesto	Grupo R <sup>4</sup> en la fórmula (VII)	Grupo R <sup>5</sup> en la fórmula (VII)	Rotación específica [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
Compuesto VII-A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-H	+16° (c 0,5, en DMSO)
Compuesto VII-B	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	-H	+16° (c 0,5, en DMSO)
Compuesto VII-C	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	-H	+16° (c 0,5, en DMSO)
Compuesto VII-D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	-H	+17° (c 0,5, en DMSO)
Compuesto VII-E	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	-H	+17° (c 0,5, en DMSO)
Compuesto VII-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	-H	+17° (c 0,5, en DMSO)
Compuesto VII-G	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	+6° (c 1, en metanol)
Compuesto VII-Q	Grupo ciclododecilo	-H	
Compuesto VII-R	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> (forma cis)	-H	+14° (c 0,5, en DMSO)

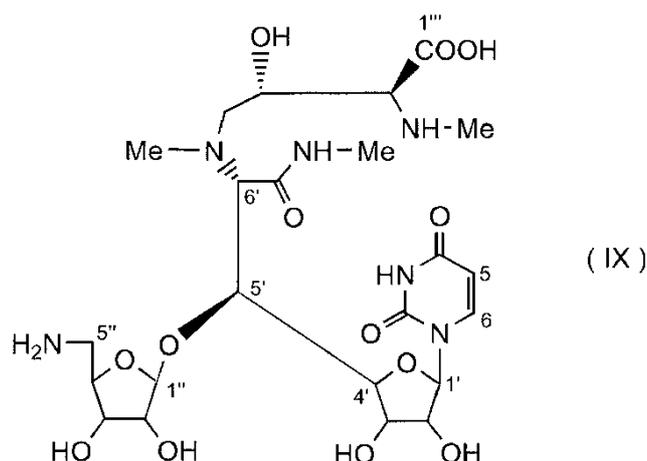
### Ejemplo 3 de Ensayo

- 5 Se midieron las concentraciones inhibitoras del crecimiento mínimas (mcg/ml) de algunos de los derivados de caprazol-3''-éster o derivados de caprazol-1''-éster-3''-éster de la fórmula (VII) frente a una variedad de microorganismos en un medio de agar mediante un método de dilución en serie según el método estándar como se proporciona por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 6.

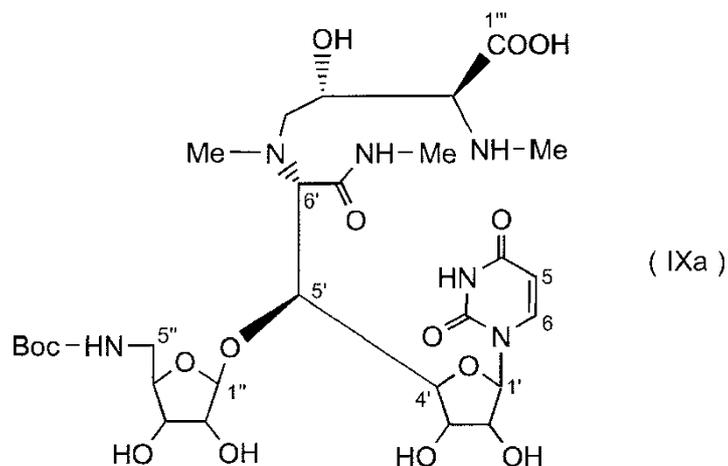
### 10 Tabla 6

Nombre de código del Compuesto del compuesto de ensayo (ver la Tabla 5)	Concentración mínima inhibitora del crecimiento (mcg/ml) frente a bacterias		
	Staphylococcus aureus FDA209P	Micrococcus luteus FDA16	Mycobacterium smegmatis ATCC607
Compuesto VII-A	25	>50	1,56
Compuesto VII-B	12,5	>50	1,56
Compuesto VII-C	12,5	>50	0,78
Compuesto VII-D	3,13	3,13	0,78
Compuesto VII-E	1,56	1,56	0,39
Compuesto VII-F	0,78	3,13	0,78
Compuesto VII-G	>100	>100	50
Compuesto VII-Q			
Compuesto VII-R	1,56	3,13	6,25

- 15 Se ha procedido adicionalmente con una investigación diferente. De este modo, se trata caprazol con metilamina en una disolución acuosa de caprazol de la fórmula (IV) a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado. Se ha descubierto que mediante esta reacción de tratamiento, el resto anular diazepinónico de caprazol se puede abrir para producir un derivado de uridina de la siguiente fórmula (IX)



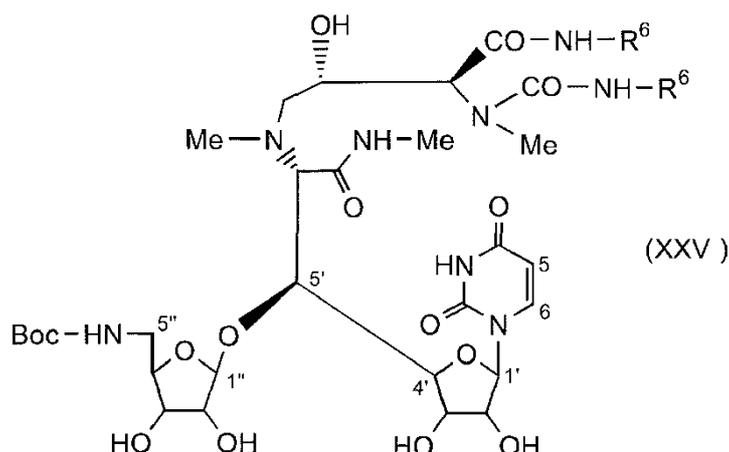
- 5 La disolución de la reacción resultante de la reacción de caprazol con metilamina se concentra a presión reducida y se seca, y el residuo resultante se lava con un disolvente mixto de cloroformo-éter dietílico y se seca. El sólido así obtenido se disuelve en agua. La disolución acuosa resultante se purifica someténdola a una cromatografía a través de una columna empaquetada con Amberlite CG-50 (forma  $\text{NH}_4^+$ ), con el revelado con agua. Las fracciones del eluato que contienen el compuesto deseado se recogen, se concentran a presión reducida, y se secan, para dar el derivado de uridina de la fórmula (IX) en un estado puro.
- 10 Además, cuando 5''-N-t-butoxicarbonil-caprazol, como se menciona anteriormente, se trata en una disolución acuosa del mismo con metilamina a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado, se ha descubierto que se puede producir en su disolución acuosa como un producto 5''-N-t-butoxicarbonilado del producto del derivado de uridina de la fórmula (IX), el compuesto de la siguiente fórmula (IXa)



- 15 Dicha disolución de la reacción se concentra a presión reducida y se seca, para recuperar el compuesto de la fórmula (IXa).
- 20 El compuesto de la fórmula (IXa) se disuelve entonces en N,N-dimetilformamida, y a la disolución resultante se añade una cantidad en exceso de alquilisocianato de la siguiente fórmula general (XXIV)

