

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 080**

51 Int. Cl.:

C07D 493/22 (2006.01)

C07C 69/96 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 10751915 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2473512**

54 Título: **Procedimiento fotoquímico para la producción de artemisinina**

30 Prioridad:

01.09.2009 EP 09305805

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

24.02.2016

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DHAINAUT, JILDAZ;
DLUBALA, ALAIN;
GUEVEL, RONAN;
MEDARD, ALAIN;
ODDON, GILLES;
RAYMOND, NICOLAS y
TURCONI, JOËL**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 561 080 T3

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

DESCRIPCIÓN

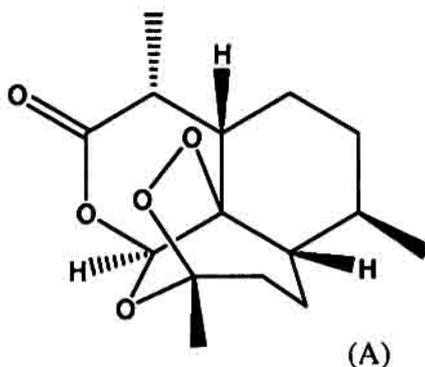
Procedimiento fotoquímico para la producción de artemisinina

5 **[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad por el 35 U.S.C. § 119 de la solicitud de patente europea n.º 09305805.5, presentada el 1 de septiembre de 2009.

[0002] Los inventores proporcionan un nuevo procedimiento fotoquímico para la preparación de artemisinina, así como determinados derivados de ácido dihidroartemisínico útiles para preparar artemisinina.

10

[0003] La artemisinina, un componente terapéuticamente activo del tradicional fármaco chino Qinghao (*Artemisia annua* L.), es una lactona sesquiterpenoide que contiene un grupo peróxido. La estructura química de la artemisinina se muestra en la siguiente fórmula (A):



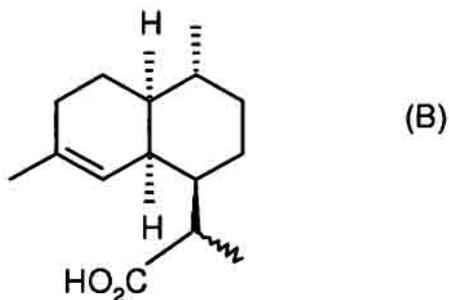
15

[0004] La artemisinina no solo tiene un excelente efecto contra la malaria, sino también una efectiva actividad antiparasitaria respecto a otros parásitos como *Schistosoma japonicum*, etc. Además se ha observado que la artemisinina es inmunosupresora y se utilizó en una ocasión en un ensayo clínico para el tratamiento del lupus eritematoso con prometedores resultados. Al ampliarse el trabajo de investigación relacionado, se observó que el artesunato, un derivado de la artemisinina, tiene una actividad inmunosupresora mayor que la artemisinina. Puede lograr mejores efectos terapéuticos en el tratamiento del lupus eritematoso y de algunas enfermedades de la piel.

[0005] Se desprende de algunos estudios que la artemisinina o sus derivados pueden desempeñar un papel en el tratamiento del cáncer.

[0006] La artemisinina es, por lo tanto, un compuesto útil y se plantea la necesidad de encontrar un procedimiento fácil para su elaboración.

30 **[0007]** Se han descrito diferentes secuencias sintéticas en la bibliografía, donde se utilizan ácidos dihidroartemisínicos (DHAA) de fórmula (B)

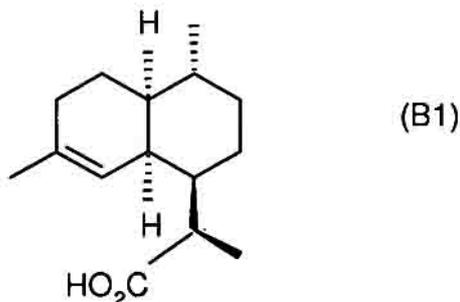


35 o derivados de DHAA, en particular ésteres de los mismos, como compuestos de partida (Tetrahedron 2002 (58), 909-923). Estos derivados de DHAA se utilizan en un procedimiento que comprende, entre otras etapas, su fotooxidación con un fotosensibilizador. Además, se producen otras transformaciones para proporcionar

artemisinina. En particular, los hidroperóxidos alílicos obtenidos después de la fotooxidación se someten a reorganización en un disolvente aprótico polar.

