

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

8 NOV 1976

19 ES

11

21

22

NUMERO

162.251

10 A1

FECHA DE PRESENTACION

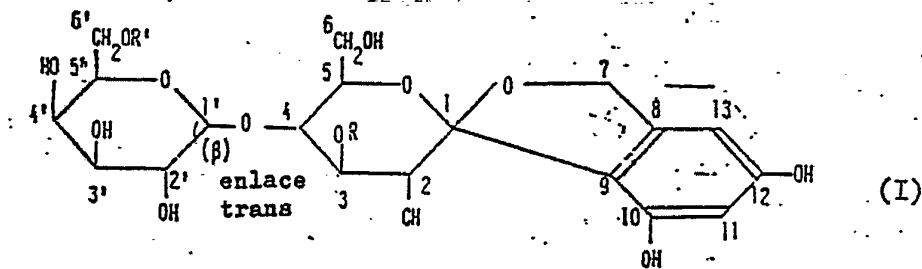
9-9-71

PATENTE DE INVENCION

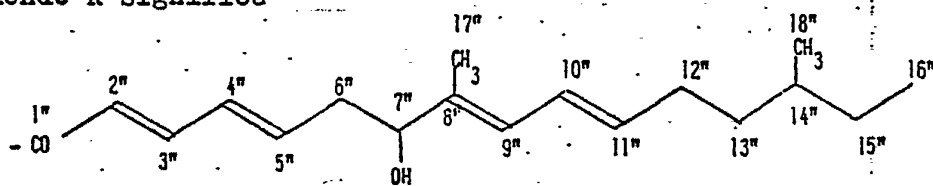
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75.760	9 de Septiembre de 1976	Luxemburgo
Int. Cl. ³ A61K 31/72		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D, A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE MONO- Y DIETERES DE LA PAPULACANDINA A Y B		
71 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
4002 Basilea Suiza		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Peter Traxler		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Gomez-Acebo		

La presente invención se refiere a derivados de la papulacandina de efecto antibiótico y, en especial, a un grupo de éteres de la papulacandina A y B que, debido a su buen efecto antibiótico, resultan interesantes contra los hongos y también como productos intermedios para la obtención de otros compuestos de eficacia antibiótica.

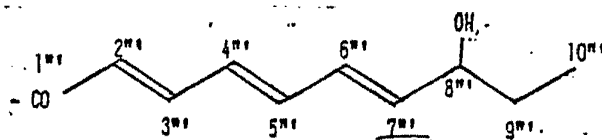
En la publicación alemana DOS 2 609 611 se describió el nuevo antibiótico "A 32283" que se obtiene por cultivo de una determinada cepa de la clase *Papularia sphaerosperma* (Pers.) Höhnel, (Cepa A 32283), ahora depositada en Northern Regional Research Lab. US Department of Agriculture, Peoria, Illinois, bajo el nº NRRL 8086. Como se menciona en esa publicación se compone el antibiótico obtenible por cultivo de este microorganismo, al que hoy se le ha adjudicado el nombre "papulacandina", principalmente de dos componentes antibióticamente eficaces, esto es, un 70 % de un componente B (papulacandina B) y un 20 % de un componente A (papulacandina A) mientras el resto (aproximadamente un 10 %) se compone de varios componentes secundarios, que han sido denominados como componentes C, D y E ó bien papulacandina C, D y E. Hoy día ya se ha aclarado la constitución definitiva de la papulacandina A y B. Según ésta tiene la papulacandina B la fórmula



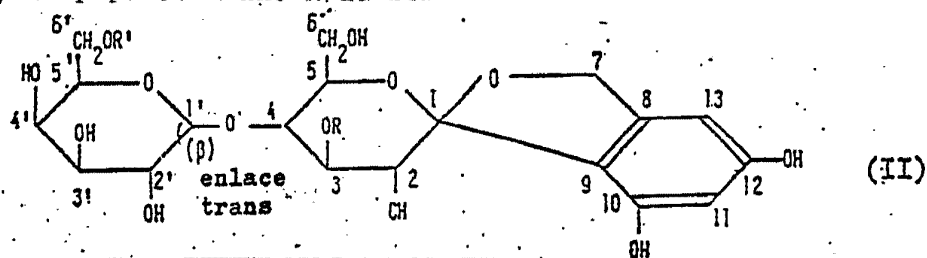
donde R significa



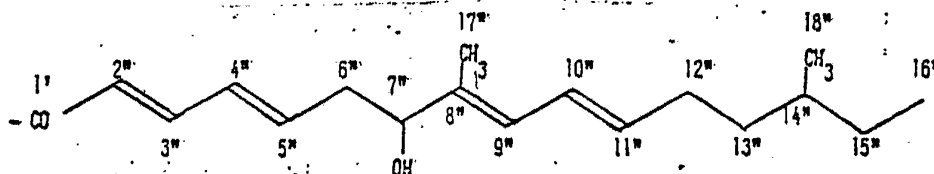
R' significa



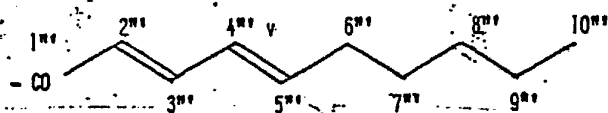
y la papulacandina A la fórmula



5 donde R significa



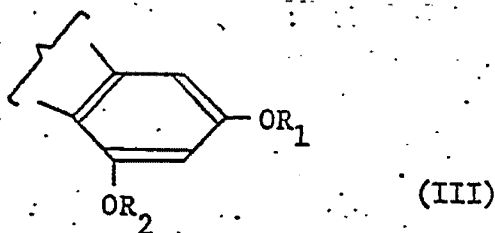
R' significa



En la publicación arriba mencionada se describen también derivados funcionales de la papulacandina A y B, y en especial los ésteres en los cuales los grupos hidroxilo alcohólicos están esterificados con ácidos carboxílicos o ácidos tiocarboxílicos, y los éteres en los cuales los grupos hidroxilo fenólicos están esterificados con alcoholes, especialmente con alcanoles inferiores, en primer lugar con metanol, pudiendo estar eterados uno o ambos grupos hidroxilo fenólicos. Todos estos derivados presentan, al igual que la misma sustancia básica, la papulacandina A y B, un efecto fungicida sobre los hifomicetos y hongos similares a la levadura, tal como especialmente contra *Candida albicans*.

La presente invención se refiere ahora a un gru

po especial de mono- y diéteres de la papulacandina A y B, y esto a aquellos correspondientes a la fórmula parcial



5 del anillo aromático en la papulacandina A ó B donde R_1 y R_2 , en cada caso, signifiquen hidrógeno o un resto hidrocarburo de fórmula



10 donde K significa un resto hidrocarburo alifático insaturado, un resto hidrocarburo carbocíclico o un resto heterocíclico, o un resto hidrocarburo alifático saturado o insaturado en la parte alifática, sustituido por como mínimo un resto hidrocarburo carbocíclico, mono- o divalente, o resto heterocíclico, o uno de estos restos que está sustituido arbitrariamente por grupos funcionales, o un resto hidrocarburo alifático saturado, arbitrariamente sustituido por grupos funcionales, bajo la

15 condición de que como mínimo uno de los restos R_1 y R_2 represente el resto hidrocarburo de fórmula IV.

20 El resto hidrocarburo de fórmula (IV) no muestra, preferentemente, más de 24 átomos de carbono, en especial contiene 1 - 12 átomos de carbono.

Si K representa un resto hidrocarburo alifático insaturado, entonces éste tiene preferentemente 1 - 7 átomos de carbono y es, en primer lugar un resto alqueniilo ó alquiniilo, tal como ejemplo, vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo,

25 2- ó 3-metililo o 2- ó 3-butenilo, o bién propargilo o 2-buti-

nilo. Sin embargo, también pueden estar presentes varios enlaces etileno y/o acetileno.

El resto hidrocarburo alifático insaturado, sustituido por restos hidrocarburo cíclicos y/o grupos funcionales tiene asimismo preferentemente 1 - 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, uno de los restos específicos arriba mencionados que lleva los sustituyentes mencionados. Un resto hidrocarburo alifático saturado correspondiente es, por ejemplo, un resto alquilo con 1 - 7 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc.butilo, amilo, iso-amilo, donde tanto los restos cíclicos sustituidos y/o los grupos funcionales mencionados se encuentran en uno o en varios de los átomos de carbono, especialmente también en el átomo de carbono en posición final del resto alquilo.

Un resto hidrocarburo carbocíclico puede ser un resto hidrocarburo aromático mono- o policíclico o un resto hidrocarburo alicíclico, pudiendo los restos policíclicos tener también un carácter aromático-alicíclico mixto. Ante todo entran en consideración los restos monocíclicos, esto es, por ejemplo, fenilo o bien fenileno en los restos aromáticos, y cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalcadienilo en los restos hidrocarburo alicíclicos, en primer lugar aquellos con anillos de 3 a 8 miembros, preferentemente sin embargo con 5 ó 6 miembros, y sus derivados sustituidos por grupos alquilo, especialmente grupos de alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, en primer lugar, metilo. Son de mencionar específicamente, por ejemplo, fenilo, o-, m- ó p-tolilo, 2,3-xililo ó 3,5-xililo, y los correspondientes restos divalentes, tales como fenileno, 2,3-dimetilfenileno, 2,5-dimetilfenileno, 2,6-dimetilfenileno o bien ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, cicloheptilo ó 1-, 2- ó 3-ciclopentenilo y 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo, 1,4-ciclohexadienilo y restos divalentes correspondientes, tales como 1,4-ciclohexileno y sus derivados metilados.

5 Los restos heterocíclicos pueden tener carácter aromático o son correspondientes restos parcial o totalmente saturados. Pueden ser mono- o policíclicos. Entren en consideración, por ejemplo, los restos aza-, tia-, oxa-, tíaza, tiadiazaz-, oxaza, diaza-, triaza- o tetraaza-cíclicos. Sean

10 mencionados, por ejemplo, 2-pirriilo ó 3-pirriilo, piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo y piridinilo, además, tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, ó furilo, por ejemplo, 2-furilo; restos monoaza-, monooxa- ó monotiazacíclicos bicíclicos, por ejemplo, son indolilo, por ejemplo, 2- ó 3-indolilo, quinolinilo, por ejemplo, 2- ó 4-quinolinilo, isoquinolinilo, por ejemplo, 1-isoquinolinilo, benzofuranilo, por ejemplo, 2- ó 3-benzofuranilo, o benzotienilo, por ejemplo, 2- ó 3-benzotienilo; restos diaza-, triaza-, tetraaza-, oxaza-, tíaza o tiadiazaz-cíclicos monocíclicos, tales como imidazolilo, por ejemplo, 2-

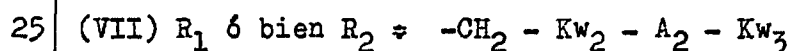
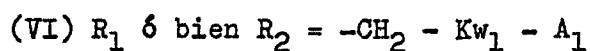
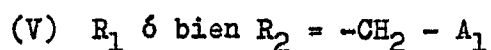
20 imidazolilo, pirimidinilo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, triazolilo, por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, isotiazolilo, por ejemplo, 3- ó 4-isotiazolilo ó 1,2,4- ó 1,3,4-tiadiazolilo, por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo ó 1,3,4-

25 tiadiazol-2-ilo; o restos diaza-, oxaza- ó tiazacíclicos bicíclicos, tales como benzimidazolilo, por ejemplo, 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, por ejemplo, 2-benzoxazolilo o benzotiazolilo, por ejemplo, 2-benzotiazolilo. Restos parcial o totalmente saturados correspondientes son, por ejemplo, tetrahidro-

30 tienilo, tal como 2-tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tal

como 2-tetrahidrofurilo, pirrolidilo, tal como 2-pirrolidilo, pirrolidino, y 2,3,4,5-tetrametilpirrolidino, tetrahidropiridilo, tal como Δ^1 , Δ^2 - ó Δ^3 -piperideino o piperideinilo, ó piperidilo, tal como piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, además también morfolino, tiomorfolino, 1-piperazinilo y N'-alquilo inferior-piperazinilo, tal como especialmente N'-metilpiperazinilo-1. Si el resto heterocíclico no se encuentra en el final de una cadena alifática entonces el resto es, por ejemplo, un resto divalente correspondiente a uno de los arriba mencionados. Estos restos pueden estar también sustituidos, tal como los grupos carbocíclicos arriba mencionados, por grupos alquilo inferior preferentemente con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente por grupos metilo.

Los restos cíclicos acabados de describir pueden estar enlazados directamente al grupo CH_2 del resto de fórmula IV, es decir, se encuentran en dicha fórmula por K; también se pueden presentar como sustituyentes de un resto hidrocarburo alifático, saturado o insaturado y esto en posición final como resto monovalente o en otro de los átomos de carbono de la cadena alifática como resto divalente. Estos casos corresponden, entre otros a las siguientes fórmulas parciales para los restos R_1 , R_2



donde Kw_1 significa un resto hidrocarburo alifático divalente, saturado o insaturado, recto o ramificado, preferentemente con 1 - 17 átomos de carbono, especialmente con 1 - 7 átomos de

5 carbono y Kw_2 y Kw_3 significan asimismo en cada caso uno de estos restos, preferentemente de manera que $Kw_2 + Kw_3$ no tengan más de 17 átomos de carbono, especialmente no más de 7 átomos de carbono, y A_1 significa un resto hidrocarburo cíclico monovalente, por ejemplo, un resto aromático o un resto heterocíclico o alicíclico, especialmente uno de los mencionados, y A_2 significa un resto cíclico divalente correspondiente, por ejemplo, uno de los arriba mencionados.

10 Asimismo comprende la invención los éteres según la definición general, dada mas arriba, donde K significa un resto hidrocarburo que está arbitrariamente sustituido por grupos funcionales, es decir, por como mínimo uno o por varios grupos de estos iguales o diferentes.