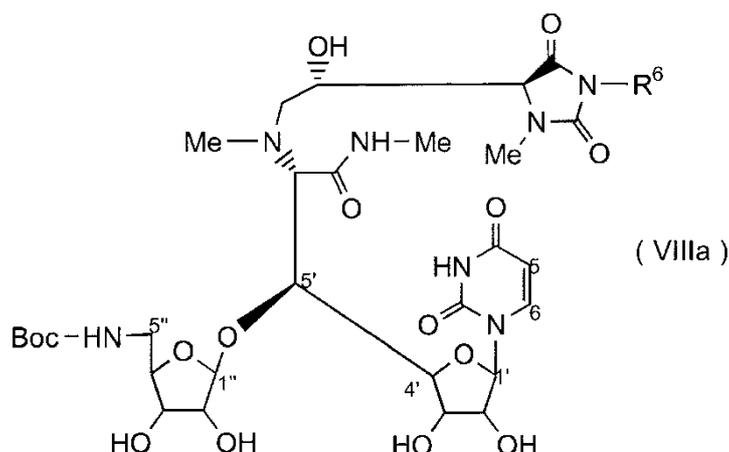


- 25 en la que  $\text{R}^6$  es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena sustancialmente lineal de 1-21 átomos de carbono. La reacción pretendida se efectúa entonces a temperatura ambiente. Se pensó que mediante esta reacción se produjo un compuesto que se ha de suponer que tiene la estructura de la siguiente fórmula general (XXV)



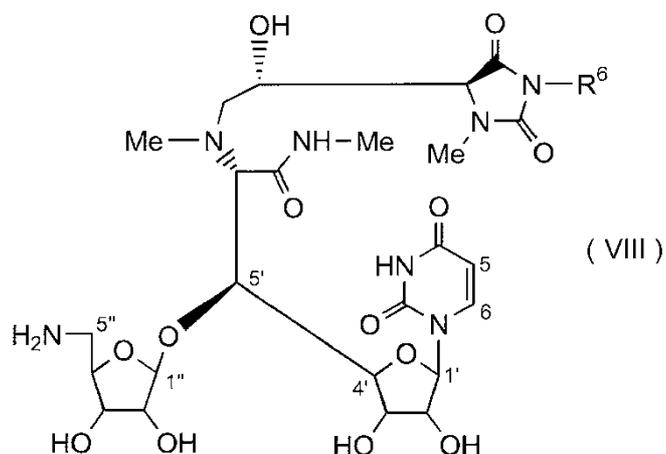
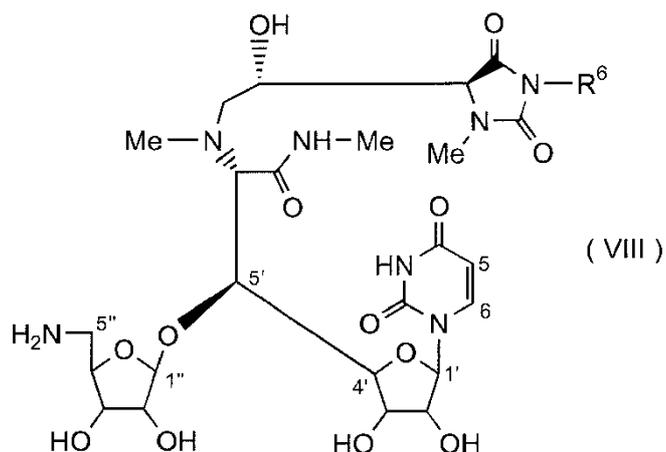
en la que  $R^6$  es el mismo grupo alquilo como se señala anteriormente.

- 5 Después de que se efectuó la reacción entre el compuesto de la fórmula (IX) y un alquilsocianato de la fórmula (XXIV) a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado, se depositó un precipitado procedente de la disolución de la reacción resultante. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. La disolución concentrada resultante se extrajo con cloroformo, y el extracto de cloroformo se lavó con una disolución saturada acuosa de sulfato sódico, se secó, y se concentró adicionalmente y se secó a presión reducida. El residuo sólido resultante se lavó con hexano y se secó, para obtener un sólido incoloro. El sólido incoloro así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (revelando con cloroformo-agua-metanol = 9:1:0,1), y después se analizó químicamente. Se reconoció que el sólido es un derivado de imidazolidinona que es un producto derivado del compuesto de la fórmula estimada (XXV) mediante una ciclación parcial del mismo, y que se representa mediante la siguiente fórmula general (VIIIa)
- 10
- 15



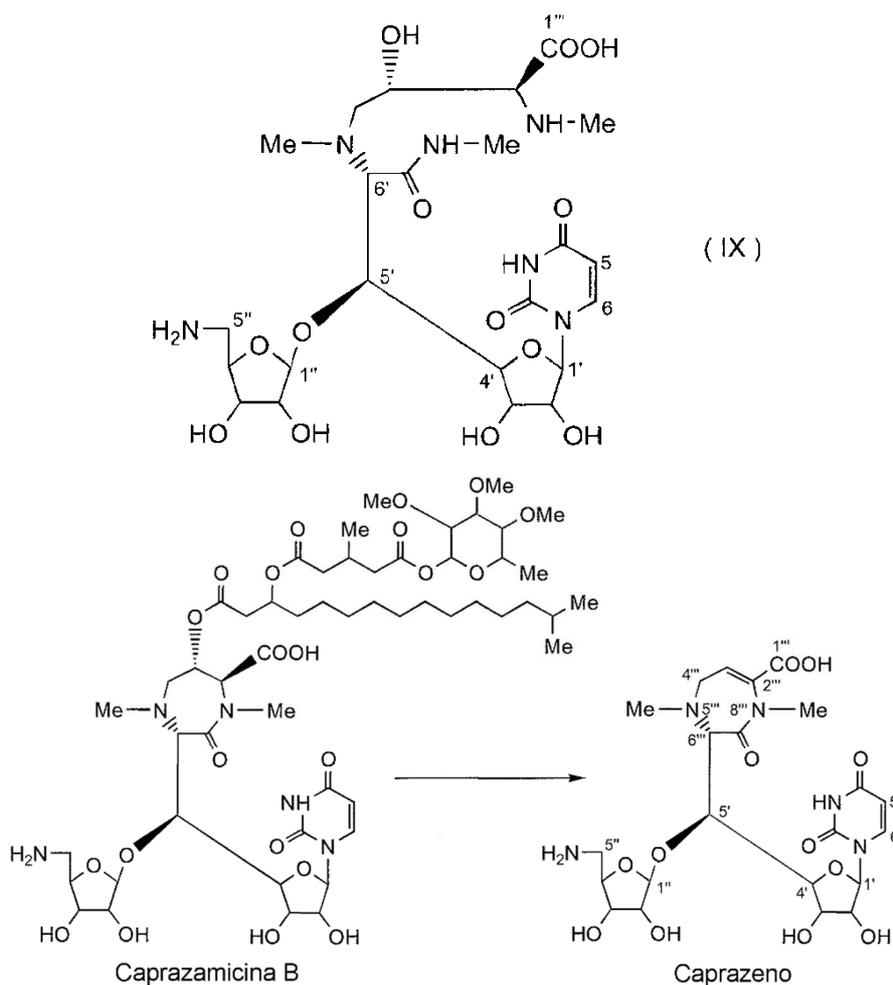
en la que  $R^6$  tiene el mismo significado como se define anteriormente.