[0008] Se representa un diastereoisómero de DHAA en la fórmula (B1)

5



[0009] Se describe un procedimiento en el que se utiliza la oxidación fotoquímica en una etapa temprana para obtener un intermediario sintético (compuesto 4) de artemisinina en la 3ª etapa de un proceso que consta de 16 etapas en Tetrahedron Letters, 1993 (34), 4435-4438. En ese documento también se describen ésteres metílicos de DHAA utilizados al final del proceso.

[0010] Sin embargo, los procesos sintéticos anteriores, que parten de DHAA o ésteres metílicos de DHAA, tienen, en particular, los siguientes inconvenientes:

15

- la preparación de éster de DHAA con procedimientos clásicos es menos efectiva o requiere el uso de reactivos costosos o peligrosos;

- la artemisinina finalmente obtenida de DHAA o ésteres de los mismos no es estable debido a la presencia en el medio de subproductos obtenidos mediante reacciones secundarias, como la apertura de anillo, cuando se lleva a cabo el procedimiento; y

- el rendimiento de la artemisinina obtenida es bajo.

[0011] Además, los procedimientos descritos en la bibliografía implican numerosas etapas que pueden hacerlos inaplicables a escala industrial.

[0012] Se ha observado que, utilizando derivados de ácido dihidroartemisinico con la función de ácido carboxílico activada a través de grupos de activación específicos, puede ser posible obtener artemisinina mediante un procedimiento fotoquímico de un solo paso («one-pot») con alto rendimiento, disminuyendo significativamente los costes de producción.

[0013] Se ha observado que el uso de estos grupos de activación y de parámetros de reacción específicamente diseñados puede proporcionar una o varias de las siguientes ventajas:

35

- el uso de derivados activados de DHAA como material de partida puede limitar la formación de subproductos indeseados mediante reacciones de interferencia, como la lactonización;

- las cinéticas de la reacción pueden incrementarse al utilizar estos derivados activados donde los grupos de activación son mejores grupos salientes, en comparación con los DHAA o ésteres de los mismos; y

- la preparación de derivados activados de DHAA puede ser un procedimiento cuantitativo y de una etapa simple.

[0014] Para lograr un procedimiento adecuado para la preparación de artemisinina, se estudiaron los procedimientos de la técnica anterior para analizar y cuantificar los subproductos no deseados obtenidos, en particular respecto a las cinéticas de su formación, con el fin de prevenir su aparición y favorecer la formación de artemisinina.

[0015] En este estudio, se observó que es posible controlar la formación de los distintos intermediarios reactivos

elevando gradualmente la temperatura durante el proceso. El producto inicial se convirtió en un primer intermediario sintético a baja temperatura (por debajo de 0 °C), que a continuación se sometió a una conversión en un segundo intermediario sintético a 0 °C. Aumentar la temperatura en la etapa siguiente permitió la transformación completa de este segundo intermediario sintético en artemisinina.

5

[0016] Se observó de este modo que era posible optimizar el proceso utilizando niveles de temperatura diseñados para limitar la formación de subproductos indeseados y aumentar el rendimiento de la artemisinina.

[0017] Este estudio hace posible diseñar un procedimiento específico para la preparación de artemisinina combinando parámetros reactivos tales como, por ejemplo, temperatura, tiempo y secuencia de etapas sintéticas (procedimiento de un solo paso).