15 Como grupos funcionales entran especialmente en consideración: los grupos hidroxilo libres, eterados o esterificados, mercapto, grupos alquiltio, especialmente alquiltio inferior y grupos feniltio, en caso dado sustituidos, átomos de halógeno, es decir, fluor, cloro, bromo ó iodo, ciano, grupos azido, oxo y nitro, grupos amino primarios, secundarios y terciarios y los correspondientes grupos acilamino, así como 20 grupos diacilamino, además, los grupos sulfamino, grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, grupos carbamoilo que en caso dado llevan uno o restos hidrocarburo, grupos ureidocarbonilo o guanidinocarbonilo o grupos sulfo, en caso 25 dado funcionalmente modificados. Estos grupos se pueden presentar como sustituyentes tanto en las cadenas hidrocarburo abiertas como en los sistemas anulares.

30 En estos grupos funcionales un grupo hidroxilo eterado es, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior, tal como el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y terc.butoxi,

que también puede estar sustituido. Así, un grupo alcoxi inferior de estos puede estar sustituido por átomos de halógeno, especialmente en la posición 2, tal como en el resto 2,2,2-tri-
 5 cloroetoxi, 2-cloroetoxi o 2-iodoetoxi, o por restos alcoxi inferior, especialmente en la posición 1, tal como en el resto 1-butoxi-etoxi, ó en la posición 2, tal como en el resto metoxietoxi. Además, los grupos hidroxilo eterados son también restos fenoxi, en caso de ser sustituidos y restos fenil-alcoxi inferior, ante todo los restos benciloxi, benzhidriloxi y tri-
 10 fenilmetoxi (tritoloxi), así como los restos heterocicliloxi. tales como especialmente los restos 2-tetrahidrofuraniloxi y 2-tetrahidropirraniloxi. Bajo grupos hidroxilo eterados se entienden también los grupos hidroxilo sililados, tal como se presentan por ejemplo, en los grupos trialquilo inferior-silil-
 15 oxi, tal como trimetilsililoxi ó dimetil-terc.butilsililoxi ó fenildialquilo inferior-sililoxi ó bien alquilo inferior-difenilsililoxi.

Un grupo hidroxilo esterificado se puede derivar tanto de un ácido inorgánico como también orgánico. De entre los correspondientes ácidos inorgánicos son de mencionar,
 20 por ejemplo, los ácidos sulfúrico y fosfórico y en especial los hidrácidos halogenados, tales como el ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y iodhídrico. En un grupo hidroxilo esterificado por un ácido orgánico está el átomo de hidrógeno
 25 del grupo hidroxilo sustituido por el resto acilo Ac. (Además, un grupo hidroxilo esterificado puede ser también un grupo hidroxilo lactonizado.)

El resto acilo Ac se deriva de un ácido orgánico y tiene uno de los significados del símbolo Ac^1 o representa el resto monovalente de un ácido sulfónico acíclico, carbo-
 30

cíclico o heterocíclico, preferentemente uno con un máximo de 18 átomos de carbono, por ejemplo, especialmente un resto alcano inferior-sulfonilo, en caso dado halogenado, tal como el resto metansulfonilo y trifluormetansulfonilo, un resto cicloalcanosulfonilo, en caso dado sustituido, tal como un resto camfer-10-sulfonilo, o un resto bencenosulfonilo, en caso dado sustituido por halógeno, nitro, alcoxi inferior y/o alquilo inferior, tal como el resto bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo (es decir, tosilo), p-clorobencenosulfonilo, p-bromobencenosulfonilo y 2,4-dinitrobencenosulfonilo.

Un resto acilo Ac^1 es el resto monovalente de un semiderivado del ácido carbónico, de un ácido carboxílico o del ácido fórmico, es decir, el resto formilo, así como un resto análogo donde en lugar del oxígeno esté azufre. El resto acilo de un semiderivado del ácido carbónico es especialmente el resto acilo de un semiéster correspondiente, por ejemplo, preferentemente un resto alcoxi inferior-carbonilo o arilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, especialmente por alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro y/o halógeno, tal como el resto metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc. butoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-iodoetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, 2-fenil-2-propoxycarbonilo, 2-p-tolil-2-propoxycarbonilo, 2-p-bifenilil-2-propoxycarbonilo, 1,1-difeniletoxycarbonilo ó p,p'-dimetoxibenzhidriloxycarbonilo. Además son de mencionar los restos acilo de los siguientes derivados del ácido carbónico: un resto carbamoilo, carbazoilo, ureidocarbonilo o guanidinocarbonilo, donde los átomos de nitrógeno pueden estar parcial o totalmente sustituidos por restos hidrocarburo, así como los correspondientes tio-análogos, tal como especialmente un resto tiocarbamoilo o tiocarbazoilo,

en caso dado sustituido por uno o dos restos hidrocarburo.

El resto acilo de un ácido carboxílico es un resto en el cual uno de los restos acíclicos, carbocíclicos, carbocíclico-acíclico, heterocíclico y heterocíclico-acíclico, en caso dado sustituido, arriba caracterizados, está enlazado al grupo carbonilo. Como especialmente preferentes son de considerar los restos acilo de los siguientes ácidos monocarboxílicos con un máximo de 18 átomos de carbono: los ácidos carboxílicos acíclicos, especialmente un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como el ácido propiónico, butírico, isobutírico, valeriánico, isovaleriánico, caprónico, trimetilacético, cenantico y dietilacético y, ante todo, el ácido acético, pero también los correspondientes ácidos alcano inferior-carboxílicos halogenados, tales como el ácido cloroacético, ácido bromoacético ó ácido α -bromoisovaleriánico; los ácidos monocarboxílicos carbocíclicos o carbocíclico-acíclicos, por ejemplo, el ácido ciclopropan-, ciclobutan-, ciclopentan- y ciclohexan-carboxílico, o bien el ácido ciclopropil- ó ciclobutil-metanocarboxílico y un ácido ciclopentil- ó ciclohexil-etanocarboxílico; los ácidos carboxílicos carbocíclicos aromáticos, por ejemplo, los ácidos benzoicos en caso dado sustituidos por halógeno, tales como grupos fluor, cloro, bromo y/o hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior y nitro; los ácidos aril- o ariloxi-alcano inferior-carboxílicos y sus análogos insaturados en la cadena, por ejemplo, los ácidos fenilacético o bien fenoxiacéticos en caso dado sustituidos como más arriba indicado para el ácido benzoico, ácidos fenilpropiónicos y ácidos cinnamónicos; y ácidos heterocíclicos, por ejemplo, ácido furan-2-carboxílico, ácido 5-terc.butilfuran-2-carboxílico, ácido 5-bromofuran-2-carboxílico, ácido tiofen-2-carboxílico, ácido nicotínico o

isonicotínico, ácido 3-(4-piridil)-propiónico, y los ácidos pirrol-2- ó -3-carboxílicos, en caso dado sustituidos por restos alquilo inferior, así como los correspondientes α -aminoácidos, especialmente los ácidos α -amino-alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, glicina, fenilglicina, prolina, leucina, valina, tirosina, histidina y asparagina.

Un resto acilo divalente Ac^2 proviene, en primer lugar, de un ácido dicarboxílico con un máximo de 18 átomos de carbono, que se derivan de los restos acíclicos, carbocíclicos, carbocíclico-acíclicos heterocíclicos y heterocíclico-acíclicos, en caso dado sustituidos, arriba caracterizados, llevando dos grupos carboxilo, en caso dado también en los heteroátomos. Como ejemplo son de mencionar los siguientes: ácido oxálico, ácido malónico, ácido mono- o di-alquilo inferior-malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maléico, ácido itacoico, ácido citraico, ácido angelicoico, ácido 1,1-ciclopentan- ó 1,1-ciclohexandicarboxílico, un ácido ftálico, quinolínico o fenilsuccínico, en caso dado sustituido por halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, y/o por alquilo inferior, alcoxi inferior y nitro, así como también el ácido tartrónico, ácido mesoxálico, ácido oxalacético, ácido málico, ácidos tartáricos, en caso esterificados o eterados en los grupos hidroxilo, ácido glutamínico y ácido asparagínico, y los derivados de estos dos últimos con grupos amino protegidos. Además, Ac^2 puede ser un derivado divalente del ácido ortocarbónico, especialmente un resto alcoxi inferior-metileno, tal como el resto dimetoximetileno o dietoximetileno, o un ácido ortocarboxílico, especialmente un resto 1-alcoxi inferior-alquilideno ó α -alcoxi inferior-bencilideno, tal como por ejemplo, metoximetileno, 1-metoxietilideno, etc-

ximetileno, l-etoxietilideno, d-metoxibencilideno y d-etoxibencilideno.

Un grupo carboxilo esterificado es uno en el que el átomo de hidrógeno está sustituido por uno de los restos hidrocarburo arriba caracterizados, preferentemente un
5 resto alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, por ejemplo, el grupo metoxi, etoxi, terc.butoxi ó benciloxicarbonilo; además, también puede ser un grupo carboxilo lactonizado.

De especial interés son también los ésteres de
10 los grupos ácido carboxílico que se derivan de alcoholes polivalentes, tales como, por ejemplo, de alcandioles inferiores o alcantrioles, tales como especialmente de etilenglicol ó propilenglicol y glicerina.

Finalmente son de mencionar también los ésteres
15 de los grupos ácido carboxílico que contienen un componente alcohol muy fácilmente eliminable reductivamente, tal como el resto p-nitrobencilo. Los éteres según la invención con tales grupos carboxilo esterificados son especialmente importantes como productos intermedios para la obtención de los correspondientes éteres que contienen un grupo carboxilo libre.
20

Un grupo amino primario es un grupo de fórmula $-NH_2$; un grupo acilamino correspondiente a este grupo tiene la fórmula $-NH-Ac$, donde Ac tiene el significado arriba caracterizado y un grupo diacilamino correspondiente lleva dos restos acilo monovalentes Ac, que pueden ser iguales o diferentes
25 o un resto acilo bivalente Ac^2 . Un grupo amino secundario lleva, en lugar de uno de los dos átomos de hidrógeno, un resto hidrocarburo monovalente donde uno o varios átomos de carbono pueden ser sustituidos por heteroátomos, por ejemplo, uno de
30 los restos arriba mencionados; un grupo acilamino derivado de

éste lleva adicionalmente el resto acilo Ac monovalente arriba caracterizado. Un grupo amino terciario lleva dos de estos restos hidrocarburo monovalentes (inclusive los restos heterocíclicos análogos), que pueden ser iguales o diferentes. Si
5 el grupo amino lleva dos sustituyentes iguales o de distinta clase (es decir, restos hidrocarburo y/o restos acilo), entonces estos pueden estar enlazados juntos por un enlace carbono-carbono ó un átomo de oxígeno, azufre o átomo de nitrógeno, en caso dado sustituido, y formar junto con el átomo de
10 nitrógeno del grupo amino un anillo heterocíclicos nitrogenado. Como ejemplo de grupos amino y acilamino especialmente preferentes son de mencionar los siguientes:

alquilo inferior amino y dialquilo inferior-amino, tal como metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino, así como
15 también pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y piperazino ó 4-metilpiperazino, fenilamino, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o nitró, difenilamino y bencilamino.

Acilamino está especialmente por carbamoilamino, carbazoilamino, mono- y di-alquilo inferior-carbamoilamino, tal como mono-
20 y di-metilcarbamoilamino, ureidocarbonilamino, guanidinocarbonilamino, alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxicarbonilamino ó terc.butiloxicarbonilamino, halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, tal como 2,2,2-
25 tricloroetoxicarbonilamino, fenil-alcoxi inferior-carbonilamino, tal como 4-metoxibenciloxicarbonilamino, alcenoilo inferior-amino, tal como formilamino, acetilamino ó propionilamino, además, por succinimido, glutarimido y ftalimido, ó por
30 2-oxopirrolidino, 2-oxopiperidino y 2-oxoperhidroazepino, que se deriva de γ -butiro-, δ -valero- y ϵ -caprolactama, así como

también por grupos bencenosulfonilamino, en caso dado sustituidos por halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, y/o alquilo inferior, alcoxi inferior y nitro, tales como el grupo bencenosulfonilamino, p-toluenosulfonilamino (tosilamino) y p-bromobencenosulfonilamino. La caracterización de arriba se refiere también a los grupos amino que son componentes de otros grupos funcionales, tales como los grupos carbamoilo, carbazoxilo, ureido, guanidino, hidrazino, semicarbazido, semicarbazono ó sulfamoilo. La denominación "inferior" se emplea aquí para restos con 1 - 7 átomos de carbono.

De entre los sustituyentes arriba mencionados son de destacar especialmente los siguientes: halógeno, y especialmente iodo, cloro ó bromo, y el grupo ciano CN; el grupo carboxilo libre o esterificado con un alcohol inferior alifático, mono ó polivalente, con 1 - 7 átomos de carbono, por ejemplo, los arriba destacados especialmente; el grupo carbamida y sus derivados de N-mono- ó di-alquilo inferior, presentando los grupos de alquilo inferior preferentemente 1 - 7 átomos de carbono y que en uno o varios átomos de carbono arbitrarios, no adyacentes al nitrógeno del amida, pueden llevar un grupo hidroxilo u otro grupo amino, esto es, los grupos carbamida que se derivan de alcanolaminas inferiores o bien diaminas; asimismo los grupos oxo, hidroxilo, alcoxi, aminoalcoxi, donde los restos alquilo presentan también preferentemente 1 - 7 átomos de carbono. Un grupo oxo se puede encontrar en la posición final con respecto a los mencionados restos hidrocarburo alifáticos, saturados o insaturados, mencionados, como grupo aldehído o en un átomo intermediario bajo formación de un grupo cetona. De entre los compuestos en los cuales están presentes varios grupos funcionales se han de mencionar, por

ejemplo, los grupos ácidos hidroxicarboxílicos y cetocarboxílicos. Pero también se pueden considerar como derivados polifuncionales del grupo metilo el grupo carboxilo y sus derivados funcionales, tales como los ésteres y amidas, por ejemplo, los grupos mencionados anteriormente o más adelante, y el grupo ciano, y, por lo tanto, especialmente el mismo K en la fórmula III puede representar uno de estos restos.