- 20 A fin de eliminar el grupo protector de amino (Boc) del derivado de imidazolidinona de la fórmula (VIIIa), el derivado de la fórmula (VIIIa) se trató con ácido trifluoroacético en metanol. La disolución de la reacción resultante de la reacción de eliminación se concentró hasta sequedad a una presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter dietílico y después se secó, para proporcionar una sal de adición de ácido trifluoroacético de un derivado de imidazolidinona de la fórmula general (VIII) mencionada a continuación. Este derivado de la fórmula (VIII) se le dio el nombre de código CP-IM. También, se descubrió que el derivado de imidazolidinona de la fórmula (VIII) tiene actividades antibacterianas frente a bacterias.
- 25

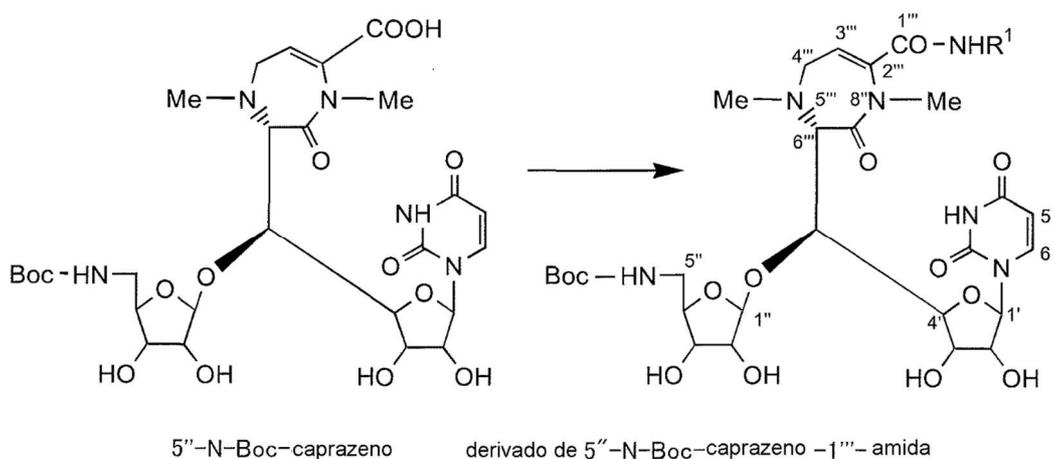
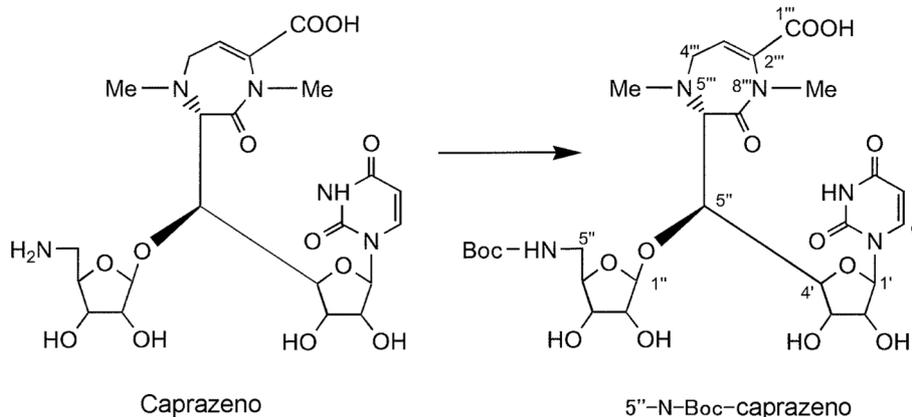


Nombre de código del Compuesto	Grupo R <sup>6</sup> en la fórmula (VIII)	Rotación específica [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c 2, in metanol)
Compuesto VIII-A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	
Compuesto VIII-B	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	
Compuesto VIII-C	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	
Compuesto VIII-D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	
Compuesto VIII-E	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	+12°
Compuesto VIII-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	+12°
Compuesto VIII-G	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	+13°

Nombre de código del Compuesto del compuesto de ensayo (ver la Tabla 13)	Concentración mínima inhibitoria del crecimiento (mcg/ml) frente a bacterias		
	Staphylococcus aureus FDA209P	Micrococcus luteus FDA16	Staphylococcus aureus ATCC607
Compuesto VIII-A			
Compuesto VIII-B			
Compuesto VIII-C			
Compuesto VIII-D			
Compuesto VIII-E	25	6,25	6,25
Compuesto VIII-F	25	6,25	6,25
Compuesto VIII-G	25	6,25	12,5

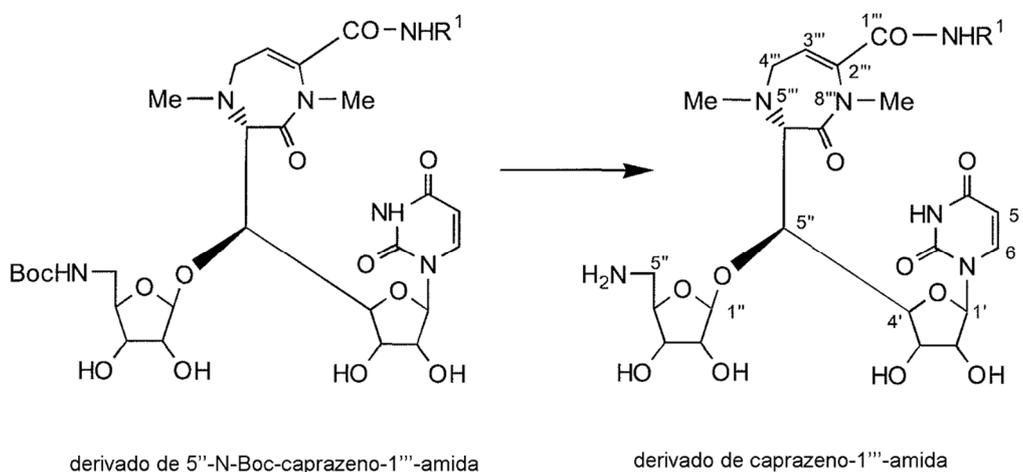


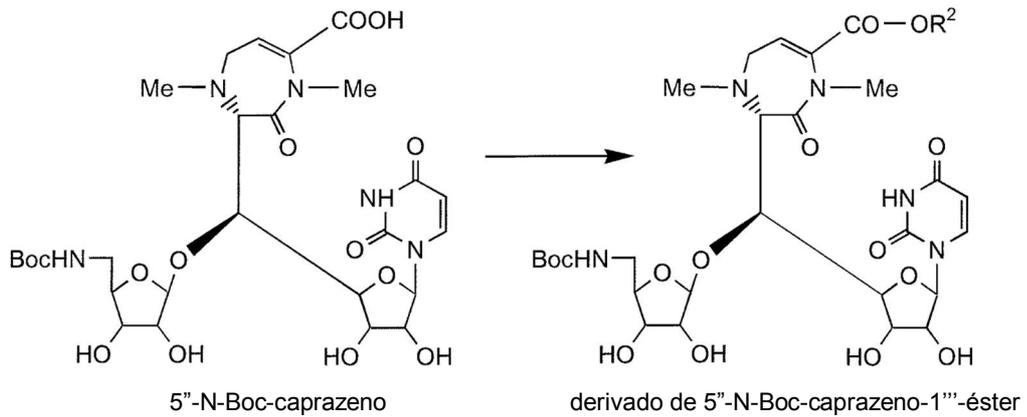
Posición	Datos de RMN <sup>1</sup> H de caprazeno (δ, ppm en D <sub>2</sub> O)	Posición	Datos de RMN <sup>13</sup> C de caprazeno (δ, ppm en D <sub>2</sub> O)
5	5,82, d, J=8Hz	2	151,7
6	7,69, d, J=8Hz	4	166,8
		5	102,0
		6	142,4
1'	5,62, d, J=2,5Hz	1'	91,4
2'	4,28, dd, J=2,5, 5Hz	2'	73,9
3'	4,12, dd,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