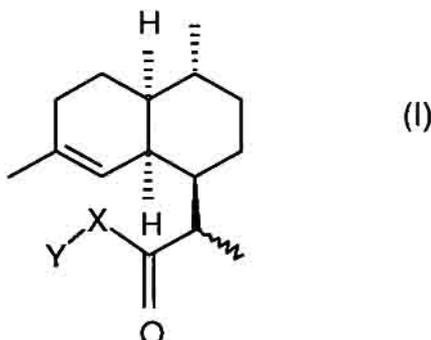
[0018] Además, al combinar adecuadamente los parámetros de reacción, ahora es posible llevar a cabo un proceso de reacción «one-pot» para obtener artemisinina uniendo dos etapas sucesivas de oxidación, lo cual no se contemplaba ni se sugería en la técnica anterior.

[0019] Se proporcionan un procedimiento, unos compuestos y unos usos como los definidos en las reivindicaciones 1-18. Se proporciona un procedimiento para la preparación de artemisinina, que comprende las etapas de:

20

- preparar una mezcla que comprende

(i) un derivado de ácido dihidroartemisinico (DHAA) de fórmula (I)



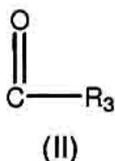
25

donde

- X es O;

30

- Y representa un grupo de la fórmula (II)

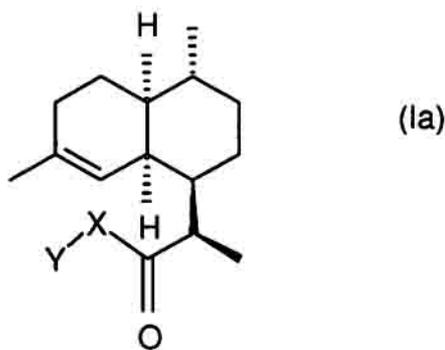


35 donde R₃ es OR₁ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₁₂ que es lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, siendo dicho grupo alquilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno o un grupo arilo o heteroarilo C₆-C₁₄, siendo dicho grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno;

40 (ii) al menos un disolvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador seleccionado entre rosa de Bengala, tetrafenilporfirina (TPP) y derivados de tetrafenilporfirina (derivados de TPP),

- someter dicha mezcla a fotooxidación por medio de una fuente de luz, y
- recuperar la artemisinina así obtenida.

5 **[0020]** En algunas realizaciones, se utiliza en el procedimiento anterior un derivado de DHAA de fórmula (Ia)



donde X e Y son tal como se han definido anteriormente.

10

[0021] Cuando se utiliza un compuesto de fórmula (I) en forma racémica en el procedimiento anterior, el diastereoisómero que no tiene la estereoquímica de fórmula (Ia) puede separarse de la mezcla reactiva después de recuperar la artemisinina, por medios de purificación usuales como, por ejemplo, cristalización y filtración, mientras que simultáneamente se separa cualquier subproducto no deseado que pueda estar presente.

15

[0022] Alternativamente, puede efectuarse la separación de los diastereoisómeros antes de someter la mezcla reactiva a fotooxidación, de modo que solo el diastereoisómero de fórmula (Ia) esté presente en las etapas posteriores del proceso.

20

[0023] De acuerdo con la presente descripción, un disolvente orgánico es un compuesto orgánico, es decir, que comprende al menos un átomo de carbono, utilizado para disolver otras sustancias.

[0024] Los disolventes orgánicos incluyen disolventes próticos y disolventes apróticos, y pueden ser polares o no polares.

25

[0025] A continuación, se dan ejemplos de disolventes orgánicos adecuados.

[0026] Un grupo alquilo de C₁-C₁₂ lineal o ramificado puede seleccionarse, por ejemplo, entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, ter-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, ter-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. En algunas realizaciones, pueden seleccionarse grupos alquilos de C₁-C₆ lineales o ramificados.

30

[0027] Un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ es un grupo carbocíclico que puede comprender uno o dos anillos, como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

35

[0028] Un grupo alquenilo de C₂-C₁₂ es un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más enlaces insaturados como, por ejemplo, etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, decenilo. En algunas realizaciones, se pueden seleccionar grupos alquenilos de C₂-C₄ lineales o ramificados.

40

[0029] Un grupo alquilo cicloalquilo es un grupo en el que cicloalquilo y alquilo son como los anteriormente definidos, como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo o ciclohexiletilo.