Ejemplos de grupos carbamida son: el grupo carbamida libre, los grupos N-mono- y di-alquilo inferior-carbamida, los grupos N-(hidroxi-alquilo inferior)-carbamida y N-(amino-alquilo inferior)-carbamida, con restos alquilo de 1 - 7 átomos de carbono, especialmente el grupo N-metilcarbamida, el grupo N,N-dimetilcarbamida, el grupo N-etilcarbamida, el grupo 2-hidroxietil-carbamida o el grupo 2-aminoetil-carbamida.

Los restos preferentes acabados de mencionar están especialmente presentes en la parte alifática del hidrocarburo K, pero también se pueden encontrar en la parte alicíclica y, especialmente, en los anillos aromáticos. Otros sustituyentes preferentes de los anillos aromáticos son los grupos nitro, el grupo amino o los grupos sulfo.

En primer lugar son de mencionar los siguientes grupos de los nuevos éteres según la presente invención:

a) los éteres según la fórmula (III) donde K es un resto hidrocarburo alifático, insustituido, insaturado, con 1 - 7 átomos de carbono, ó un resto hidrocarburo saturado o insaturado con este número de átomos de carbono que está sustituido como mínimo por uno de los sustituyentes funcionales aquí especialmente destacados en último lugar.

b) los éteres según una de las fórmulas (V), (VI) ó (VII) de arriba, donde K o bien uno de los grupos A_1 , $-Kw_1-A_1$ y

$Kw_2-A_2-Kw_3$ está insustituido o sustituido por uno o varios de los sustituyentes funcionales aquí especialmente destacados en ultimo lugar, y donde los grupos Kw_1 , Kw_2 y Kw_3 tienen 1 - 7 átomos de carbono; los restos mencionados en ultimo lugar son especialmente restos hidrocarburo saturados.

De entre los éteres de los grupos a) y b) de arriba son nuevamente de destacar especialmente aquellos en los cuales como sustituyente está presente un grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, o un grupo ciano, debiéndose tener en consideración especialmente los grupos éster o amida especialmente mencionados mas arriba. Son de mencionar especialmente los éteres donde K representa uno de estos grupos.

Entre los éteres de la presente invención se han de distinguir por una parte los 12-monoéteres y los 10,12-diéteres, y por otra parte los 10-monoéteres. Los primeros se forman por lo general en la alquilación directa de papulacandina A ó -B, como mas abajo se señala con más detalle, mientras por lo general los 10-monoéteres no se obtienen por esta vía directa en rendimiento satisfactorio.

Los 10-monoéteres se obtienen por lo tanto en la mayoría de los casos a través de los diéteres, preparandose aquellos diéteres en los cuales el grupo 12-OH fenólico está eterado con un grupo fácil y selectivamente disociable. Un grupo éter disociable de estos es, por ejemplo, el grupo p-nitrobencilo y el grupo p-aminobencilo; estos restos se pueden disociar facilmente por reducción bajo formación del grupo fenol. Son especialmente los 12-p-nitrobencil- y p-aminobenciléteres en los cuales el grupo fenol en la posición 10 está eterado con otro resto éter arbitrario, especialmente uno de los mas arriba especialmente destacados, obteniéndose como productos

de partida para los 10-monoésteres de la presente invención.

Los 10-monoésteres de la papulacandina A y B tienen un efecto fungicida especialmente destacado y representan por lo tanto, un objeto preferente de la presente invención.

5 Se preparan en primer lugar los 10-monoésteres de la papulacandina A y B, especialmente de la papulacandina B que presentan los grupos éter mas arriba destacados.

También en los 12-monoésteres y 10,12-diésteres se da preferencia al empleo de la papulacandina B.

10 De los éteres de la papulacandina según la presente invención son especialmente de interés aquellos en los cuales los grupos éter presentan grupos funcionales que los capaciten para la formación de sal, tales como, por ejemplo, grupos carboxilo y grupos amino, o bien sustituyentes heterocíclicos básicos, ya que muchas de estas sales son fácilmente solubles en agua.

15 De las sales metálicas de los éteres que llevan grupos ácido son de especial importancia aquellas de los alcalis, por ejemplo, del sodio o del potasio, pero también aquellas del calcio y del magnesio, ya que se disuelven fácilmente en agua y así se pueden emplear para la preparación de soluciones acuosas inyectables. En los éteres que contienen grupos básicos se puede lograr la solubilidad en agua preparando las sales de adición de ácido y también las sales amónicas cuaternarias. Se emplean ácidos terapéuticamente utilizables, tales como hidrácidos halogenados, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como los ácidos fórmico, acético, pro-
25 piónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cí-
30

trico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; los ácidos fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico ó p-aminosalicílico, ácido embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, 5 etilensulfónico; ácidos halógenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico ó sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina.

Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también 10 para la purificación de las bases obtenidas, transformando las bases en sales, separando éstas y de las sales liberando de nuevo las bases. Debido a la estrecha relación entre las bases en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo a terior y a continuación bajo las bases libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sa 15 les.

Los éteres de la populacandina A y B y sus sales según la presente invención representan, en comparación con los compuestos de populacandina mencionados al principio, unos anti 20 bióticos antimicóticos y/o antivirales de mayor eficacia y/o distinto espectro de eficacia. Tienen un buen efecto antifungal contra los hongos similares a la levadura, tales como ante todo *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton* o *Microsporum*. Así presentan, por ejemplo en la comprobación in vivo en el ensayo de diluición de Agar según Ericsson y 25 Sherris (1971) (*Acta Path. Microbiol. Scand. Sektion B, Suppl.* nº 217. 79B, 1-90) un buen efecto antimicótico contra *Candida albicans* o *Candida tropicalis* en un margen de concentración de 0,2 - 50 mcg/cc. Los nuevos compuestos se destacan por su 30 reducida toxicidad en comparación con los antibióticos de efec

to antifungal conocidos. Por lo tanto se pueden emplear para combatir las infecciones provocadas por los hongos mencionados especialmente *Candida albicans*, además, como aditivo a los piensos, para la conservación de alimentos o como medios de desinfección.

Los nuevos éteres de las papulacandinas A y B tienen además un efecto anti-viral y se pueden emplear para la obtención de preparados, por ejemplo de aplicación topical, para combatir las afecciones virales, tales como por ejemplo Herpes virus hominis.

Los éteres de papulacandina A y B de la presente invención se pueden obtener según los métodos en si conocidos para la obtención de éteres aromáticos de la papulacandina A ó papulacandina B o de sus monoéteres, evitándose preferentemente las condiciones fuertemente alcalinas o fuertemente ácidas, bajo las cuales la molécula de papulacandina no es estable. El procedimiento de la presente invención para la obtención de los nuevos éteres se caracteriza, por lo tanto, porque la papulacandina A o la papulacandina B ó sus monoéteres, evitando condiciones fuertemente ácida o alcalina, se tratan con medios que son capaces de eterizar los grupos hidroxilo fenólicos y, si se desea, en los diéteres obtenidos, un grupo hidroxilo eterado, en caso dado, se libera y/o, en caso dado, en como mínimo uno de los restos éter los grupos funcionales se modifican o se liberan de los grupos protectores o se transforman entre si.

Se da preferencia a la reacción de los mencionados productos de partida con un compuesto de halógeno R_1X o bien R_2X , correspondientes a resto éter R_1 ó bien R_2 a introducir, donde X significa halógeno, especialmente iodo o bromo,

en presencia de un medio básico, especialmente de óxido de plata o carbonato de plata. En lugar de los compuestos de halógeno se pueden emplear, sin embargo, también en caso dado los correspondientes alcoholes en presencia de un catalizador ácido, tal como de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico o, preferentemente, de un ácido Lewis, tal como, por ejemplo, triluoruro de boro o cloruro de zinc.

Otra forma de obtención preferente de los éteres consiste en la reacción de los productos de partida con un diazoalcano. Este método tiene importancia práctica solo en los casos en los cuales el compuesto diazoico que corresponde al grupo éter a introducir se puede obtener fácilmente.

Otro método preferentes para la obtención de los nuevos éteres según la presente invención se basa en el ataque nucleofilo del ión fenolato en la reacción de los mencionados productos de partida con un compuesto insaturado en el cual el enlace doble está conjugado con un grupo electronegativo, por ejemplo, carboxilo, ciano, nitro. Se realiza aquí una adición del mencionado compuesto insaturado al ion fenolato en el sentido de una adición según Michael bajo formación de un fenoléter. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un hidruro de metal, por ejemplo, de un hidruro de sodio, preferentemente en presencia de dimetilformamida. Como compuestos insaturados se pueden emplear, por ejemplo, éster del ácido acrílico, tales como éster de metilo o de etilo, ó acrilonitrilo.

En los métodos arriba descritos y partiendo de papulacanolina A ó B se forman en la mayoría de los casos mezclas del 12-monoéter y del 10,12-diéter. Estos se pueden separar entre si en forma en si conocida, por ejemplo, por méto-

dos de separación físicos, tales como cromatografía, cristalización, distribución entre distintas fases, etc. Los monoéteres así obtenidos se pueden hacer reaccionar según los métodos arriba descritos asimismo a diéteres, por ejemplo, por
5 tratamiento con el compuesto de halógeno correspondiente al resto a introducir, en presencia de óxido de plata. Se pueden obtener así diéteres con distintos restos éter R_1 y R_2 .

Los 10-monoéteres arriba mencionados y especialmente destacados se pueden obtener de los diéteres acabados de
10 mencionar, con distintos restos R_1 y R_2 , en los cuales el resto éter R_1 en la posición 12 es un resto fácilmente reducible bajo condiciones benignas, tal como especialmente el resto p-nitrobencilo y que por lo tanto se puede disociar selectivamente. La reducción del grupo p-nitrobencilo se puede realizar
15 por ejemplo, con zinc/ácido acético glacial en presencia de un alcohol alifático inferior, por ejemplo, de un alcohol con 1 - 7 átomos de carbono, tal como metanol ó etanol, ó de un nitrilo alifático inferior, tal como acetonitrilo, a temperatura baja o a temperatura ambiente, por ejemplo, a $20^\circ - 23^\circ$.

20 La reacción de los productos de partida con los mencionados medios de alquilación se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo, entre unos 0° y unos 60°C , por ejemplo, a temperatura ambiente, en los disolvente para esto usuales y, en caso dado, bajo adición de los catalizadores usuales. Así
25 se efectúa ventajosamente la reacción con un compuesto de halógeno $X-CH_2-K$ y óxido de plata, donde X tiene el significado arriba indicado y X significa bromo o cloro, en dimetilformamida a 0° ó temperatura ambiente empleándose por ejemplo, 5 - hasta 25 equivalentes de óxido de plata y 5- hasta 50, por e-
30 jemplo, 10- 25 equivalentes del compuesto de halógeno. La

reacción ha terminado, por lo general, entre unos 50 minutos y 3 horas. Otros disolventes que entran en consideración son los éteres, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano

5 La transformación en caso dado a realizar de los grupos funcionales en los restos éter se realiza según métodos en si conocidos, empleándose sin embargo solo aquellos métodos que dejan intacta la estructura de la papulacandina. Se deberan evitar, por lo tanto, por ejemplo, las condiciones
10 fuertemente alcalinas o ácidas.

En especial se pueden reducir los grupos funcionales conteniendo el grupo nitrobencilo, tal como por ejemplo un grupo carboxilo esterificado con un alcohol nitrobencílico, tal como mas arriba descrito para la reducción del resto p-nitrobencilo.
15

Los grupos funcionales existentes en los restos éter, tales como los grupos hidroxilo o grupos amino, se pueden acilar, por ejemplo, en forma conocida. Los grupos carboxilo se pueden transformar en forma en sí conocida en sus ésteres o amidas. A la inversa, los grupos éster, por ejemplo, los
20 grupos éster fácilmente saponificables, tal como el grupo trifluoracetato, se pueden transformar en caso dado en los grupos hidroxilo libres. Los grupos amino se pueden alquilar, si se desea y/o transformar en las sales amónicas cuaternarias.

25 Como ya se ha mencionado al principio, los productos de partida, la papulacandina A y B, se pueden obtener por cultivo de la cepa NRRL n^o 8086. Para la obtención de la papulacandina se cultiva aeróbicamente *Papularia sphaerosperma* o una mutante formadora de papulacandina en una solución de
30 cultivo conteniendo agua, una fuente de carbono o de nitrógeno,

asi como sales inorgánicas, hasta que la solución nutriente muestra un efecto claramente antibiótico y a continuación se aísla la papulacandina. Las mutantes formadoras del antibiótico papulacandina se pueden obtener, por ejemplo, bajo los efectos de rayos ultravioleta o rayos X ó de aceites de mostaza-nitrógeno. Preferentemente se emplea la cepa NRRL 8086 (A 32 283).

Como fuentes de carbono son de mencionar, por ejemplo: carbohidratos asimilables, por ejemplo, glucosa, sacarosa, lactosa, manita, féculas, glicerina, además inosita. Como nutrientes nitrogenosos sean mencionados: aminoácidos, péptidos y proteínas, asi como sus productos de disociación, tales como peptona o triptona, además, extractos de carne, las partes hidrosolubles de los granos de trigo, tales como maiz y trigo, de residuos de destilación en la obtención de alcoholes, de levaduras, judias, especialmente de la planta de soja, de semillas, por ejemplo, de la planta de algodón, etc, pero también sales amónicas y nitratos. De otras sales inorgánicas puede contener el caldo de cultivo, por ejemplo, cloruros, carbonatos, sulfatos, fosfatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, de magnesio, de zinc y de manganeso.