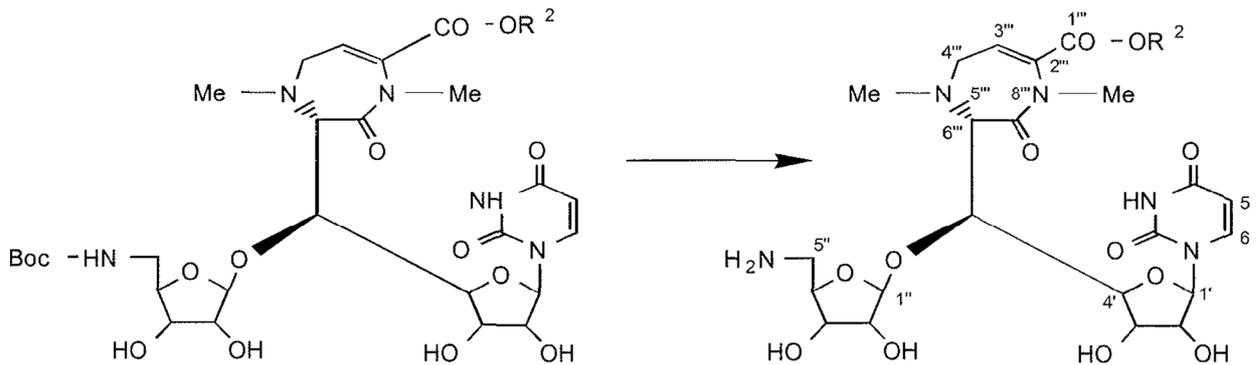
5

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





Compuesto alcohólico R <sup>2</sup> -OH	
Fórmula química	Nombre
H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -OH	Alcohol decílico
H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -OH	Alcohol tridecílico
H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> -OH	Alcohol octadecílico
H <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -OH	Cis-11-tetradecen-1-ol
H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -OH	Trans-2-dodecenol
H <sub>2</sub> C=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -OH	10-Undecen-1-ol
H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	3-Decin-1-ol



5 derivado de 5''-N-Boc-caprazeno-1'''-éster

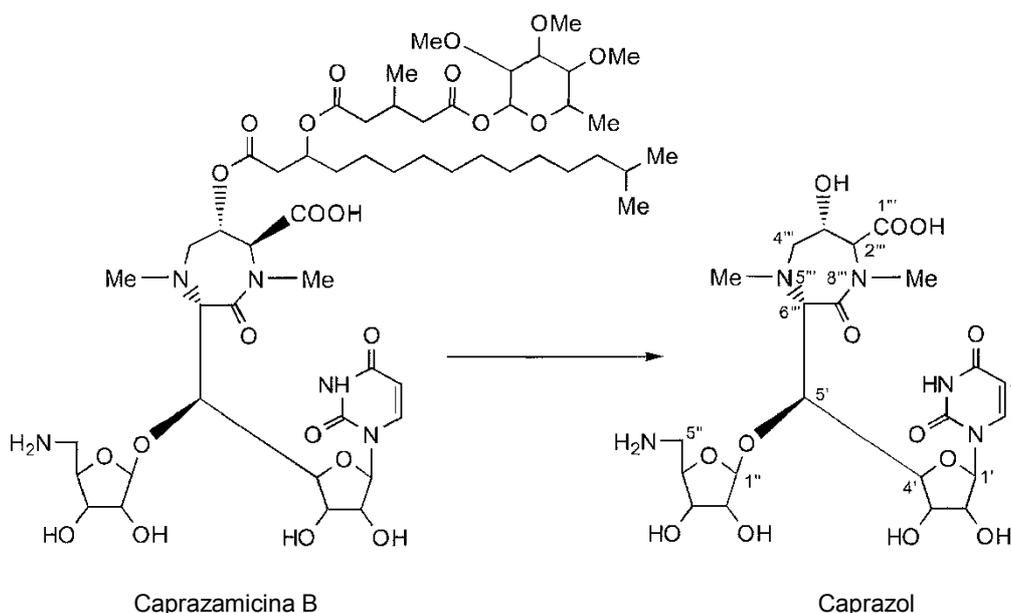
derivado de caprazeno-1'''-éster

Además, un experimento ilustrativo de la preparación de caprazol de la fórmula (IV) según esta invención mediante el procedimiento según esta invención se explica de forma concreta haciendo referencia a los siguientes Ejemplos 1-2.

10

### Ejemplo 1

#### Síntesis de caprazol a partir de caprazamicina B



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

10 Rendimiento: 99%.

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

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

15

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y de RMN  $^{13}\text{C}$  del caprazol se muestran en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Posición	Datos de RMN $^1\text{H}$ de caprazol ( $\delta$ , ppm en $\text{D}_2\text{O}$ )	Posición	Datos de RMN $^{13}\text{C}$ de caprazol ( $\delta$ , ppm en $\text{D}_2\text{O}$ )
5	5,82, d, J=8Hz	2	151,8
6	7,77, d, J=8Hz	4	167,1
		5	101,7
		6	142,9
1'	5,60, s ligeramente br.	1'	91,8
2'	4,31, br. d, J=5Hz	2'	74,0
3'	4,08, dd, J=5, 8Hz	3'	69,3
4'	4,13, d, J=-8Hz	4'	82,4
5'	4,39, d, J=9Hz	5'	77,6
1''	5,17, s ligeramente br.	1''	111,2
2''	4,14, d, J=-3Hz	2''	75,4
3''	4,25, m	3''	70,6
4''	-4,21, m	4''	79,0
5'' a	3,20, dd, J=4, 13,5Hz	5''	40,2
5'' b	3,32, dd, J=3,5, 13,5Hz		
2'''	4,20, d, J=-5Hz	1'''	174,1
3'''	4,44, br, s	2'''	70,0
4''' a	3,01, br, d, J=15Hz	3'''	69,3
4''' b	3,13, br, d, J=15Hz	4'''	59,1
6'''	3,85, d, J=9Hz	6'''	63,5
MeN-5'''	2,43, s	7'''	172,7
MeN-8'''	3,07, s		

	MeN-5 <sup>'''</sup>	37,0
	MeN-8 <sup>'''</sup>	39,2

**Ejemplo 2**Síntesis de caprazol a partir de una mezcla de caprazamicinas C a F

5 Se disolvió una mezcla de caprazamicinas C, D, E y F (2,1 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml). A la disolución resultante se le añadió disolución acuosa al 28% de amoníaco (20 ml), y después la reacción de hidrólisis deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 110 horas. Se separaron mediante filtración los insolubles formados en la disolución de reacción. Seguidamente, se concentró la disolución de reacción y el residuo resultante se lavó con acetona y después se secó. De esta manera se obtuvo caprazol (1,08 g). Los siguientes ejemplos ilustran el uso de caprazol como un intermedio para preparar derivados de caprazol.

**Ejemplo 3**Preparación de caprazeno a partir de caprazol

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

20 Además, se describe concretamente haciendo referencia al Ejemplo 4, proporcionado a continuación, un ejemplo de preparación de derivado caprazol-1<sup>'''</sup>-amida de fórmula (V).

**Ejemplo 4**(a) Síntesis de 5<sup>'''</sup>-N-Boc-caprazol

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

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, en D<sub>2</sub>O):

40  $\delta$  1,40 (9H, s, metilo en el grupo t-butoxicarbonilo), 2,47 (3H, s, NMe-5<sup>'''</sup>), 3,13 (3H, s, NMe-8<sup>'''</sup>), 5,16 (1H, s, H-1<sup>'''</sup>), 5,74 (1H, s ancho, H-1').