45

[0030] Un grupo arilo de C₅-C₁₄ es un grupo carbocíclico insaturado que comprende uno o dos anillos, como, por ejemplo, fenilo, naftilo, indenilo o antraceno. En algunas realizaciones, el grupo arilo de C₅-C₁₄ es fenilo.

[0031] Un arilalquilo es un grupo carbocíclico donde arilo y alquilo son como los anteriormente definidos, como, por ejemplo, bencilo, feniletilo, 2-feniletilo o naftilmetilo. En algunas realizaciones, el arilalquilo es bencilo.

[0032] Un grupo heteroarilo de C₅-C₁₄ es un grupo carbocíclico aromático que comprende uno, dos o tres anillos, o un grupo carbocíclico que comprende dos anillos, donde un anillo es aromático y el otro está completamente hidrogenado, o un grupo carbocíclico que comprende tres anillos, donde al menos un anillo es aromático y el otro o los otros están completamente hidrogenados, y donde dicho anillo carbocíclico comprende uno o más heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de átomos de oxígeno y nitrógeno como, por ejemplo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cromanilo y naftiridinilo.

[0033] Un grupo heteroarilalquilo es un grupo donde heteroarilo y alquilo son como los anteriormente definidos.

[0034] Los halógenos pueden seleccionarse entre átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

[0035] El disolvente orgánico que debe utilizarse al menos en el procedimiento descrito puede seleccionarse, por ejemplo, entre:

- alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, glicol, etc.;
- disolventes clorados como diclorometano, cloroformo, dicloroetano, monoclorobenceno, diclorobenceno, ortodichlorobenceno, etc.;
- cetonas como acetona, butanona, metiletilcetona (MEK), metilisobutilcetona (MiBK), metilisopropilcetona (MiPK), ciclohexanona, etc.;
- sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.;
- sulfonas como sulfolano, etc.;
- nitrilos como acetonitrilo, etc.;
- aminas N,N-disustituidas como dimetilformamida, etc.;
- ésteres como etilacetato, isopropilacetato, etc.;
- heterociclos nitrogenados como piridina, etc.;
- éteres como dietiléter, metil terbutil éter (MTBE), metilciclopentiléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetoxietano (glima), diglima, triglima, etc.;
- alcanos como n-heptano, n-hexano, ciclohexano, n-pentano, CMC (mezcla de ciclohexano y metilciclohexano), etc.;
- disolventes aromáticos como, por ejemplo, anisol o tolueno, etc.;
- y mezclas de los mismos.

[0036] En algunas realizaciones, se utiliza diclorometano, en particular por motivos de seguridad. En algunas realizaciones, se utiliza una mezcla de disolventes orgánicos.

[0037] La lista anterior no es exhaustiva y una persona experta en la materia puede seleccionar un disolvente orgánico adecuado o una mezcla de disolventes orgánicos en virtud de sus conocimientos.

[0038] En algunas realizaciones, el disolvente orgánico se utiliza en una proporción de aproximadamente 4 a 20 volúmenes respecto al derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

[0039] Un fotosensibilizador es cualquier molécula donante D que, al ser excitada electrónicamente con luz -D*, puede transferir su energía a una molécula aceptora A (por ejemplo, oxígeno en estado fundamental). Durante ese proceso, la molécula donante D* es desactivada y se produce el estado excitado de la molécula aceptora (por

ejemplo, oxígeno en estado singlete): A*. Los sensibilizadores generalmente son colorantes, que absorben la luz visible (ver «Photochemical Technology» páginas 22-23 de A. M. Braun, M.-T. Maurette y E. Oliveros, editorial John Wiley and Sons, y «March's Advanced Organic Chemistry» página 316, quinta edición, de M.B. Smith y J. March Wiley).

5



[0040] El fotosensibilizador puede ser seleccionado, por ejemplo, entre de rosa de Bengala, tetrafenilporfirina (TPP) y derivados de tetrafenilporfirina (derivados de TPP) como, por ejemplo, metaloporfirina, cloruro de tetrametilitionina (azul metileno) y azul de toluidina. En algunas realizaciones, se utiliza rosa de Bengala o TPP. El fotosensibilizador se puede utilizar, por ejemplo, en una proporción molar en el intervalo de aproximadamente 0,000001 a 1 equivalente respecto al derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia), como de 0,000004 a 0,0002 equivalentes respecto al derivado de ácido dihidroartemisínico de la fórmula (I) o (Ia).