El cultivo se efectua aerobicamente, esto es, por ejemplo, el cultivo superficial en reposo, preferentemente submerso, bajo agitación o bajo agitación con aire u oxígeno en matraces de agitación o en los fermentadores conocidos. Como temperatura es adecuada una entre 18 y 40°C, preferentemente unos 23°C. Un efecto esencialmente antifungal le muestra el caldo de cultivo por lo general después de 1/2 hasta 5 días. Preferentemente se cultiva en varias etapas, es decir, primeramente se preparan uno o varios pre-cultivos en medio de culti-

vo líquido que entonces se inyectan al medio de producción propiamente dicho, por ejemplo, en una proporción de 1 : 20. El pre-cultivo se obtiene, por ejemplo, dejando crecer un micelo esporificado obtenido por un crecimiento durante unos 14 días en medio de cultivo sódico, en un medio líquido durante 48 horas.

El aislamiento del antibiótico del medio de cultivo se efectúa según métodos conocidos teniendo en consideración las propiedades químicas, físicas y biológicas del antibiótico.

Así se puede extraer el antibiótico, por ejemplo, del caldo de cultivo sin filtrar con un disolvente orgánico poco miscible con agua, por ejemplo, éster acético. Este así llamado procedimiento "whole-broth" se emplean preferentemente debido a que el antibiótico se encuentra tanto en el micelo como también en el filtrado del cultivo. El antibiótico se acumula en la fase orgánica acuosa, por ejemplo, en el éster acético y esta fase se separa del líquido de cultivo extraído y del "lodo" (micelo extraído y componentes sólidos del caldo de cultivo). El residuo obtenido en la extracción se puede someter a una o varias ulteriores extracciones con el mismo o con otros disolventes.

También se puede extraer solo el micelo separado por filtración del agente auxiliar de filtración o el filtrado de cultivo. El micelo lavado con agua (junto con el agente auxiliar de filtración) se extrae preferentemente con un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo, un alcohol inferior con 1 - 4 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, además, sulfóxido dimetílico, formamida, dimetilformamida, metilacetamida, dioxano, tetrahi-

dofurano, acetona o con mezclas de estos disolventes con agua, especialmente metanol acuoso. El filtrado del cultivo se extrae con un disolvente no miscible con agua, por ejemplo, con éster acético, con alcohol no miscible con agua, tal como
5 n-butanol, con cetonas alifáticas superiores; por ejemplo, metilisopropilcetona.

Para la purificación del producto en bruto obtenido después de evaporar el disolvente se puede hacer uso, por ejemplo, de la extracción, de la precipitación, de la distribución entre fases de disolventes no miscibles, o de la
10 absorción, ante todo de la cromatografía. Así se pueden retirar del producto en bruto, por ejemplo, el extracto éster acético, del caldo de cultivo, partes considerables de sustancias acompañantes por procesos de purificación sencillos consecuti-
15 vos, tales como extracción del producto en bruto secado o disuelto con disolventes en los cuales el antibiótico sea insoluble, por ejemplo, hidrocarburos, tales como éter de petróleo, ciclohexano, o hidrocarburos halogenados anhidro, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono. Pero tam-
20 bién se puede disolver el producto en bruto, por ejemplo, en metanol, y separar de las sustancias acompañantes con medios de adsorción, tales como carbón activo, gel de sílice, silicato de magnesio, óxido de aluminio ó mezclas de los mismos, o resinas de adsorción, por ejemplo, dextrano reticulados,
25 tal como "Sephadex" (de la firma Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala). Por ejemplo, el producto en bruto se puede purificar por repetida cromatografía en columna empleando gel de sílice. El antibiótico se eluye preferentemente por el procedimiento de gradientes con mezclas de cloroformo o tetraclorocar-
30 bono y metanol, aumentandose escalonadamente el contenido por-

centual del disolvente mas fuertemente polar. Si el extracto obtenido por extracción del caldo de cultivo se cromatografía en una mezcla de gel de sílice y, por ejemplo, cloroformo/metanol como eluyente, se encuentra casi la cantidad total del
5 antibiótico extraído del caldo de cultivo repartido en los eluados de la concentración metanólica de un 5-20%.

La distribución arriba mencionada entre fases de disolventes no miscibles se puede realizar también como repartición en contra-corriente en un aparato según Craig.

10 Como sistema disolvente se emplea, por ejemplo, una mezcla de éster acético, ciclohexano, metanol y agua.

Para la obtención de los distintos componentes unitarios del antibiótico se puede efectuar su separación y aislamiento, por ejemplo, según el método de cromatografía de
15 capa delgada preparativa bajo las condiciones descritas para la demostración analítica. Mas ventajosa en la separación mediante cromatografía de columna, empleandose como agente de absorción, por ejemplo, gel de sílice y produciendose la elución preferentemente según el procedimiento de gradiente con
20 una mezcla de cloroformo y metanol. El aumento de la concentración del disolvente polar se efectua convenientemente en escalonamientos porcentuales pequeños, por ejemplo, 5 - 20 metanol o se trabaja según el método de elución de gradiente continuo. El antibiótico se eluye preferentemente en una concentra-
25 ción de metanol de un 10 %. El procedimiento de purificación se puede, en caso dado, repetir de nuevo.

En la cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (por ejemplo, con cloroformo-metanol ó con éster acético-acetona-agua como eluyente) y bioautografía con *Candida albicans* se pueden aislar como mínimo cinco componentes an-
30

tibióticamente activos, cuyos valores Rf en el cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice se indican en la tabla I: El sistema 1 indica cloroformo-metanol (4:1) dos pasadas; el sistema 2 indica éster acético-acetona-agua (72:24:4) dos pasadas.

T a b l a I

Sustancia	Sistema I	Sistema 2
<u>Papulacandina</u>		
Componente A	0,35	0,41
Componente B	0,27	0,32
Componente C	0,24	0,28
Componente D	0,45	0,74
Componente E	0,47	0,51

Aproximadamente un 70 % del antibiótico se compone del componente principal B, aproximadamente un 20 % del componente A.

El antibiótico papulacandina B muestra las siguientes propiedades químicas y físicas:

Es una sustancia ligeramente ácida, en forma cristalina blanca. Es soluble en alcoholes, por ejemplo, en alcanoles inferiores, tales como metanol, etanol, n-propanol, así como cetonas, por ejemplo, dialquilo inferior-cetonas, tales como acetona, metilisobutilcetona, además, en dimetilformamida, sulfóxido dimetílico y piridina; es de difícil solución en éster acético e hidrocarburos clorados, tales como cloruro metilénico, cloroformo y tetraclorocarbono (10 - 100 mg/litro); en agua, éter de petróleo, éteres, hexano el compuesto es prácticamente insoluble. P.f. 193 - 197° (descomposi-

ción).

Análisis elemental (calculado para $C_{47}H_{64}O_{17}$)

C calculado 62,65 %; hallado 61,69 %

H calculado 1,16 %; hallado 7,18 %.

5 $[\alpha]_D^{20} = +50,0 \pm 1^\circ$ (c = 0,46 en metanol).

Espectro UV (en etanol)

λ max 232 nm ($\epsilon = 42\ 000$)

240 nm ($\epsilon = 42\ 000$)

268 nm ($\epsilon = 44\ 800$)

10 300 nm ($\epsilon = 31\ 200$)

Espectro IR en KBr (véase el ejemplo 1)

Espectro RMN 360 MHz, véase Fig. 1

El antibiótico papulacandina componente A muestra las siguientes propiedades químicas y físicas:

15 Es una sustancia ligeramente ácida, en forma cristalina blanca, que tiene las mismas propiedades de solubilidad como el componente B.

P.f. 171 - 173°C (descomposición)

Análisis elemental (calculado para $C_{47}H_{66}O_{16}$)

20 C hallado 62,29 C calculado 63,64

H hallado 7,54 H calculado 7,50

Espectro UV (en etanol):

λ max 232 nm escalón

242 nm ($E_{max} = 425$)

25 265 nm ($E_{max} = 520$)

Espectro IR en KBr, véase el ejemplo, 1

$[\alpha]_D^{20} = +130 \pm 1^\circ$ (c = 0,419 en metanol)

Espectro RMN 360 MHz, véase Fig. II

Espectro RMN 360 MHz
de papulacandina A
(CD₃CO)

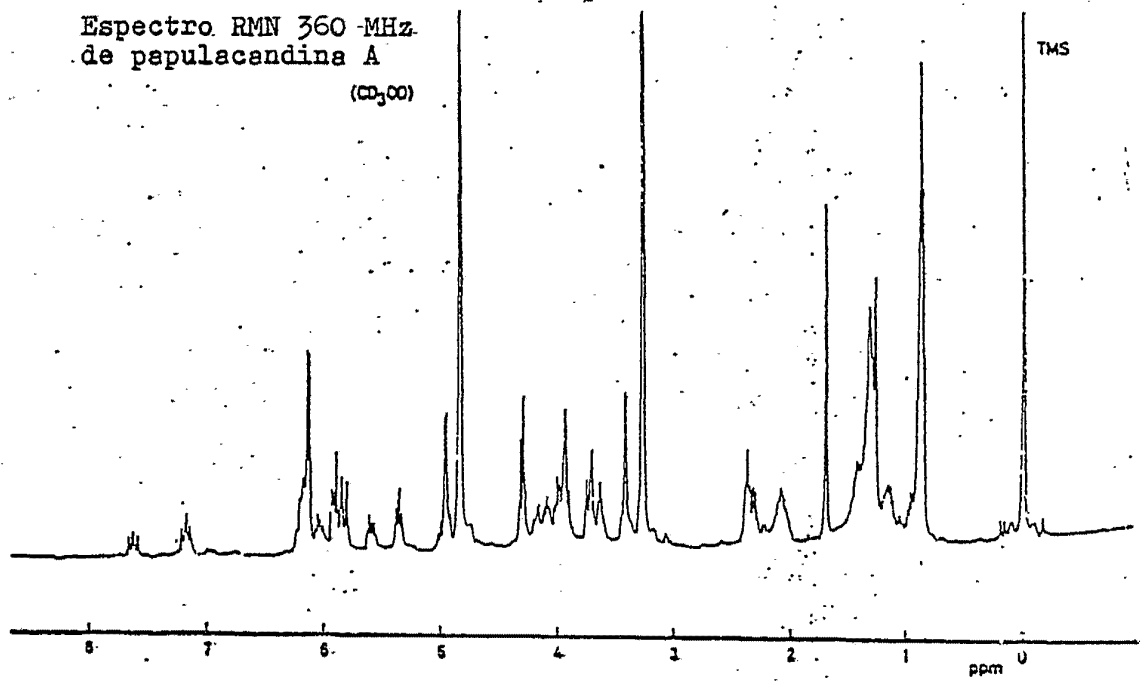


Fig. I

Espectro RMN 360 MHz
de papulacandina B
(CD₃CO)

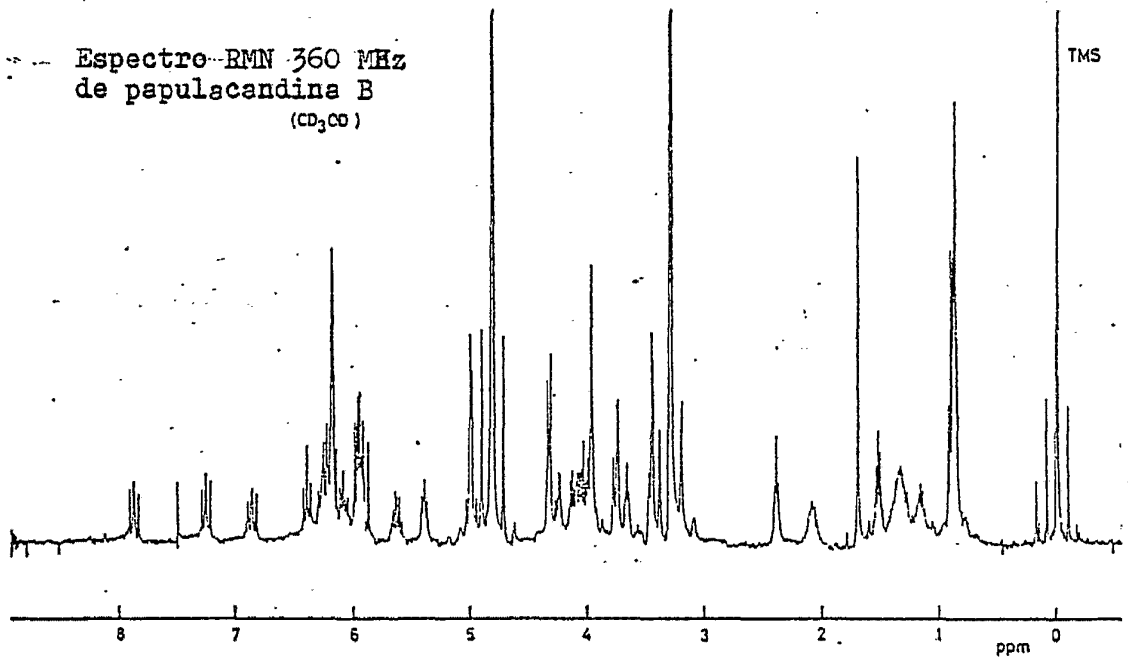


Fig. II

Datos 13 C - RMN de papulacandina B

Adjudicación	ppm
C(1'') y	169,1
C(1''')	168,5
5 C(10)	161,6
C(12)	154,5
C(8'')	146,1
C(8)	145,5
	143,6
	141,7
	141,0
	138,7
Atomos de car. bono olefinicos	137,6
	136,2
	131,6
	127,1 (3C)
	125,4
	122,2
	121,7
20 C(9)	116,5
C(1)	112,0
C(1')	105,4
C(13)	103,1
25 C(11)	100,1

	Adjudicación	ppm
		77,6 (2C)
		76,5
5	C(7'')	74,8
	C(8''')	74,1 (2C)
	C(2) a C(5)	74,0 (2C)
	C(2') a C(5')	72,6
		71,9
		70,4
10	C(6')	64,9
	C(6)	61,6
	C(6'')	40,1
	C(14'')	37,6
	C(13'')	35,3
15	C(12'')	31,6
	C(9''')	31,0
	C(15'')	30,5
	C(18'')	19,5
	C(17'')	12,3
20	C(16'')	11,7
	C(10''')	10,2

Los nuevos éteres de papulacandina A y B según la presente invención se pueden emplear, como ya se ha mencionado, como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los compuestos mencionados en mezcla con un excipiente orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación tópica, parenteral o enteral. Como tales entran en consideración aquellas sustancias que no reaccionen con el nuevo compuesto, tales como, por ejemplo, gela-

tina, laetosa, fécula, estearato de magnesio, aceites vegetales, alcoholes bencílicos u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar como tabletas, grageas, polvos, supositorios o en el forme líquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas o unguentos. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendran adyuvantes, tales como agentes de conservación, de estabilización, de humectación o de emulsión. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. También los aditivos a los piensos, los agentes de conservación y de desinfección se pueden mezclar, como es sabido con excipientes adecuados.