(b) Síntesis de derivado 1<sup>'''</sup>-dodecilamídico de 5<sup>'''</sup>-N-Boc-caprazol

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

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

(c) Síntesis del derivado de caprazol-1<sup>'''</sup>-dodecilamida

60 El derivado de 5<sup>'''</sup>-N-Boc-caprazol-1<sup>'''</sup>-dodecilamida anteriormente indicado se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético-metanol (8:2) (0,45 ml), y la reacción deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas (para la eliminación del Boc). La disolución de reacción así obtenida se concentró hasta sequedad, y al

residuo resultante se añadió éter dietílico, y las materias insolubles se lavaron con éter dietílico. De esta manera se obtuvo el derivado de caprazol-1"-dodecilamida (correspondiente al Compuesto V-G en la Tabla 1) en forma de sal de adición de ácido bis-trifluoroacético (46 mg) (rendimiento: 33%).

5  $[\alpha]_D^{19} +12^\circ$  (c 1, metanol)

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz en deutero-metanol):

10  $\delta$  0,89 (3H, t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,51 (3H, s, NMe-5"), 3,18 (3H, s, NMe-8"), 5,17 (1H, s, H-1"), 5,76 (1H, s, H-1'), 5,77 (1H, d, H-5,  $J_{5,6}=8\text{Hz}$ ), 8,08 (1H, d, H-6),

A continuación, se explica haciendo referencia al Ejemplo 5 un experimento ilustrativo de la preparación de un derivado de caprazol-1"-amida-3"-éster de fórmula (VI).

### 15 **Ejemplo 5**

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

20 El 5"-N-Boc-caprazol obtenido en el Ejemplo 4(a) (1,097 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (33 ml), y a la disolución resultante se añadieron ácido ( $\pm$ )10-canfosulfónico (1,06 g) y dimetoximetano (6 ml), y la reacción deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente. Un día después, se añadió adicionalmente ácido ( $\pm$ )10-canfosulfónico (151 mg) y dimetoximetano (2 ml). Dos días después, se añadió ácido ( $\pm$ )10-canfosulfónico (113 mg) (como catalizador ácido) y dimetoximetano (2 ml). Tres días después, se añadió dimetoximetano (2 ml) a la mezcla resultante (para la reacción de introducción de grupos O-isopropilideno).

30 El 5"-N-Boc-caprazol (3,19 g) obtenido en el Ejemplo 4(a) se disolvió en N,N-dimetilformamida (60 ml), y a la disolución resultante se añadieron ácido ( $\pm$ )canfo-10-sulfónico (3,29 g) y 2,2-dimetoxipropano (17 ml). La reacción deseada se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche (para la reacción de introducción de grupos O-isopropilideno).

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

Rendimiento: 99%.

40  $[\alpha]_D^{19} -30^\circ$  (c 2, cloroformo).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, en deutero-metanol):

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

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

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

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

(Rendimiento: 54%).

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

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, en deutero-metanol):

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

(c) Síntesis del derivado de éster 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropiliden-caprazol-1'''-dodecilamida-3'''-dodecanoílico (un compuesto incluido dentro del derivado de fórmula (XVII) anteriormente indicado)

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

(d) Síntesis de derivado de éster caprazol-1'''-dodecilamida-3'''-dodecanoílico (compuesto correspondiente al Compuesto VI-G en la Tabla 3)

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

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +6° (c 0,5, metanol)

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, en deutero-metanol):

δ 0,90 (6H,t, N(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>Me y (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub> Me, J=7Hz), 2,37 (2H,t, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>Me, J=7Hz), 2,45 (3H,s, NMe-5'''), 3,16 (3H, s, NMe-8'''), 5,18 (1H, s, H-1''), 5,53 (1H, br, s, H-3'''), 7,73 (1H, d, H-6, J<sub>5,6</sub>=8Hz).

Además, haciendo referencia al Ejemplo 6 a continuación, se explica un experimento ilustrativo de la preparación del derivado de caprazol-3'''-éster de fórmula (VII).

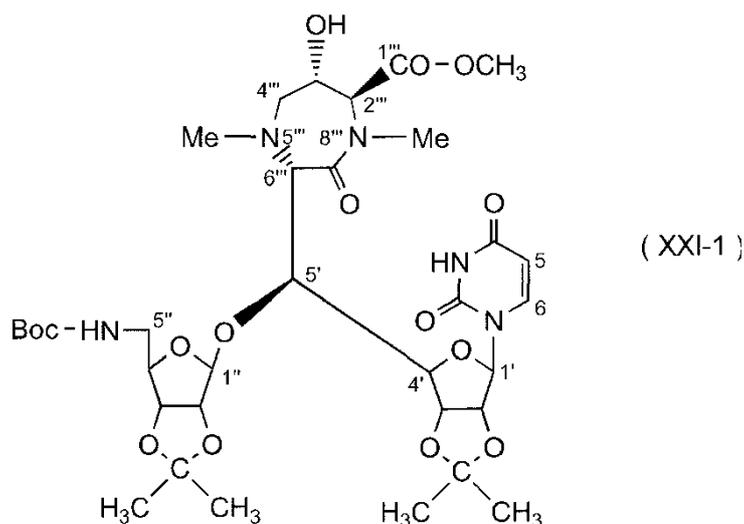
**Ejemplo 6**(a) Síntesis del derivado de éster 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropiliden-caprazol-3'''-dodecanoílico (un compuesto incluido dentro de los derivados de fórmula (XVIII) anteriormente indicada)

Se disolvió en diclorometano (0,84 ml) el 5''-N-Boc-2',3';2'',3''-di-O-isopropiliden-caprazol, es decir, el compuesto de fórmula (XIV) anteriormente indicado, como se obtiene en el Ejemplo 5(a) (42 mg). A la disolución resultante, bajo enfriamiento con hielo, se le añadió 4-dimetilaminopiridina (13,6 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,019 ml) [Cl-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>; uno de los cloruros de ácido de fórmula (XVI)]. La mezcla resultante se sometió a la reacción deseada bajo enfriamiento con hielo (para la 3'''-O-esterificación). Al final de 7 horas de reacción, se añadieron además 4-dimetilaminopiridina (13,6 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,019 ml). Tras 24 horas de reacción, se añadió 4-dimetilaminopiridina (11,2 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,019 ml), y tras 36 horas de reacción, se añadieron además 4-dimetilaminopiridina (11,9 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,019 ml), y se dejó que transcurriera la reacción posteriormente.