15

[0041] La fuente de luz puede consistir en cualquier fuente de luz capaz de emitir fotones en la longitud de onda de absorción del fotosensibilizador. Dicha fuente de luz puede seleccionarse, por ejemplo, entre una lámpara halógena, una lámpara de mercurio o nitrógeno, donde mercurio o nitrógeno puede ser dopados, una lámpara láser, una lámpara de diodos y luz natural.

20

[0042] En algunas realizaciones, se utilizan lámparas halógenas o de mercurio.

[0043] La lista anterior no es exhaustiva y una persona experta en la materia puede seleccionar un lámpara adecuada en virtud de sus conocimientos.

25

[0044] En algunas realizaciones, la mezcla comprende al menos un ácido catalizador, por ejemplo (i) al menos un ácido prótico como, por ejemplo, ácido triflico, ácido acético y ácido trifluoroacético, o (ii) al menos un ácido de Lewis como, por ejemplo, FeCl₃, Ln(OTf)₃, AlCl₃, SnCl₄, TiCl₄ o ZnCl₂. En algunas realizaciones, se utiliza ácido trifluoroacético. En algunas realizaciones, el ácido catalizador puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 2 equivalentes por equivalente de compuesto de fórmula (I) o (Ia).

30

[0045] En algunas realizaciones, el procedimiento aquí descrito puede comprender las etapas de:

- preparar una mezcla que comprende (i) un derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia) como el definido anteriormente, (ii) al menos un disolvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador a temperatura ambiente,

35

- enfriar la mezcla reactiva a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78 °C a la temperatura ambiente con burbujas de aire u oxígeno en ella,

40 - agregar una cantidad catalítica de un catalizador ácido,

- encender la fuente de luz,

- mantener la mezcla reactiva a la misma temperatura durante 12 a 24 horas,

45

- calentar la mezcla reactiva a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5 a 15 °C durante 2 a 4 horas y después a una temperatura superior en el intervalo de aproximadamente 15 a 25 °C durante 1 a 3 horas,

50 - detener la reacción por medios tales como apagar la fuente de luz e interrumpir las burbujas de aire u oxígeno sucesivamente, en cualquier orden, o simultáneamente, y a continuación añadir un desactivador a temperatura ambiente,

- mantener la mezcla reactiva a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15 a 25 °C durante 1 a 3 horas, y

55

- recuperar la artemisinina.

[0046] Se entiende que la temperatura ambiente está en el intervalo de aproximadamente 18 a 25 °C.

[0047] Se entiende que los intervalos incluyen todos los puntos intermedios, incluidos los extremos especificados. Por ejemplo, un intervalo de temperatura de aproximadamente 15 a 25 °C incluye todas y cada una de las temperaturas comprendidas entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 25 °C. Igualmente, un intervalo de tiempo de 1 a 3 horas incluye todos y cada uno de los lapsos de tiempo incluidos entre 1 y 3 horas.

5

[0048] En algunas realizaciones, las condiciones reactivas son las siguientes:

- la primera etapa de enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura entre -5 °C y -20 °C, por ejemplo -10 °C;

10 - durante la etapa de calentamiento, se calienta la mezcla reactiva a 10 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente, como a 20 °C durante 1 hora o

- después de interrumpir la reacción, se mantiene la mezcla reactiva a temperatura ambiente, como a 20 °C durante 2 horas.

15

[0049] En algunas realizaciones, después de añadir una cantidad catalítica de ácido catalizador y de encender la fuente de luz, se mantiene la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante un período de 3 a 24 horas. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es de 3 a 12 horas. El periodo de tiempo puede depender de la fuerza-potencia de la fuente de luz, la cantidad de fotosensibilizador o las condiciones del burbujeo.