En primer lugar entran en consideración los preparados farmacéuticos de aplicación topical, tales como cremas, unguentos, geles, pastas, espumas, tinturas y soluciones, que contienen desde aproximadamente un 0,005 % hasta aproximadamente un 1 % de sustancia activa.

Las cremas son emulsiones de aceite-en-agua que presentan más de un 50 % de agua. Como base oleaginosa se emplean en primer lugar alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol laurílico, cetílico o estearílico, ácidos grasos, por ejemplo, ácido palmítico ó esteárico, ceras líquidas hasta sólidas, por ejemplo, miristato isopropílico, cera de lana o cera de abejas, y/o hidrocarburos, por ejemplo, vaselina (petrolatum) ó aceite de parafina. Como emulsionantes entran en consideración las sustancias con propiedades principalmente hidrófilas, tales como los correspondientes emulsionantes no iónicos, por ejemplo, ésteres de ácido graso de polialcoholes o productos de adición de óxido etilénico de los mismos, tales como ésteres de ácido graso de poliglicerina ó éster de ácido graso de po-

lioxietilensorbitano (tweens), además éteres de alcohol graso o ésteres de ácido graso de polioxietileno, o los correspondientes emulsionantes iónicos, tales como las sales de metal alcalino de los sulfatos de alcohol graso, por ejemplo, cetilsulfato sódico ó estearilsulfato sódico, que generalmente se emplean en presencia de alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcohol estearílico. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, medios que evitan un secado de las cremas, por ejemplo, polialcoles, tales como glicerina, sorbita, polietilenglicol y/o polietilenglicoles, además, agentes de conservación, odorantes, etc.

Los ungüentos son emulsiones de agua-en-acéte que contienen hasta un 70 %, preferentemente sin embargo, un 20 % hasta un 50 % de agua o fase acuosa. Como fase grasa entran en primer lugar en consideración los hidrocarburos, por ejemplo, vaselina, aceite de parafina y/o aceite de parafina duro y/o parafina dura, que para mejorar la capacidad ligadora de agua contienen preferentemente compuestos hidroxí adecuados, tales como alcoholes grasos o ésteres de los mismos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcoholes de cera de algodón ó bien cera de algodón. Los emulsionantes son las correspondientes sustancias lipófilas, tales como éster de ácido graso de sorbitan (spans), por ejemplo, oleato de sorbitano y/o estearato de sorbitano. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, medios para retener la humedad, tales como polialcoholes, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sorbita y/o polietilenglicol, así como agentes de conservación, odorantes, etc.

Los ungüentos grasos son anhidro y contienen como base especialmente hidrocarburos, por ejemplo, parafina, vaselina y/o parafinas líquidas, además, grasa natural o parcial

mente sintética, por ejemplo, triglicérido de grasa de coco, o preferentemente aceites endurecidos, por ejemplo, aceite de cacahuete ó de ricino hidrogenado, además, ésteres parciales del ácido graso de la glicerina, por ejemplo, glicerín-mono- y di-estearato, así como los alcoles grasos incrementadores de la capacidad de recepción de agua, por ejemplo, los mencionados en relación con los ungüentos, emulsionantes y demás aditivos.

Las pastas son cremas y ungüentos con componentes pulverulentos absorbentes de la secreción, tales como óxidos de metal, por ejemplo, óxido de titanio u óxido de zinc. además, talco y/o silicatos de aluminio, que tienen por cometido ligar la humedad y secreciones existentes.

Las espumas se administran desde recipientes a presión y son emulsiones de aceite-en-agua líquidas presentes en forma de aerosol, pudiéndose emplear como agentes de propulsión los hidrocarburos halogenados, tales como los cloro-fluoralcanos inferiores, por ejemplo, diclorodifluormetano y diclorotetrafluoretano. Como fase oleaginosa se emplean, entre otros, hidrocarburos, por ejemplo, aceite de parafina, alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico, ésteres de ácido graso, por ejemplo, miristato isopropílico, y/o otras ceras. Como emulsionantes se emplean, entre otros, mezclas de aquellos con propiedades principalmente hidrófilas, tales como éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitano (tweens) y aquellos con propiedades principalmente lipófilas, tales como éster de ácido graso de sorbitano (spans). Se añaden los aditivos usuales, tales como agentes de conservación, etc.

Las tinturas y soluciones llevan como mínimo una base acuoso-etanólica a la que, entre otros, se han agre-

gado polialcoholes, por ejemplo, glicerina, glicoles, y/o polietilenglicol, como medio de humectación para la reducción de la evaporación y sustancias re-engrasantes, tales como ésteres de ácido graso con polietilenglicoles inferiores, es decir sustancias lipófilas, solubles en mezcla acuosa, como

5 sustitución de las sustancias grasas extraídas a la piel con el etanol y, si es necesario, otros agentes auxiliares y adicionales.

La obtención de los preparados farmacéuticos de aplicación topical se efectúa en forma conocida, por ejemplo, por suspensión o solución de la sustancia activa en la base o en una parte de la misma si es necesario. En la elaboración de la sustancia activa como solución éste se disolverá por regla general antes de la emulsión en una de las dos

10 fases; al elaborar a suspensión se mezclará después de la emulsión con una parte de la base y después se agregará el resto de la formulación.

El procedimiento de arriba para la obtención de los nuevos éteres de papulacandina A y B comprende también aquellas formas de ejecución en las que se parte de cualquier

20 etapa y se realizan las etapas que faltan ó en la que un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

La invención se describe en los ejemplos a continuación. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

25 Ejemplo 1

Un tubito de agar inclinado bien crecido con *Papularia sphaerosperma* A 32283 se suspende con 5 cc de tampón de fosfato 0,2-m a un pH de 7. 3 matraces de Erlenmayer con 1 estrangulación ("baffle"), cada uno con 100 cc de solu-

ción de cultivo, que por 1 litro de agua de la red contiene 20 g de harina de soja y 20 g de manita y cuyo pH antes de la esterilización se ajustó con lejía sódica 1-n a 8,5, se inyectan cada uno con 5 cc de la suspensión de papularia y se incuba durante 48 horas en una máquina agitadora rotativa a 250 r.p.m. a 23°. Cada vez 25 cc del cultivo así obtenido se inyectan en 6 matraces de Erlenmayer con 4 baffles con 500 cc de la solución de cultivo de arriba. Los matraces se incuban a continuación a 23°C en una máquina agitadora rotativa con 120 r.p.m. durante 48 horas.

1,5 litros de cultivo de los matraces de 2 litros se trasladan a un fermentador de 50 litros, que contiene 30 litros del caldo de cultivo de arriba, y se incuba durante 48 horas a 23°. Después se trasladan 15 litros del cultivo a un fermentador con 300 litros del caldo de cultivo de arriba. Este fermentador tiene un volumen total de 500 litros y está dotado de un agitador de turbina de 6 hojas y 4 baffles. Las condiciones de cultivo en el fermentador son: presión 1 atmósfera de sobrepresión, velocidad de agitación 450 r.p.m., temperatura 23°, paso de aire 1 litro V/V/min. Las condiciones corresponden a una proporción de absorción de oxígeno, medido en solución de sulfito, de 200 mM O₂/l/h. La formación óptima del antibiótico papulacandina se presentan después de unas 60 horas de incubación. La solución de cultivo presenta entonces un pH de 6,7. Tiene una actividad de 10 - 12 mm de halo inhibitor en el ensayo de difusión de agar con *Candida albicans* empleando Whatmann A discs Ø 6 mm.

600 litros de la solución de cultivo obtenida se filtran bajo adición de 2 % de agente auxiliar de filtración "Decalite" (tierra de diatomeas). 560 litros de filtrado del

cultivo se ajustan con lejía sódica a un pH de 8,6 y en un extracto continuo se extrae dos veces con éster acético en proporción 2 : 1. El refinado acuoso inactivo se desecha. 600 litros de fase éster acética se concentran en vacío. Se obtiene un concentrado de 45 litros.

91 kg de micelo del filtrado de arriba se agitan 1 vez con 200 litros y 1 vez con 100 litros de metanol y en cada caso se filtra. El micelo inactivo se desecha. 300 litros de extracto metanólico se concentran en vacío. Se obtiene un extracto de micelo acuoso de 33 litros que con NaOH se ajusta a un pH de 8,4 y se extrae 2 veces, cada una con 66 litros de éster acético. El refinado acuoso inactivo se desecha.

120 litros de extracto éster acético de micelo se reúnen con los 45 litros de extracto de filtrado de cultivo éster acético de arriba y se concentra en vacío. Se obtienen 1,85 litros de concentrado de éster acético que se mezclan con 2 litros de metanol al 85 % y se extrae 3 veces, cada una con 2 litros de éter de petróleo. Las fases de éter de petróleo inactivas se desechan y la fase metanólica se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtienen 51 g de residuo marrón oscuro, viscoso que se disuelve en 200 cc de metanol al 85 % y se extrae 2 veces, cada una con 300 cc de heptano. Las fases de heptano inactivas se desechan. La fase metanólica se evapora y se seca en alto vacío. Se obtienen 41,8 g de residuo de extracto.

Del residuo de extracto se cromatografian 18 g en una columna (\varnothing 5,4 cm, h = 140 c,) que contiene 1000 g de gel de sílice (Merck, granulometría 0,05 - 0,2 mm). Los 12,3 g de residuo de extracto se disuelven en 50 cc de metanol, se mezcla con 50 g de gel de sílice y la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo pulverulento secado se alimenta a la co-

lumna. La elución se efectúa en fracciones de 1 litro cada una con mezclas de cloroformo-metanol bajo aumento escalonado de la concentración de metanol. Se comienza con un contenido en metanol de un 4 % y se termina con un 50 % de metanol. La
5 velocidad de paso asciende a 500 cc/hora. Las fracciones se evaporan en vacío y el residuo se seca en alto vacío. Las fracciones se reúnen entonces en base de comprobación cromatográfica de capa delgada y bioautográfica. Las fracciones 1 - 16 (eluidas con 1 - 4 % de metanol) son solo debilmente activas
10 y se desechan. Las fracciones 17 - 23 (eluidas con 4 - 7 % de metanol) contienen la papulacandina D y E. Las fracciones 24 - 27 (eluidas con 7 % de metanol) contienen la papulacandina A. La fracción 28 (eluida con 10 % de metanol) contiene una mezcla de papulacandina A y B. Las fracciones 29 - 31 (eluidas con
15 10 % de metanol) contienen papulacandina B. La fracción 32 y 36 (eluidas con 10 - 20 % de metanol) contienen, además de papulacandina B, también papulacandina C con pequeño valor Rf. Las restantes fracciones (eluidas con 20 - 50 % de metanol) contienen ulteriores sustancias activas en pequeñas cantidades.

20 Para aislar la papulacandina B se cristaliza el residuo de las fracciones 29 - 31 (1,86 g) en acetonitrilo o se precipita de acetona/éter/hexano. Se obtienen 1,5 g de papulacandina B como cristalizado incoloro ó bien como polvo incoloro del p.f. 193 - 197°C (descomposición). Para aislar la
25 papulacandina A se cristaliza el residuo de las fracciones 24 - 27 (1,5 g) en acetonitrilo o se precipita en acetona/hexano. Se obtienen 1,2 g de papulacandina A pura como cristales incoloros o bien como polvo, del p.f. 171 - 173°C.

Ejemplo 2

1 g de papulacandina B, 2,65 g de óxido de plata (10 equivalentes) y 3,4 g de bromuro alílico (10 equivalentes) se agitan en 100 cc de dimetilformamida durante 50 minutos intensamente a temperatura ambiente hasta que según el cromatograma de capa delgada haya desaparecido toda la papulacandina B. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en una columna con 100 g de gel de sílice. Como eluyente se emplea cloroformo con cantidades incrementadas (2 - 20 %) de metanol. Las fracciones se reúnen conforma al gromatograma de capa delgada. Después de precipitar el acetona-éter-hexano se obtiene la papulacandina B - 10,12-dialiléter como polvo amorfo incoloro.

Valor Rf : 0,42 en $\text{CHCl}_2\text{-CH}_3\text{OH-(4:1)}$;

UV: $\lambda_{\text{max}} (\xi)$ (etanol): 235 nm (38000), 264 nm (37 600),

20 297 nm escalón;

IR: 3500, 2950, 1705, 1620, 1465, 1430, 1380, 1345, 1305, 1265, 1150, 1065, 1035, 1005, 870 cm^{-1} .

Las fracciones que contienen papulacandina B-12-mono-aliléter, se reúnen y se evapora. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-12-mono-aliléter como polvo amorfo incoloro.

Valor Rf: 0,3 en $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-(4:1)}$;

UV: $\lambda_{\text{max}} (\xi)$ (etanol): 235 nm (37 600), 265 nm (38 700),

297 nm escalón;

30 IR: 3500, 2950, 1710, 1620, 1465, 1430, 1380, 1345, 1305, 1265,

1150, 1065, 1035, 1005, 870 cm^{-1} .