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

(b) Síntesis de derivado de éster caprazol-3'''-dodecanoílico de la fórmula (VII-1) siguiente (que es el compuesto incluido en los derivados de fórmula (XIX) o de fórmula (VII) anteriormente indicadas, y que corresponde al Compuesto VII-T en la Tabla 5)





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

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

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, en deutero-metanol):

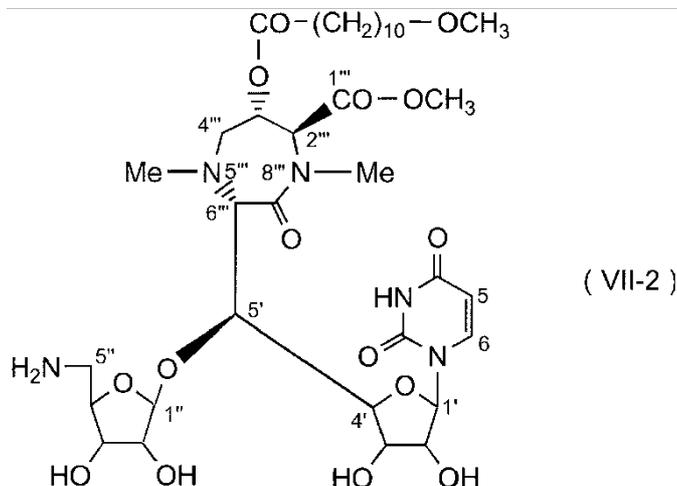
10  $\delta$  1,27, 1,37, 1,42, 1,56 (cada 3H, s, metilo en el grupo isopropilideno), 1,43 (9H, s, metilo en el grupo t-butoxicarbonilo), 2,50 (3H, s, NMe-5'''), 3,15 (3H, s, NMe-8'''), 3,36 (3H, s, COOMe), 5,27 (1H, s, H-1''), 5,71 (1H, d, H-5,  $J_{5,6}=8\text{Hz}$ ), 5,86 (1H, s, H-1'), 7,68 (1H,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

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

15 El compuesto de fórmula (XXI-1) (30,7 mg) como se obtiene en la etapa (a) anteriormente indicada se disolvió en diclorometano (0,56 ml), y a la disolución resultante, bajo enfriamiento con hielo, se añadió 4-dimetilaminopiridina (10,1 mg) y, como reactivo acilante, cloruro de dodecanoilo (0,014 ml). La mezcla obtenida de esta manera se sometió a la reacción deseada bajo enfriamiento con hielo. Tras la reacción de 5 horas, se añadió adicionalmente  
20 4-dimetilaminopiridina (6,5 mg) y cloruro de dodecanoilo (0,0094 ml), y la reacción de acilación se dejó transcurrir posteriormente.

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

(c) Síntesis del derivado caprazol-1'''-metil-éster-3'''-dodecanoil-éster (correspondiente al Compuesto VII-G en la Tabla 5) de la fórmula (VII-2) a continuación



( VII-2 )

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

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

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, en deutero-metanol):

20  $\delta$  0,90 (6H, t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$  y  $(\text{CH}_2)_{10}\text{Me}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,38 (2H, t,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{Me}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,46 (3H, s,  $\text{NMe-5}''$ ), 3,13 (3H, s,  $\text{NMe-8}''$ ), 3,68 (3H, s,  $\text{COOMe}$ ), 5,20 (1H, s,  $\text{H-1}''$ ), 5,42 (1H, br, s,  $\text{H-3}''$ ), 5,71 (1H, d,  $\text{H-1}'$ ,  $J_{1,2}=2\text{Hz}$ ), 5,75 (1H, d,  $\text{H-5}$ ,  $J_{5,6}=8\text{Hz}$ ), 7,71 (1H, d,  $\text{H-6}$ ).

Además, a continuación se proporcionan los datos del espectro de RMN  $^1\text{H}$  (en deutero-dimetilsulfóxido, patrón interno: TMS) del Compuesto VII-A, Compuesto VII-C, Compuesto VII-E y Compuesto VII-R, los cuales se encuentran incluidos en la fórmula general (VII) anteriormente indicada y mostrados en la Tabla 5 anteriormente indicada a título de ejemplos concretos de dichos compuestos.

#### Compuesto VII-A

30  $\delta$  0,86(3H, t,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CO}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,29(3H, s,  $\text{NMe-5}''$ ), 3,02(3H, s,  $\text{NMe-8}''$ ), 5,02(1H, s,  $\text{H-1}''$ ), 5,52(1H, s,  $\text{H-1}'$ ), 5,66(1H, d,  $\text{H-5}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,72(1H, d,  $\text{H-6}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 11,33(1H, s,  $\text{NH-3}$ ).

#### Compuesto VII-C

35  $\delta$  0,86 (3H, t,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,29 (3H, s,  $\text{NMe-5}''$ ), 3,02(3H, s,  $\text{NMe-8}''$ ), 5,02 (1H, s,  $\text{H-1}''$ ), 5,52 (1H, d,  $\text{H-1}'$ ,  $J=\sim 2\text{Hz}$ ), 5,66 (1H, dd,  $\text{H-5}$ ,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7,72 (1H, d,  $\text{H-6}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 11,33 (1H, d,  $\text{NH-3}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ).

#### Compuesto VII-E

40  $\delta$  0,86 (3H, t,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CO}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,28 (3H, s,  $\text{NMe-5}''$ ), 3,01 (3H, s,  $\text{NMe-8}''$ ), 5,02 (1H, s,  $\text{H-1}''$ ), 5,52 (1H, s,  $\text{H-1}'$ ), 5,66 (1H, d,  $\text{H-5}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,73 (1H, d,  $\text{H-6}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 11,33 (1H, s,  $\text{NH-3}$ ),.

#### Compuesto VII-R

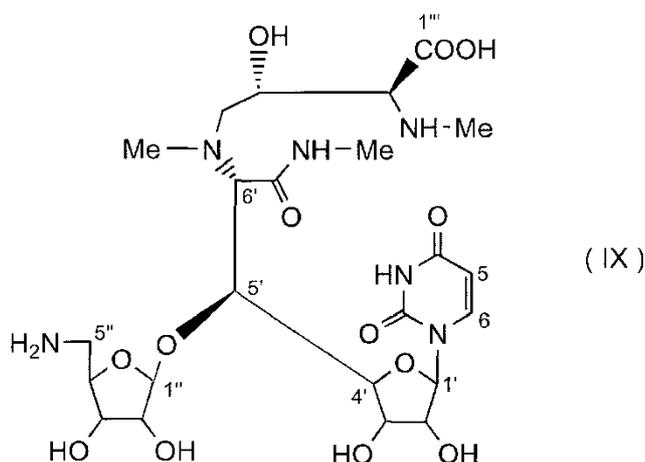
45  $\delta$  0,85 (3H, t,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH=}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,28 (3H, s,  $\text{NMe-5}''$ ), 3,01 (3H, s,  $\text{NMe-8}''$ ), 5,02 (1H, s,  $\text{H-1}''$ ), 5,52 (1H, s,  $\text{H-1}'$ ), 5,66 (1H, d,  $\text{H-5}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,72 (1H, d,  $\text{H-6}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 11,33 (1H, s,  $\text{NH-3}$ ).

A continuación se proporcionan un ejemplo experimental de la preparación de un derivado de uridina de fórmula (IX) anteriormente indicada, a partir de caprazol, y un ejemplo experimental de preparación de un derivado de imidazolidinona de fórmula (VIII) anteriormente indicada, a partir del derivado 5''-N-Boc-prottegido de dichos

derivados de uridina, haciendo referencia al Ejemplo 8, proporcionado a continuación.

### Ejemplo 8

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



( IX )

10 Se disolvió caprazol (100,9 mg) en disolución acuosa al 40% de metilamina (3,0 ml), y la mezcla resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 19 horas. La disolución de reacción resultante se concentró bajo presión reducida, y después se secó bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con un disolvente mixto de cloroformo-éter dietílico (1:1). El residuo lavado de esta manera se secó bajo presión reducida, proporcionando un sólido (93,8 mg). El sólido se cromatografió para la purificación haciéndolo pasar por una columna rellena de Amberlite (marca comercial registrada) CG-50 (forma  $\text{NH}_4^+$ ), seguido del revelado de la columna con agua. Las fracciones de eluato resultantes que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida y después el concentrado se secó bajo presión reducida, proporcionando de esta manera el compuesto del título (72,5 mg, rendimiento: 68%).