20

[0050] En algunas realizaciones, el ácido catalizador es un ácido prótico que puede seleccionarse entre el grupo mencionado anteriormente. En algunas realizaciones, el ácido catalizador es ácido trifluoroacético.

[0051] En algunas realizaciones, antes de la recuperación de la artemisinina, la mezcla reactiva se trata con carbón.

25

[0052] La artemisinina se puede recuperar en la etapa final por varios medios conocidos para un experto en la técnica. En algunas realizaciones, se puede recuperar la artemisinina mediante cristalización y filtración.

30 **[0053]** En algunas realizaciones, se recupera la artemisinina en la etapa final mediante precipitación y aislamiento en una mezcla de disolvente y alcohol. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente y alcohol es una mezcla de alcano y alcohol. En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona entre n-heptano, n-hexano, ciclohexano, n-pentano y CMC, y el alcohol se selecciona entre etanol e isopropanol. En algunas realizaciones, la proporción del alcano respecto al alcohol es de 10:1 (volumen de alcano/volumen de alcohol).

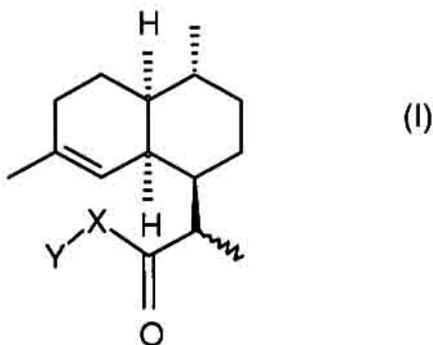
35

[0054] Opcionalmente, se puede efectuar una etapa de purificación adicional para aumentar la pureza de la artemisinina. Por ejemplo, la artemisinina recuperada puede precipitarse en un disolvente apropiado como, por ejemplo, heptano (por ejemplo n-heptano), hexano (por ejemplo n-hexano o ciclohexano), pentano (por ejemplo n-pentano), y CMC, y recristalizarse en una mezcla de alcohol y agua. En algunas realizaciones, la mezcla de alcohol

40

[0055] La artemisinina así obtenida tiene un alto grado de pureza y el rendimiento de la recristalización es superior al 90 %.

45 **[0056]** También se proporcionan compuestos de fórmula (I)

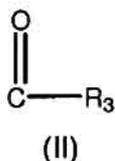


donde

- X es O;

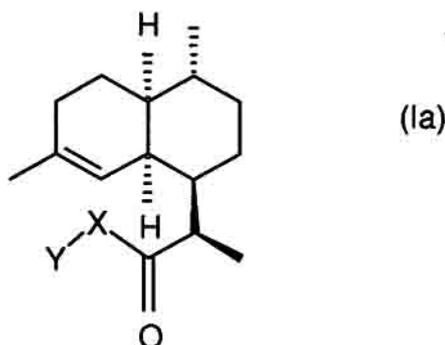
5

- Y representa un grupo de fórmula (II)



10 donde R₃ es OR₁ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₁₂ que es lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, siendo dicho grupo alquilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno o un grupo arilo o heteroarilo C₆-C₁₄, siendo dicho grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno.

15 **[0057]** En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I)



son los diastereoisómeros representados por la fórmula (Ia), donde X e Y son como se ha definido anteriormente.

20

[0058] Los compuestos de fórmula (I) o (Ia) se pueden preparar, por ejemplo mediante esterificación de ácido dihidroartemisínico con, por ejemplo, un haloformiato de fórmula Y-X-C(O)-hal, donde hal es cloro, flúor o bromo y X e Y son como se ha definido anteriormente, conforme a los métodos habituales.

25 **[0059]** En algunas realizaciones, la etapa de preparación del compuesto de fórmula (I) o (Ia) se puede combinar con los siguientes pasos de la preparación de artemisinina, sin aislar el compuesto de fórmula (I) o (Ia) como compuesto intermedio.