^{13}C -RMN: 71,8 ppm ($-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}_2$)

156,14 ppm (C-12)

161,74 ppm (C-10)

5 Ejemplo 3

1,45 g de papulacandina B, 3,84 g de óxido de
 pla a (10 equivalentes) y 12,76 g de 1,3-diiodopropano (25
 equivalentes) se agitan intensamente durante 3 1/2 horas en 150
 cc de dimetilformamida hasta que en el cromatograma de capa del-
 10 gada haya desaparecido toda la papulacandina B. Después se
 filtra la solución de reacción a través de celita y se evapora
 hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente
 se filtra a través de celite y se vuelve a evaporar. El produc-
 to en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cro-
 15 matografía en una columna de 100 g de gel de sílice. Como elu-
 yente se emplea cloroformo con cantidades incrementadas de
 metanol (5 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el
 cromatograma de capa delgada y se evapora. Después de preci-
 20 pitar en acetona-éster-hexano se obtienen papulacandina B-10,12-
 diiodopropiléter y papulacandina B-12-mono-iodopropiléter como
 polvo amorfo incoloro.

Papulacandina B-12-mono-iodopropiléter

Valor Rf: 0,45 en $\text{CHCl}_3-\text{CH}_3-\text{OH}$ -(4:1);

UV: λ max (ϵ) (etanol): 235 nm (40 000), 265 nm (40 500),

25 297 nm (28 500)

IR: 3500, 2950, 1700, 1615, 1465, 1425, 1380, 1345, 1300,

1265, 1150, 1065, 1030, 1010, 870 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 73,95 ppm ($-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$), 34,20 ppm ($-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$)
2,70 ppm ($-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{I}$)

Papulacandina B-10,12-di-iodopropiléter

Valor Rf: 0,64 en $\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}$ -(4:1);

5 UV: λ max (ϵ) (etanol): 231 nm (38 000) 265 nm (39 000),
295 nm escalón

IR: 3500, 2950, 1705, 1620, 1465, 1425, 1380, 1350, 1305,
1265, 1150, 1065, 1030, 1070, 870 cm^{-1}

10 ^{13}C -RMN: 73,99 ppm (2 x $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{I}$), 34,28 y 34,01 ppm
(2 x $\text{OCH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{I}$), 2,68 y 2,47 ppm
(2 - $\text{OCH}_2\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{I}$)

Ejemplo 4

5 g de papulacandina B, 6,63 g de óxido de plata (5 equivalentes) y 3,8 mg de bromoacetona (5 equivalentes)
15 se agitan intensamente durante 1 1/2 horas en 500 cc de dimetilformamida a 0°C hasta que según el cromatograma de capa delgada haya desaparecido toda la papulacandina B. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en metanol,
20 nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en 300 g de gel de sílice, empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes (2 % hasta 20 %) de metanol. Las fracciones se reúnen según el
25 cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtienen papulacandina B-10,12-di-(2'-oxopropil)-éter y papulacandina B-12-mono-(2'-oxopropil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Papulacandina B-12-mono-(2'-oxopropil)-éter

Valor Rf: 0,21 en cloroformo-metanol-(4:1)

UV: $\lambda_{\max} (\xi)$ (etanol): 231 nm (32 000), 266 nm (34 400)

298 nm escalón

5 IR (en KBr): 3500, 2950, 1710, 1020, 1465, 1430, 1350, 1265,
1155, 1065 cm^{-1} ^{13}C -RMN: 26,98 ppm ($-\text{CH}_2\text{CO}-\text{CH}_3$)

155,35 ppm (C-12)

161,52 ppm (C-10)

10 207,34 ppm ($-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$) ^1H -RMN: 2,25 ppm ($-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_3$)Papulacandina B-10,12-di-(2'-oxopropil)-éter

Valor Rf: 0,47 en cloroformo-metanol-(4:1);

UV: $\lambda_{\max} (\xi)$ (etanol): 232 nm (34 400), 268 nm (35 200)

15 298 nm escalón

IR (en KBr): 3500, 2950, 1705, 1620, 1465, 1430, 1355,
1260, 1155, 1060 cm^{-1} ^{13}C -RMN: 26,41 ppm } ($-\text{OCH}_2\text{CO}-\text{CH}_3$)
26,92 ppm }20 69,54 ppm } ($-\text{OCH}_2\text{CO}-\text{CH}_3$)
69,41 ppm }

155,43 ppm (C-12)

162,47 ppm (C-10)

206,71 ppm } ($-\text{OCH}_2\text{CO}-\text{CH}_3$)
207,13 ppm }25 Ejemplo 5

1,5 g de papulacandina B, 1,98 g de óxido de

plata (5 equivalentes), y 1,28 g de bromoacetato de metilo (5 equivalentes) se agitan intensamente durante 1 3/4 hora a temperatura ambiente en 150 cc de dimetilformamida hasta que según el cromatograma de capa delgada hasta desaparecido toda la papulacandina B. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en 120 g de gel de sílice empleándose como diluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen conforme al cromatograma de capa delgada.

Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtienen papulacandina B-10,12-di-(metoxicarbonil-metil)-éter y papulacandina B-12-mono-(metoxicarbonil-metil)-éter como polvo amorfo incoloro.

Papulacandina B-12-mono-(metoxicarbonil-metil)-éter

Valor Rf: 0,46 en $\text{CHCl}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ -(4:1);

UV: λ max (ϵ) (etanol): 232 nm (35 200), 265 nm (37 200),

298 escalón

IR (en KBr): 3500, 2970, 1750, 1710, 1625, 1450, 1385, 1355, 1270, 1155, 1070, 1035, 1010 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 52,84 ppm ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$)

66,59 ppm ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$)

155,56 ppm (C-12)

161,92 ppm (C-10)

171,26 ppm ($\text{OCH}_2\text{COO-CH}_3$)

Papulacandina B-10,12-di-(metoxicarbonil-metil)-éter

Valor Rf : 0,68 en CHCl_3 - CH_3OH -(4:1)

UV: λ max (ξ) (etanol) 228 nm (30 400), 265 nm (32 300)

IR (en KBr): 3500, 2960, 1750, 1710, 1625, 1500, 1450, 1385,
1270, 1170 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 52,72 ppm } ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$)
52,92 ppm }
66,34 ppm } ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$)
66,67 ppm }

10 155,47 ppm (C-12)

162,48 ppm (C-10)

171,13 ppm (2 x $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$)

^1H -RMN: 3,80 y 3,82 ppm (2 x $-\text{COOCH}_3$)

Ejemplo 6

15 8,0 g de papulacandina B, 10,4 g de óxido de plata (5 equivalentes) y 12,2 g de cromacetato de p-nitroben-
cilo (5 equivalentes) se agitan intensamente a temperatura am-
biente durante 2 1/2 horas hasta que en el cromatograma de ca-
pa delgada haya desaparecido todo el producto de partida. La
20 solución de reacción se filtra a través de celita y a conti-
nuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se di-
suelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y
se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve
a continuación en cloroformo y se cromatografía en 250 g de gel
25 de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades
incrementadas (2 hasta 20 %) de metanol. Las fracciones se reu-
nen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipi-
tar en acetona-éter-hexano se obtiene la papulacandina B-12-
(p-nitrobenciloxicarbonil-metil)-éter y papulacandina B-10,12-
30 di-(p-nitrobenciloxicarbonil-metil)-éter como polvo amorfo in-

coloro.

Disociación del grupo p-nitrobencilo

1,5 g de papulacandina B-12-(p-nitrobenciloxi-carbonil-metil)-éter se disuelven en 70 cc de ácido acético y 30 cc de metanol, se mezcla con 3 g de polvo de zinc y se agita intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco metanol y se mezcla con agua. Después se extrae tres veces con éster acético. Las fases éster acético reunidas se lavan con agua, se seca y se evapora. El producto en bruto se disuelve en poco $\text{CHCl}_2\text{-CH}_3\text{OH-95:5}$ y se cromatografía en 100 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades incrementadas de metanol (5 hasta 100 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-12-(carboximetil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Valor R_f : 0,29 en $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH} - 1:1$

0,36 en $n\text{-butanol-CH}_3\text{COOH-H}_2\text{O} - 11 : 3 : 7$

UV λ max (ξ) (etanol): 235 (33 200),

265 (34 200).

297 (24 000)

IR: (en KBr): 3500, 2970, 1710, 1615, 1430, 1265, 1150, 1065,

1035 cm^{-1}

$^{13}\text{C-RMN}$: 68,54 ppm ($\text{O-CH}_2\text{-COOH}$)

156,18 ppm (C-12)

162,13 ppm (C - 10)

177,01 ppm ($\text{-CH}_2\text{-COOH}$)

2,4 g de papulacandina B-10,12-di-(p-nitrobenziloxi-carbonil-metil)-éter se disuelven en 160 cc de ácido acético y 80 cc de metanol, se mezcla con 4,8 g de polvo de zinc y se agita intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco metanol y se cromatografía en 150 g de Sephadex-LH-20, empléandose metanol como eluyente. Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en metanol-éter-hexano se obtiene el papulacandina-B-10,12-di-(carboximetil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Valor Rf: 0,14 en n-butanol-CH₃COOH-H₂O - 11:3:7

UV: λ max (ϵ) (etanol): 235 nm (32 300)

265 nm (32 500)

295 nm (22 200)

IR: (en KBr): 3500, 2970, 1710, 1615, 1495, 1420, 1300, 1205, 1150, 1065 cm⁻¹

¹³C-RMN: 156,01 ppm (C-12)

163,62 ppm (C-10)

176,64 ppm }
176,88 ppm } (2 x -OCH₂-COOH)

Ejemplo 7

1,5 g de papulacandina B, 3,9 g de óxido de plata (10 equivalentes) y 3 g de bromuro bencílico (10 equivalentes) se agitan intensamente en 150 cc de dimetilformamida durante 1 3/4 hora a temperatura ambiente hasta que en el cromatograma de capa delgada haya desaparecido toda la papulacandina B. La solución de reacción se filtra a través de celita y


a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en 120 g de gel de sílice empleándose cloroformo y cantidades crecientes (2 hasta 20 %) de metanol como eluyente. Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene la papulacandina B-10,12-di-benciléter y papulacandina B-12-mono-benciléter como polvo amorfo incoloro.

Papulacandina B-12-mono-benciléter

Valor Rf: 0,36 en CHCl_3 - CH_3OH -(4:1)

UV λ_{max} (ξ) (etanol): 234 nm (16 400), 265 nm (16 600),
298 nm (11 200)

IR (en KBr): 3500, 2960, 1705, 1615, 1455, 1380, 1380, 1345,
1310, 1205, 1155, 1070 cm^{-1} .

^{13}C -RMN: 69,66 ppm ($\text{O}-\text{CH}_2$ -)

129,50 ppm

130,33 ppm

134,31 ppm

156,42 ppm (C-12)

161,90 ppm (C-10)

(átomos de carbono aromáticos adicionales)

^1H -RMN: 7,3 hasta 7,6 ppm (protones aromáticos)

Papulacandina B-10,12-di-benciléter

Valor Rf: 0,52 en CHCl_3 - CH_3OH - 4:1

UV λ_{max} (ξ) (etanol): 230 nm (37 600), 265 nm (35 200)
295 nm escalón

IR (en KBr): 3500, 2970, 1710, 1615, 1500, 1460, 1380, 1345,

1305,,1265, 1155, 1070, 1010 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 128,19 ppm

128,50 ppm

128,88 ppm

5 129,51 ppm

138,36 ppm

156,30 ppm (C-12)

163,36 ppm (C-10)

} (átomos de carbono aromáticos
adicionales)

^1H -RMN: 7,2 hasta 7,7 ppm (protones aromáticos)

10 Ejemplo 8

20 g de papulacandina B, 25,8 g de óxido de plata (5 equivalentes) y 19,2 g de bromuro p-nitrobencílico (4 equivalentes) se agitan intensamente en 1500 cc de dimetilformamida durante 2 3/4 horas a temperatura ambiente hasta que en el cromatograma de capa delgada no se aprecie mas papulacandina B. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, se vuelve a filtrar a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en 800 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes (2 hasta 20 %) de metanol. Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-10,12-p-nitrobencil-éter y papulacandina B-12-p-nitrobencil-éter como polvo amorfo incoloro.

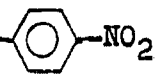
Papulacandina B-12-mono-p-nitrobencil-éter

Valor Rf: 0,48 en CHCl_3 - CH_3OH = (4:1)

UV: $\lambda_{\max} (\xi)$ (etanol): 238 nm (42 400)
 267 nm (50 200)
 298 nm escalón

IR: (en KBr): 3500, 2900, 1715, 1625, 1535, 1355, 1265,
 1160, 1065 cm^{-1}

^1H -RMN: 7,75 hasta 8,20 (protones aromáticos en el grupo
 p-nitrobencílico)

^{13}C -RMN: 69,80 (O- CH_2 -- NO_2)

124,62 ppm

128,79 ppm

146,24 ppm

148,68 ppm

155,83 ppm (C-12)

161,90 ppm (C-10)

(señales de los átomos de carbono
 aromáticos del grupo p-nitroben-
 cílico)


15 Papulacandina B-10,12-di-p-nitrobencil-éter

Valor Rf: 0,67 en CHCl_3 - CH_3OH -(4:1)

UV: $\lambda_{\max} (\xi)$ (etanol): 240 nm (49 200), 267 nm (66 000)
 298 nm escalón

IR: (en KBr): 3500, 2970, 1710, 1615, 1525, 1350, 1265,
 1160 cm^{-1}

^1H -RMN: 7,6 hasta 8,2 ppm (protones aromáticos en el grupo
 p-nitrobencílico).