20  $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$  (c 1,  $\text{H}_2\text{O}$ )

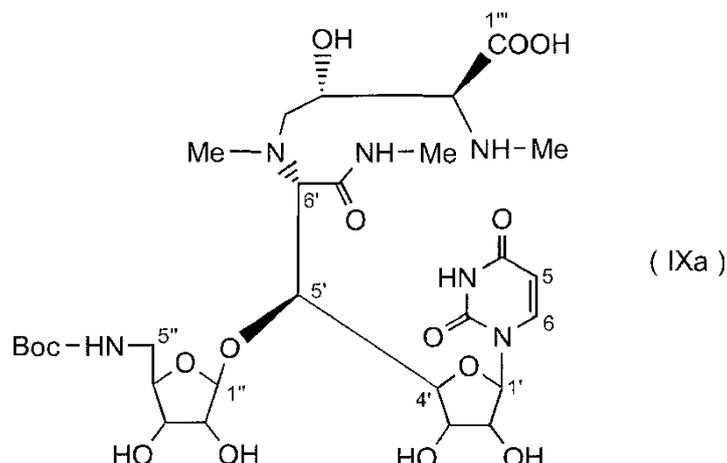
20

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, en  $\text{D}_2\text{O}$ )

25

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

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



( IXa )

30

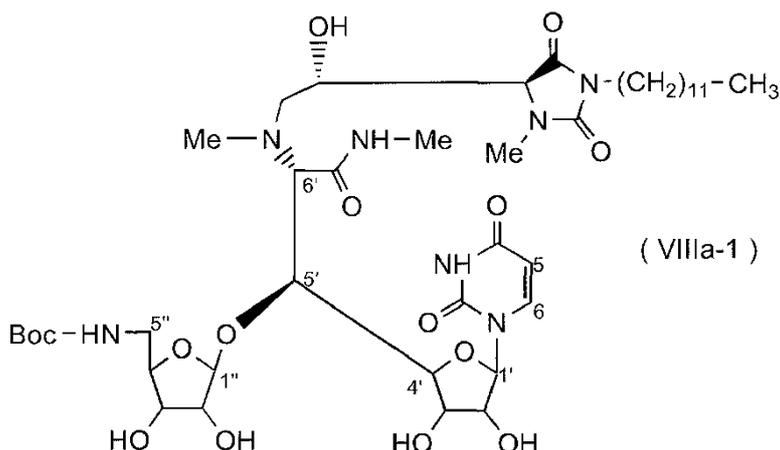
Se disolvió 5''-N-Boc-caprazol (14,6 mg), obtenido en el Ejemplo 4(a), en disolución acuosa de metilamina al 40% (0,73 ml), y la mezcla resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente durante 2 días. La disolución de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y después se secó bajo presión reducida, proporcionando de esta manera el compuesto del título (13,7 mg, rendimiento: 90%).

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

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, en deutero-metanol)

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

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



15 El derivado de uridina N-prottegido de fórmula (IXa) obtenido en la etapa (b) anteriormente indicada (167,6 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml), y a la disolución resultante se le añadió isocianato de dodecilo (0,63 ml) como isocianato de alquilo de la fórmula (XXIV) anteriormente indicada. La mezcla resultante se sometió a la reacción deseada a temperatura ambiente. Tras 1 hora desde el inicio de la reacción, se añadió una cantidad

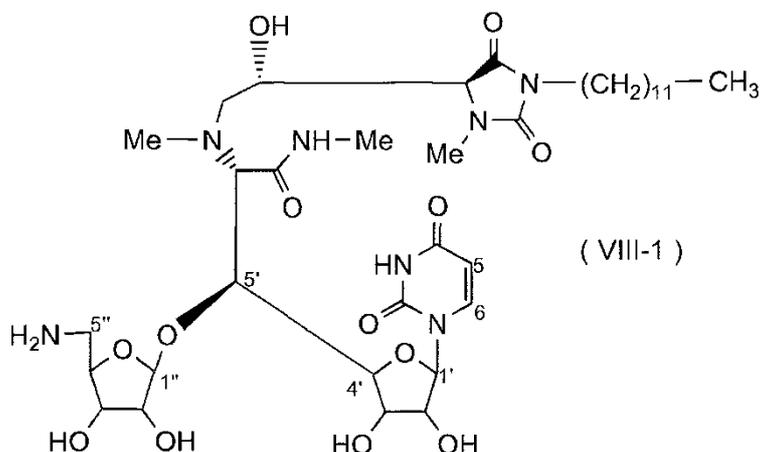
20 adicional (0,63 ml) de isocianato de dodecilo, y la reacción se dejó transcurrir durante 3 horas adicionales. Los insolubles depositados de esta manera se separaron mediante filtración, y la disolución de reacción restante se concentró bajo presión reducida. El concentrado resultante se extrajo con cloroformo, y el extracto de cloroformo se lavó con una disolución acuosa saturada de sulfato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano y se secó bajo presión reducida, proporcionando un sólido (261 mg). Este sólido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (sistema de revelado: cloroformo-metanol-agua, 9:1:0,1), proporcionando de esta manera el compuesto del

25 título de fórmula (VIIIa-1) (32,5 mg) (rendimiento: 15%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, en deutero-metanol)

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

(d) Síntesis del derivado de imidazolidinona de la fórmula (VIII-1) a continuación



35

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

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

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, en deutero-metanol)

$\delta$  0,89 (3H, t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$ ,  $J=7$  Hz), 5,16 (1H, d, H-1"), 7,74 (1H, d, H-6,  $J_{5,6}=8$  Hz).

Además, la preparación de los antibióticos, caprazamicinas A a F, que se utilizan como materiales de partida en la preparación del caprazol, se ilustra ahora haciendo referencia al Ejemplo 1 de Referencia a continuación.

### **Ejemplo 1 de Referencia**

#### Preparación de antibióticos, caprazamicinas A a F

Se inoculó *Streptomyces* sp. MK730-62F2 (depositado bajo el número de depósito de FERM BP-7218), que había sido cultivado en un medio de cultivo de agar inclinado, en un medio de cultivo que había sido preparado introduciendo en matraces Erlenmeyer (capacidad de 500 ml) porciones de 110 ml de un medio de cultivo líquido que comprendía 2% de galactosa, 2% de dextrina, 1% de glicerina, 1% de Bacto-Soyton (un producto de Difco Co.), 0,5% de licor de maceración de maíz, 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 se sometió seguidamente a cultivo bajo agitación con rotación a 30°C durante 2 días, proporcionando de esta manera un caldo de cultivo de inóculo tal como se pretendía.

En un tanque fermentador (30 litros de capacidad), se preparó un medio de cultivo (15 l) que comprendía 2,4% de pasta de tomate (un producto de Kagome Co.), 2,4% de dextrina, 1,2% de extracto de levadura (un producto de Oriental Co.) y 0,0006% de cloruro de cobalto (ajustado a un pH de 7,4), que se esterilizó a continuación proporcionando un medio de cultivo productivo. A este medio de cultivo productivo se le 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 l de aire por minuto y una velocidad de agitación de 200 rpm durante 6 días.

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

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

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

El producto parcialmente purificado (10,1 g) que contenía caprazamicinas se disolvió en un disolvente mixto (50 ml) de cloroformo-metanol (1:2), disolución a la que se añadió Kieselgur (art. nº 10601, un producto de Merck &

Co.) (50 ml), y el disolvente se eliminó mediante concentración hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido resultante obtenido mediante adsorción de las caprazamicinas en el Kieselgur se introdujo por la parte superior de una columna de gel de sílice (diámetro interno de 54 mm y 200 mm de longitud) para someterlo a cromatografía. Se llevó a cabo el tratamiento de revelado, en orden, con cloroformo-metanol-agua (4:1:0,1), cloroformo-metanol-agua (2:1:0,2) y cloroformo-metanol-agua (1:1:0,2) (1,35 l cada vez).