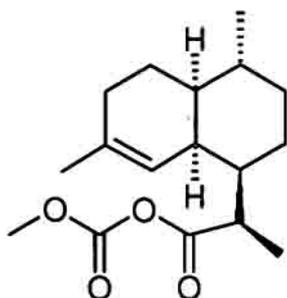
30 **[0060]** También se proporciona la utilización de los compuestos de fórmula (I) o (Ia), como se han definido anteriormente, para preparar artemisinina.

[0061] Los ejemplos de trabajo que figuran a continuación ilustran el procedimiento y los compuestos según la invención pero no limitan en modo alguno el alcance de la invención.

35 **[0062]** En la siguiente parte experimental, los ejemplos 1 a 10 hacen referencia a la preparación de derivados de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia) y los ejemplos 11-13 corresponden a la preparación de artemisinina partiendo de un derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

40 **Ejemplo 1: síntesis de metil carbonato (3R)-dihidro arteannuin B o ácido (3R)-dihidro arteannuin B, metil carbonato mixto**

[0063]



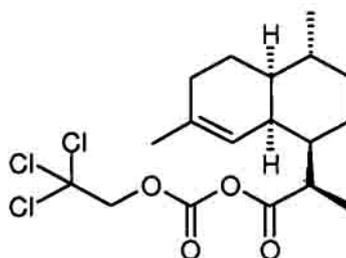
[0064] Se añaden 2,08 g (0,022 mol) de cloroformiato de metilo gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,04 g (0,021 mol) de DHAA y 2,43 g (0,024 mol) de trietilamina (Et₃N) en 25 ml de tolueno en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

[0065] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre MgSO₄. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 5,18 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 83,2 %). Puede utilizarse el producto como tal.

Ejemplo 2: síntesis de ácido (3R)-dihidro arteannuin B, 2,2,2-tricloroetilo carbonato mixto

[0066]

15



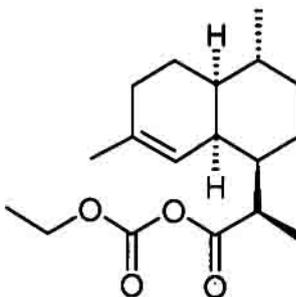
[0067] Se añaden 4,72 g (0,022 mol) de 2,2,2-tricloroetil cloroformiato gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,07 g (0,021 mol) de DHAA y 2,43 g (0,024 mol) de Et₃N en 25 ml de tolueno en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

[0068] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre MgSO₄. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 8,39 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 96,3 %). Puede utilizarse el producto como tal.

25

Ejemplo 3: síntesis de ácido (3R)-dihidro arteannuin B, etilo carbonato mixto

[0069]



30

[0070] Se añaden 2,27 g (0,021 mol) de cloroformiato de etilo gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,11 g (0,022 mol) de DHAA enriquecida en isómero mayoritario y 3,42 g (0,025 mol) de K_2CO_3 en 25 ml de tolueno en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

5

[0071] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre $MgSO_4$. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 5,57 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 85,4 %). Puede utilizarse el producto como tal.

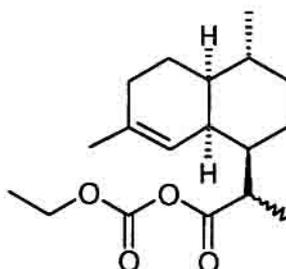
10 **[0072]** 1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 5,08 (1 H, s), 4,33 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 2,58 (1 H, m), 2,50 (1 H, s), 1,95 (1 H, m), 1,92 (1 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,69 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,63 (2H, m), 1,54 (1H, m), 1,47 (1 H, m), 1,37 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,27 (1 H, m), 1,24 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,14 (1 H, qd, $J_1 = 12,7$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz), 0,98 (1 H, qd, $J_1 = 12,7$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz), 0,87 (3H, d, $J = 6,6$ Hz).; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, ppm): 14,0; 14,7; 19,7; 23,8; 25,7; 26,6; 27,3; 27,6; 35,1; 36,3; 41,7; 42,6; 43,7; 65,6; 118,9; 136,4; 149,3; 171,6; MS: 308; IR (cm^{-1}): 2924, 1816 y 1749, 1154, 997.