^{13}C -RMN: 70,21 ppm (2 x O- CH_2 -- NO_2)

124,66 ppm

129,06 ppm

146,04 ppm

149,19 ppm

156,14 ppm (C-12)

163,19 ppm (C-10)

Señales de los átomos de carbono aro-
 máticos de los grupos p-nitrobencí-
 licos

25

Ejemplo 9

5,0 g de papulacándina B-12-p-nitrobenciléter, 11,2 g de óxido de plata (10 equivalentes) y 36,4 g de bromoacetato de p-nitrobencilo (25 equivalentes) se agitan intensamente en 500 cc de dimetilformamida durante 1 3/4 horas a temperatura ambiente, hasta que en el cromatograma de capa delgada haya desaparecido todos el producto de partida. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en 130 g de gel de sílice empleando como eluyente cantidades crecientes (2 hasta 20 %) de metanol y cloroformo. Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetonaéter-hexano se obtiene el papulacándina B-12-p-nitrobencil-10-(p-nitrobenciloxicarbonil-metil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Disociación de los grupos p-nitrobencílicos

1,7 g de papulacándina B-12-p-nitrobencil-10-(p-nitrobenciloxicarbonil-metil)-éter se disuelven en 100 cc de ácido acético y 40 cc de metanol, se mezcla con 3,4 g de polvo de zinc y se agita intensamente durante 15 minutos a 0°C. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol y se mezcla con agua. Después se extrae tres veces con éster acético. Las fases éster acéticas reunidas se lavan una vez con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación

en poco metanol y se cromatografía en Sephadex-LH-20, empleándose metanol como eluyente. Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-10-(carboximetil)-
5 éter.

Valor Rf: 0,50 en n-butanol-ácido acético glacial-agua (11:3:7)

UV: λ max (ϵ) (etanol): 238 (37 000)

265 (38 400)

298 (28 200)

10 IR: (en KBr): 3500, 2970, 1705, 1615, 1455, 1305, 1265,
1155 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 154,54 ppm (C-12)

162,83 ppm (C-10)

Sal sódica

360 mg de papulacandina B-10-(carboximetil)-
15 éter se disuelven en dioxano, se mezcla con 1 equivalente de NaOH 0,1-n y se liofiliza. Se obtiene la sal sódica como polvo incoloro.

Ejemplo 10

2,59 g de papulacandina B-12-p-nitrobenciléter,
20 5,8 g de óxido de plata (10 equivalentes) y 3,83 g de bromoaceto
tato de metilo (10 equivalentes) se agitan intensamente en
200 cc de dimetilformamida durante 3 horas a temperatura ambiente hasta que en el cromatograma de capa delgada haya desaparecido todo el producto de partida. La solución de reacción se
25 filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y

se cromatografía en 100 g de gel de sílice empleando como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(metoxicarbonilmetil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Disociación del grupo p-nitrobencílico

1,47 g de papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(metoxicarbonilmetil)-éter se disuelven en 70 cc de ácido acético y 30 cc de metanol, se mezcla con 3,0 g de polvo de zinc y se agita intensamente durante 12 minutos a 0°C. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco metanol y se mezcla con agua. Después se extrae tres veces con éster acético. Las fases éster acéticas se lavan con agua, se seca y se evapora. El producto en bruto se disuelve en poco $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ - 98:2 y se cromatografía en 100 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar de acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-10-(metoxicarbonilmetil)-éter como polvo amorfo incoloro.

Valor Rf: 0,36 en $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ - 4:1.

UV: λ_{max} (ξ) (etanol) 240 (39 000)

260 (41 200)

296 (escalón)

IR (en KBr): 3500, 2950, 1745 (escalón), 1710, 1615, 1455,

1385, 1340, 1315, 1265, 1150 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 52,62 ppm ($-\text{COOCH}_3$)
 66,14 ppm ($\text{O}-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$)
 154,44 ppm (C-10)
 162,10 ppm (C-12)

5 En forma análoga se obtienen los compuestos siguientes:

- 1) Papulacandina B -10-(etoxicarbonil-metil)-éter
 - 2) Papulacandina B -10-(2-hidroxietoxicarbonil-metil)-éter
 - 3) Papulacandina B -10-(2,3-dihidroxi-propiloxicarbonil-metil)-éter.
- 10

Ejemplo 11

2,0 g de papulacandina B-12-p-nitrobenciléter, 9,2 g de óxido de plata (20 equivalentes) y 9 g de iodoacetamida (25 equivalentes) se agitan intensamente en 300 cc de dimetilformamida durante 6 horas a temperatura ambiente hasta que en el cromatograma de capa delgada haya desaparecido todo el producto de partida. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en 100 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes (2 hasta 20 %) de metanol. Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandín B-12-p-nitrobencil-10-(carbamoil-metil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

15

20

25

Disociación del grupo p-nitrobencílico

1,27 g de papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(carbamoilmetil)-éter se disuelven en 130 cc de ácido acético y 70 cc de metanol, se mezcla con 2,5 g de polvo de zinc y se agita intensamente a 0°C durante 12 minutos. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco metanol y se mezcla con agua. Después se extrae tres veces con éster acético. Las fases ester acéticas reunidas se lavan con agua, se seca y se evapora. El producto en bruto se disuelve en poco CHCl_3 - CH_3OH - 98:2 y se cromatografía en 100 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-10-(carbamoil-metil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Valor Rf: 0,21 en CHCl_3 - CH_3OH - 4:1

UV: λ_{max} (ϵ) (etanol): 231 (37 400)

239 (37 600)

266 (41 000)

297 (29 400)

IR: (en KBr): 3500, 2970, 1700, 1645, 1620, 1515, 1460, 1305, 1265, 1150, 1070, 1035, 1010 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 68,24 ppm (O- CH_2 -CO-NH₂)

154,71 ppm (C-12)

162,07 ppm (C-10)

173,88 ppm (-CO-NH₂).

Ejemplo 12

2,0 g de papulacandina B-12-p-nitrobenciléter,

4,5 g de óxido de plata (10 equivalentes) y 8,0 g de α -bromo-N-(dimetilacetamida (25 equivalentes) se agitan intensamente en 200 cc de dimetilformamida durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta que, según el cromatograma de capa delgada, haya desaparecido todo el producto de partida. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en 200 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandín B-12-p-nitrobencil-10-(N-dimetilcarbamoil-metil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Disociación del grupo p-nitrobencílico

1,0 g de papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(N-dimetilcarbamoil-metil)-éter se disuelven en 100 cc de ácido acético y 40 cc de metanol, se mezcla con 2,0 g de polvo de zinc y se agita intensamente durante 12 minutos a 0°C. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco metanol y se mezcla con agua. Después se extrae tres veces con éster acético. Las fases éster acéticas reunidas se lavan con agua; se seca y se evapora. El producto en bruto se disuelve en poco CHCl_3 - CH_2OH - 98:2 y se cromatografía en 100 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada.

Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-10-(N-dimetilcarbamoil-metil)-éter como polvo morfo, incoloro.

En forma análoga se obtienen los siguientes com

5 puestos:

- 1) Papulacandina B-10-(N-metilcarbamoil-metil)-éter
- 2) Papulacandina B-10-(N-etilcarbamoil-metil)-éter
- 3) Papulacandina B-10-(N-dietilcarbamoil-metil)-éter
- 4) Papulacandina B-10-(N-hidroxi-etilcarbamoil-metil)-éter

10 Ejemplo 13

1,0 g de papulacandina B-12-p-nitrobenciléter, 2,39 g de óxido de plata (10 equivalentes) y 1,41 g de bromo-acetona (10 equivalentes) se agitan intensamente en 200 cc de dimetilformamida durante 4 horas a 0°C hasta que en el cromatograma de capa delgada haya desaparecido todo el producto de partida. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(2'-oxopropil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Disociación del grupo p-nitrobencílico

600 mg de papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(2'-oxopropil)-éter se disuelven en 60 cc de ácido acético y 25 cc de metanol, se mezcla con 1,2 g de polvo de zinc y se agita intensamente durante 12 minutos a 0°C. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco metanol y se mezcla con agua. Después se extrae tres veces con éster acético. Las fases éster acéticas reunidas se lavan con agua, se seca y se evapora. El producto en bruto se disuelve en poco $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ -98:2 y se cromatografía en gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-10-(2'-oxopropil)-éter como polvo amorfo, incoloro.

Valor Rf: 0,37 en CHCl_3 - CH_3OH 4:1

UV: λ_{max} (ϵ) (etanol): 232 nm (35 800)

267 nm (36 000)

298 nm (escalón)

IR: (en KBr): 3500, 2950, 1710, 1020, 1465, 1430, 1350, 1265, 1155, 1065 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 26,34 ppm ($-\text{OCH}_2\text{CO}-\underline{\text{CH}_3}$)

154,52 ppm (C-12)

162,17 ppm (C-10)

206,93 ppm ($-\text{OCH}_2\text{CO}-\underline{\text{CH}_3}$)

Ejemplo 14

1,03 g de papulacandina B-12-p-nitrobenciléter, 2,35 g de óxido de plata (10 equivalentes) y 6,15 g de (bromo-

acetil)-tiofeno (30 equivalentes) se agitan intensamente en 300 cc de dimetilformamida durante 2 horas a temperatura ambiente hasta que según el cromatograma de capa delgada no se aprecie ningún producto de partida. La solución de reacción se
5 filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en gel de sílice, 110 g, empleándose como
10 eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(2-tienilcarbonil-metil)-éter como polvo amorfo incoloro.

15 Dísociación del grupo p-nitrobencílico

500 g de papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(2-tienilcarbonil-metil)-éter se disuelven en 50 cc de ácido acético y 15 cc de metanol, se mezcla con 1,0 g de polvo de zinc y se agita intensamente a 0° durante 12 minutos. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco metanol y se mezcla con agua. Después se extrae tres veces con éster acético. Las fases ester acéticas reunidas se lavan con agua, se seca y se evapora. El producto en
20 bruto se disuelve en poco $\text{CHCl}_3\text{-CH}_2\text{OH} = 98:2$ y se cromatografía en 70 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el

papulacandina B-10-(2-tienilcarbonil-metil)-éter como polvo amorfo incoloro.

Valor Rf: 0,46 en CHCl_3 - CH_3OH - 4:1

UV: λ max (ϵ) (etanol): 235 (escalon

5

242 (38 600)

262 (45 600)

IR: (en KBr): 3500, 2970, 1710, 1645, 1615, 1510, 1455, 1420, 1835, 1265, 1170 cm^{-1} .

10

^{13}C -RMN: 129,70 ppm

134,70 ppm

136,05 ppm

140,97 ppm

154,49 ppm (C-12)

162,24 ppm (C-10)

15

189,87 ppm ($-\text{OCH}_2-\text{CO}-$)

Atomos de carbono olefinicos
adicionales

Ejemplo 15

30 g de papulacandina A, 50 g de óxido de plata (8 equivalentes) y 30 g de bromuro p-nitrobencílico (4 equivalentes) se agitan intensamente en 1000 cc de dimetilformamida durante 5 horas a temperatura ambiente hasta que según el cromatograma de capa delgada haya desaparecido todo el producto de partida. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se cromatografía en 1 kg de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Des-


pués de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina A-di-10,12-p-nitrobenciléter y el papulacandina A-12-p-nitrobenciléter como polvo incoloro amorfo.

Papulacandina A-12-p-nitrobenciléter

5 Valor Rf: 0,43 en $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH} - 4:1$

UV λ_{max} (ϵ) (etanol): 235 (escalón)
263 (36 500)

IR (en KBr): 3500, 2970, 1710, 1610, 1525, 1350, 1245, 1155
 cm^{-1}

10 ^{13}C -RMN: 62,72 ppm ($\text{OCH}_2\text{-}$  -NO_2)

124,62 ppm

128,94 ppm

146,24 ppm

148,77 ppm

} Señales de los átomos de carbono
aromáticos del grupo p-nitrobencí-
lico

15 155,89 ppm (C-12)

161,99 ppm (C-10)

Ejemplo 16

3,75 g de papulacandina A-12-p-nitrobenciléter,
7,4 g de óxido de plata (10 equivalentes) y 11,0 g de bromo-
20 acetato de p-nitrobencilo (10 equivalentes) se agitan intensa-
mente en 300 cc de dimetilformamida durante 4 horas a 0°C has-
ta que en el cromatograma de capa delgada haya desaparecido
todo el producto de partida. La solución de reacción se filtra
a través de celita y a continuación se evapora en vacío hasta
25 sequedad. El residuo se disuelve en metanol, se vuelve a fil-
trar a través de celita y se evapora hasta sequedad. El pro-
ducto en bruto se disuelve a continuación en cloroformo y se
cromatografía en 200 g de gel de sílice empleándose como elu-

yente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (2 hasta 20 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina B-12-p-nitrobencil-10-(p-nitrobenciloxi-carbonil-metil)-éter como polvo amorfo incoloro.

Disociación de los grupos p-nitrobencílicos

1,4 g de papulacandina A-12-p-nitrobencil-10-(p-nitrobenciloxicarbonilmetil)-éter se disuelven en 140 cc de ácido acético y 60 cc de metanol, se mezcla con 2,8 g de polvo de zinc y se agita intensamente durante 12 minutos a 0°C. La solución de reacción se filtra a través de celita y a continuación se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco metanol y se mezcla con agua. Después se extrae tres veces con éster acético. Las fases éster acéticas reunidas se lavan con agua, se seca y evapora. El producto en bruto se disuelve en poco CHCl_3 - CH_3OH - 98:2 y se cromatografía en 120 g de gel de sílice empleándose como eluyente cloroformo y cantidades crecientes de metanol (5 hasta 50 %). Las fracciones se reúnen según el cromatograma de capa delgada. Después de precipitar en acetona-éter-hexano se obtiene el papulacandina A-10-carboximetiléter como polvo amorfo, incoloro.