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

A continuación, el producto parcialmente purificado que contenía las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G se sometió a tratamientos para el aislamiento y la purificación de los compuestos respectivos entre sí. De esta manera, se añadió metanol (5 ml) a dicho producto parcialmente purificado anteriormente indicado (625,3 mg), y la disolución resultante se dejó en reposo a 5°C bajo condiciones de frío y oscuridad, de manera que se obtuvo como producto que contiene las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G una fracción de precipitado según se depositó (537,3 mg). A continuación, la fracción del precipitado depositado que contenía las caprazamicinas A, B, C, D, E, F y G se purificó sometiéndola a HPLC (CAPCELLPAK C18, φ20x250 mm, un producto de Shisheido, Co.). En esta HPLC, el revelado se llevó a cabo con acetonitrilo acuoso al 50%-ácido fórmico al 0,05% como disolvente de revelado (a un caudal de 12,0 ml/min.), de manera que se eluyó caprazamicina A tras 61 a 68 minutos; se eluyó caprazamicina B tras 52 a 60 minutos, se eluyó caprazamicina C tras 39 a 41 minutos, se eluyó una mezcla de caprazamicina D y caprazamicina G tras 30 a 38 minutos, se eluyó caprazamicina E tras 25 a 28 minutos, y se eluyó caprazamicina F tras 22 a 25 minutos de revelado. Se recolectaron las fracciones activas respectivas separadamente y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, proporcionando de esta manera caprazamicina A (56,9 mg), caprazamicina B (90,3 mg), caprazamicina C (19,7 mg), una mezcla que comprendía caprazamicina D y caprazamicina G (162,9 mg), caprazamicina E (30,3 mg), y caprazamicina F (25,5 mg), respectivamente.

Además, la mezcla que comprendía caprazamicina D y caprazamicina G obtenida tal como se ha indicado anteriormente (162,9 mg) se purificó mediante HPLC (CAPCELLPAK C18, φ20x250 mm, un producto de Shisheido, Co.). En esta HPLC, el revelado se llevó a cabo con el sistema de disolventes de acetonitrilo acuoso al 50%-ácido trifluoroacético al 0,025% (a un caudal de 9,0 ml/min.), de manera que se eluyó caprazamicina D tras 55 a 69 minutos y se eluyó caprazamicina G tras 48 a 53 minutos de revelado. Las fracciones activas respectivas se recolectaron separadamente y después se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, proporcionando de esta manera caprazamicina D (69,7 mg) y caprazamicina G (39,0 mg), respectivamente.

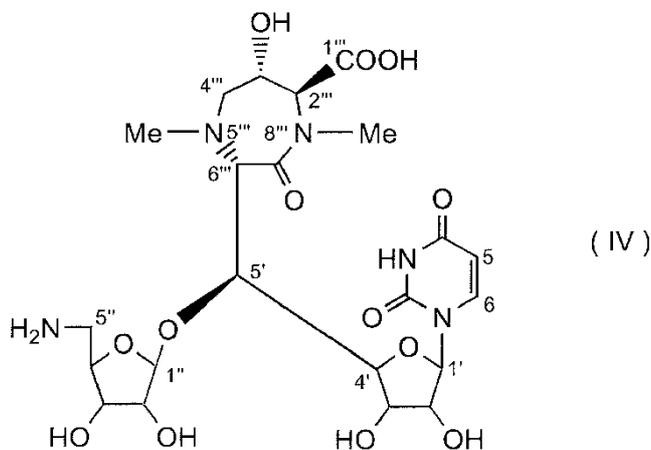
Además, el producto parcialmente purificado (1,28 g) que contenía las caprazamicinas D1 y G1 obtenidas tal como se ha indicado anteriormente se sometió a tratamiento de aislamiento y purificación de los compuestos respectivos entre sí mediante HPLC (CAPCELLPAK C18, φ20x250 mm, un producto de Shisheido, Co.). En esta HPLC, el revelado se llevó a cabo con el sistema de disolventes de acetonitrilo acuoso al 45%-ácido trifluoroacético al 0,05% (a un caudal de 12,0 ml/min.), de manera que se eluyeron las caprazamicinas G1 y D1 tras 36 a 49 minutos de revelado. Se recolectaron estas fracciones eluidas y se concentraron hasta 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, φ20x250 mm, un producto de Shisheido, Co.), en la que se llevó a cabo el revelado con el sistema de disolventes de acetonitrilo acuoso al 44%-ácido trifluoroacético al 0,025% (a un caudal de 9,0 ml/min.), de manera que se eluyó caprazamicina D1 tras 46 a 52 minutos y se eluyó caprazamicina G1 tras 41 a 44 minutos de revelado. Estas fracciones de eluato se recolectaron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, respectivamente, proporcionando de esta manera cada una caprazamicina D1 (54,1 mg) y caprazamicina G1 (57,6 mg).

### Aplicabilidad industrial

Como se describe en la presente memoria anteriormente, el caprazol se produce mediante hidrólisis de caprazamicinas de acuerdo con la presente invención. El caprazol es un compuesto útil para la producción de derivados semisintetizados que presentan unas actividades antibacterianas excelentes.

REIVINDICACIONES

1. Caprazol que es el compuesto representado por la fórmula (IV) siguiente

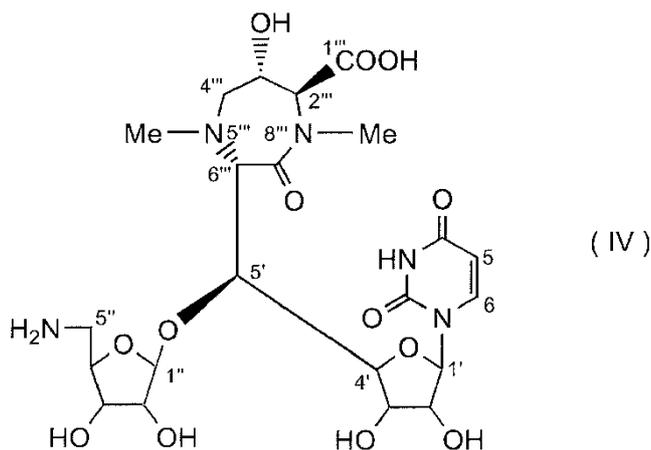


5

en el que Me es un grupo metilo, y un compuesto 5''-N-alcoxicarbonilo o 5''-N-aralquilocarbonilo del mismo.

2. Procedimiento para la preparación de caprazol representado por la fórmula (IV) siguiente

10



comprendiendo el procedimiento someter la caprazamicina A, B, C, D, E, F o G, o una mezcla de por lo menos dos de las caprazamicinas A a G, a una hidrólisis en una disolución acuosa de una base inorgánica a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

15

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que por lo menos una de las caprazamicinas A a G es hidrolizada en una disolución acuosa de una base seleccionada de entre amoníaco (NH<sub>3</sub>), hidróxido sódico e hidróxido potásico a una temperatura de 40°C o inferior.

20

4. Compuesto de caprazol según la reivindicación 1, en el que el compuesto está en forma cristalina y presenta un punto de fusión de 205 a 206°C con descomposición y una rotación específica de  $[\alpha]_D^{19} +28^\circ$  (c 0,5, dimetilsulfóxido).