Valor Rf: 0,5 en n-butanol-ácido acético glacial-agua 11:3:7

UV : λ_{max} (ξ) (etanol): 242 (42 000)

264 (49 700)

IR: (en KBr): 3500, 2970, 1705, 1640, 1615, 1455, 1265,

1160, 1075, 1035 cm^{-1}

^{13}C -RMN: 154,29 ppm (C-12)

162,49 ppm (C-10)

Sal sódica

300 mg de papulacandina A-10-carboximetiléter se disuelven en dioxano, se mezcla con 1 equivalente de NaOH 0,1-n y se liofiliza. Se obtiene la sal sódica como polvo in-

5 coloro.

Ejemplo 17

Preparado farmacéutico en forma de un gel para el tratamiento de infecciones virales, conteniendo papulacandina B-10-carboximetil-éter.

10 Gel conteniendo 0,05 % de sustancia activa

Para la obtención de 5 litros de gel se mezclan 100 g de celulosa metilica altamente viscosa con 500 g de propilenglicol y 3,25 cc de aqua conservans y la mezcla se deja esponjar a una mucosidad homogénea. Después se mezcla con

15 una suspensión de 2,5 g de papulacandina B-10-carboximetil-éter en 1 litro de aqua conservans. Finalmente se completa con aqua conservans a 5 litros, se mezcla cuidadosamente y el gel obtenido se llena en tubos.

Bajo aqua conservans se entiende una solución acuosa de un 0,07 % de p-hidroxi-benzoato de metilo (metilparabeno) y un 0,03 % de p-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno).

20

Ejemplo 18

Preparado farmacéutico para el tratamiento de infecciones por hongos, conteniendo papulacandina B-10-metoxi-carbonil-metil-éter.

25

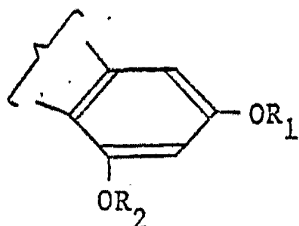
Geles conteniendo un 0,5 - 1 % de la sustancia activa se preparan como en el ejemplo 17 empleando las

respectivas cantidades de papulacandina B-10-metoxi-carbonil-metil-éter.

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la forma de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de mono- y diéteres de la papulacandina A y B conforme a la fórmula parcial



del anillo aromático en la papulacandina A ó papulacandina B, donde R_1 y R_2 , en cada caso, significan hidrógeno o un resto hidrocarburo de fórmula



10 donde K significa un resto hidrocarburo alifático insaturado, un resto hidrocarburo carbocíclico o un resto heterocíclico, o un resto hidrocarburo alifático, en la parte alifática saturado o insaturado, sustituido como mínimo por un resto hidrocarburo carbocíclico mono- o divalente, o resto heterocíclico,

15 o por uno de estos restos que está arbitrariamente sustituido por grupos funcionales, o un resto hidrocarburo alifático saturado, sustituido arbitrariamente por grupos funcionales, bajo la condición de que como mínimo uno de los restos R_1 y R_2 represente el resto hidrocarburo de fórmula IV, y en caso da-

20 do las sales de estos compuestos, caracterizado porque papulacandina A ó papulacandina B o sus monoéteres, evitándo medios fuertemente ácidos o alcalinos, se tratan con medios que son capaces de eterizar los grupos hidroxilo fenólicos y, si se desea, en los diéteres obtenidos un grupo hidroxilo eterado

25 en caso dado se libera y/o, en caso dado, en como mínimo uno

de los restos éter los grupos funcionales se modifican o se liberan de los grupos protectores y se transforman entre sí y/o los éteres en caso dado obtenidos se transforman en sus sales o sales amónicas cuaternarias.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los mencionados productos de partida de papulacandina se hacen reaccionar en presencia de un medio básico con un compuesto de halógeno R_1X ó bien R_2X , correspondiente al resto éter R_1 o bien R_2 a introducir, donde X significa un átomo de halógeno.

10

3.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como medios básicos se emplean óxido de plata o carbonato de plata y como compuestos de halógeno los ioduros o bromuros.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque los mencionados productos de partida de papulacandina se hacen reaccionar con un diazoalcano.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque los mencionados compuestos de partida de papulacandina se hacen reaccionar con un compuesto insaturado en el cual el doble enlace está conjugado con un grupo electro-

20 negativo, en presencia de un hidruro de metal.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplea un compuesto insaturado en el

25 cual el grupo electronegativo conjugado se ha seleccionado del

grupo compuesto de carboxilo, nitro, ciano, y el hidruro de metal es hidruro sódico.

5 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque la reacción se efectua en presencia de dimetilformamida.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 - 7, caracterizado porque como compuesto insaturado se emplea un éster de ácido acrílico o un nitrilo de ácido acrílico.

10 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 - 3, caracterizado porque la reacción en dimetilformamida se efectua a 0° ó temperatura ambiente y se emplean unos 5 - 25 equivalentes de óxido de plata y 10 - 25 equivalentes del compuesto de halógeno.

15 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque un 12-monoétere de papulacandina A ó B, donde el resto éter se puede disociar facilmente por reducción, se eteriza y este resto se disocia en la posición 12 bajo formación de los 10-monoéteres.

20 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque como resto disociable se emplea el resto p-nitrobencilo o el resto p-aminobencilo y la disociación reductiva se efectua por tratamiento con zinc/ácido acético glacial en presencia de un alcohol alifático inferior o de un nitrilo alifático inferior a temperatura baja o a temperatura ambiente.

25 30 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque los grupos funcionales sustituidos de los restos éter, protegidos por el resto p-nitrobencilo se transforman por reducción con zinc/ácido acético glacial en presencia de un alcohol alifático inferior o nitrilo, en

los grupos funcionales libres.

5 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se parte de compuestos que contienen en uno de los restos éter un grupo carboxilo protegido por el resto p-nitrobencilo.

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 13, caracterizado porque en los compuestos de partida según la reivindicación 1, se introduce un resto hidrocarburo $-CH_2-K$ que no contenga más de 24 átomos de carbono.

10 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque significa un resto hidrocarburo alifático insaturado con 1 - 7 átomos de carbono.

15 16.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque K significa un resto hidrocarburo alifático, insaturado o saturado, con 1 - 7 átomos de carbono, que está sustituido por un resto hidrocarburo cíclico y/o grupos funcionales.

20 17.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque K significa un resto hidrocarburo monocíclico aromático.

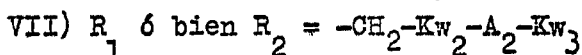
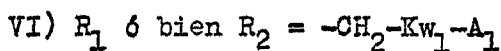
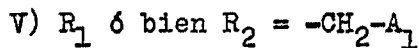
18.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque K significa un resto hidrocarburo alicíclico con 3-8 átomos de carbono de anillo.

25 19.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque un sustituyente funcional representa iodo, cloro ó bromo, el grupo ciano, un grupo carboxilo libre o esterificado con un alcohol alifático inferior, mono o polivalente, con 1 - 7 átomos de carbono, el grupo carbamida o sus derivados de N-mono- ó di-alquilo inferior con 1 - 7 átomos de carbono,
30 que en un átomo de carbono no adyacente al nitrógeno de la ami

da, arbitrario, puede llevar un grupo hidroxilo o amino, un grupo oxo, un grupo hidroxilo o alcoxi inferior o grupo amino-alcoxi inferior con 1-7 átomos de carbono, o donde -K- en la fórmula (IV), según la reivindicación 1, es el grupo ciano o el grupo carboxilo libre, esterificado o amidado arriba mencionado.

20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 ó 19, caracterizado porque el resto hidrocarburo representa un grupo alquilo con 1 - 7 átomos de carbono, que está sustituido por halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo o un grupo ciano, o donde K representa el grupo ciano o el grupo carboxilo libre o esterificado arriba mencionado.

21.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque K tiene una de las fórmulas parciales siguientes:



donde Kw_1 significa un resto hidrocarburo alifático divalente, saturado o insaturado, recto o ramificado, con 1 - 7 átomos de carbono y Kw_2 y Kw_3 asimismo significan un resto de estos donde $Kw_2 + Kw_3$ no presentan más de 7 átomos de carbono, y A_1 significa un resto hidrocarburo cíclico monovalente ó un resto heterocíclico y A_2 significa un resto hidrocarburo cíclico divalente ó un resto heterocíclico.

22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 17, 18 y 21, caracterizado porque los restos hidrocarburo están sustituido por grupos funcionales.

23.- Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque los restos hidrocarburo están sustituidos por grupos hidroxilo libres, esterificados o eterados o grupos mer-

capto.

5 24.- Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque los restos hidrocarburo están sustituidos por halógeno, grupos amino, acilamino o diacilamino, grupos nitro, o grupos carboxilo en caso dado funcionalmente modificados, o donde K representa un grupo carboxilo libre o esterificado o el grupo -CN.

10 25.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque los restos hidrocarburo están sustituidos por uno o varios de los sustituyentes mencionados en la reivindicación 7.

15 26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 14, 20 y 22 - 23, caracterizado porque los grupos éter llevan grupos funcionales que están capacitados para la formación de sales y sus sales solubles en agua.

27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 16, 19, 24, 25, caracterizado porque los grupos éter llevan grupos funcionales que están capacitados para la formación de sales.

20 28.- Procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado porque después de la introducción de grupos éter que contienen grupos básicos los éteres se transforman en sales de ácidos terapéuticamente utilizables.

25 29.- Procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado porque después de la introducción de grupos éter, que contienen grupos básicos, los éteres se transforman en sales amónicas terapéuticamente utilizables.

30 30.- Procedimiento según la reivindicación 10, 11 y 14, caracterizado porque el papulacandina B-12-monoéter se trata con un agente eterizador del grupo -CH₂K, donde K signi

5
10
15
20
25
30

fica un grupo carboxilo libre o esterificado con un alcohol inferior, mono- ó polivalente, con 1 - 7 átomos de carbono, un grupo ciano, o un grupo carbamida N-insustituido o N-sustituido por uno o dos restos de alquilo inferior con 1 - 7 átomos de carbono, ó un resto alquilo inferior sustituido por un grupo ciano o el mencionado grupo carboxilo libre, esterificado o amidado, con 1 - 7 átomos de carbono, donde los mencionados restos alquilo con 1 - 7 átomos de carbono también pueden estar sustituidos por ulteriores grupos hidroxí o amino, y el grupo 12-éter se disocia.

31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque papulacandina B ó papulacandina-B-12-mono-alil-éter se hace reaccionar con un agente de eterización introductor del resto alilo y se aísla el papulacandina B-10,12-dialil-éter ó papulacandina B-12-monoalil-éter.

32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque papulacandina B ó papulacandina-B-12-mono-3-iodopropiléter se hace reaccionar con un agente de eterización introductor del resto 3-iodopropilo y se aísla el papulacandina B-10,12-di(3-iodopropil)-éter ó el papulacandina 12-mono-(3-iodopropil)-éter.

33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque papulacandina B ó papulacandina-B-12-mono-3-oxopropil-éter se hace reaccionar con un agente de eterización introductor del resto oxopropilo y se aísla el papulacandina B-10,12-di(2-oxopropil)-éter ó el papulacandina B-12-mono-(2-oxo-propil)-éter.

34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque papulacandina B ó papulacandina-B-12-mono-metoxicarbonil-metil-éter se hace reaccionar con un

agente de eterización introductor del resto metoxi carbonilo y se aísla el papulacandina B-10,12-di-(metoxicarbonil-metil)-éter ó el papulacandina B-12-mono-(metoxicarbonil-metil)-éter.

5 35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque papulacandina-B ó papulacandina N-12-mono-bencil-éter se hace reaccionar con un agente de eterización introductor del resto bencilo y se aísla el papulacandina B-10-12-di-bencil-éter ó el papulacandina B-12-monobencil-éter.

10 36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque papulacandina B ó papulacandina-B-12-mono-p-nitrobenciloxicarbonil-metil-éter se hace reaccionar con un agente de eterización introductor del resto p-nitrobenciloxicarbonil-metilo y se aísla el papulacandina B-10,12-di-
15 (p-nitrobenciloxicarbonil-metil)-éter ó el papulacandina B-12-mono-(p-nitrobenciloxicarbonil-metil)-éter.

20 37.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque papulacandina B ó papulacandina B-12-mono-carboximetil-éter se hace reaccionar con un agente de eterización introductor del resto carboximetilo, bajo protección intermediaria del grupo carboxilo, y se aísla el papulacandina B-12-mono-(carboximetil)-éter ó el papulacandina B-10,12-di-(carboximetil)-éter.

25 38.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque papulacandina B ó papulacandina B-12-mono-nitrobencil-éter se hace reaccionar con un agente de eterización introductor del resto nitrobencilo y se aísla el papulacandina B-12-mono-p-nitrobencil-éter ó el papulacandina B-10,12-di-p-nitrobencil-éter.

30 39.- Procedimiento según la reivindicación 10, caract

5 terizado porque 1,2-monoéteres de papulacandina A ó B se tratan con uno de los agentes de eterización introductores de los siguientes restos: un resto carboximetilo intermediariamente protegido, el resto metoxi-carbonil-metilo, el resto etoxicarbonil metilo, el resto 2-hidroxietoxi-carbonil-metilo, el resto 2,3-dihidroxipropiloxycarbonilmetilo, el resto carbamoil-metilo, el resto di-alquilcarbamoil-metilo, donde alquilo es metilo o etilo, el resto N-hidroxietilcarbamoilo, el resto 2-oxopropilo, 10 el resto 2-tenil-carbonil-metilo, el resto alilo, el resto 2-iodopropilo y, después de eliminar el resto 1,2-éter, ó eliminar los grupos protectores carboxilo, se aislan los correspondientes papulacandina A- ó -B-1,0-monoéteres.

15 40.- Procedimiento para la obtención de mono- y diéteres de la papulacandina A y B, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 73 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 JUN. 1978

CIBA-GEIGY; A.G.

J. M. GOMEZ
p. o. Firmado, J. Suarez Diaz