15

Ejemplo 4: síntesis de ácido (3R/S)-dihidro arteannuin B, etilo carbonato mixto (mezcla de diastereoisómeros)

[0073]

20



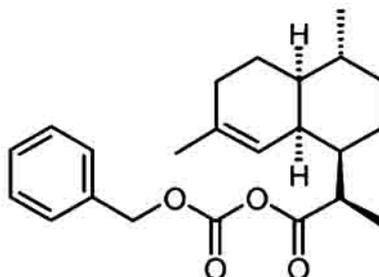
25 **[0074]** Se añaden 2,27 g (0,021 mol) de cloroformiato de etilo gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,11 g (0,022 mol) del DHAA racémico y 2,45 g (0,024 mol) de N-metilmorfolina en 25 ml de tolueno en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

[0075] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre $MgSO_4$. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 6,11 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 93,6 %). Puede utilizarse el producto como tal.

30

Ejemplo 5: síntesis de ácido (3R)-dihidro arteannuin B, bencilo carbonato mixto

[0076]



35

40 **[0077]** Se añaden 3,64 g (0,021 mol) de cloroformiato de bencilo gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,08 g (0,021 mol) de DHAA y 3,31 g (0,024 mol) de K_2CO_3 en 25 ml de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

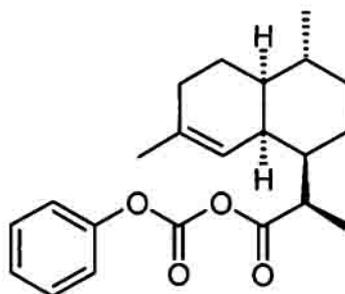
[0078] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre $MgSO_4$. Entonces se

concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 7,63 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 97,4 %). Puede utilizarse el producto como tal.

Ejemplo 6: síntesis de ácido (3R)-dihidro arteannuin B, fenil carbonato mixto

5

[0079]

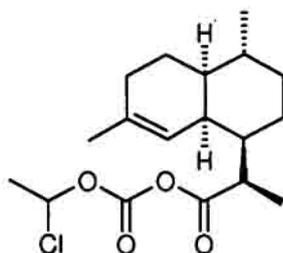


10 [0080] Se añaden 3,48 g (0,022 mol) de cloroformiato de fenilo gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,08 g (0,021 mol) de DHAA y 3,36 g (0,024 mol) de K_2CO_3 en 25 ml de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

15 [0081] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre $MgSO_4$. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 6,85 g de un residuo aceitoso. Esto representa un rendimiento en bruto del 90,8 %. Puede utilizarse el producto como tal.

Ejemplo 7: síntesis de ácido (3R)-dihidro arteannuin B, 1-cloroetilo carbonato mixto

20 [0082]



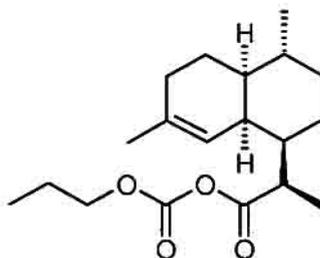
25 [0083] Se añaden 3,02 g (0,021 mol) de cloroformiato de 1-cloroetilo gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,03 g (0,021 mol) de DHAA y 3,44 g (0,025 mol) de K_2CO_3 en 25 ml de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

30 [0084] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre $MgSO_4$. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 5,84 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 80,5 %). Puede utilizarse el producto como tal.

Ejemplo 8: síntesis de ácido (3R)-dihidro arteannuin B, propil carbonato mixto

[0085]

35



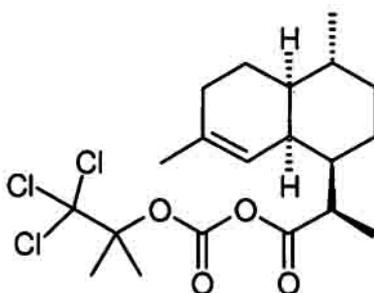
[0086] Se añaden 2,62 g (0,021 mol) de cloroformiato de propilo gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,02 g (0,021 mol) de DHAA y 4,22 g (0,031 mol) de K_2CO_3 en 25 ml de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

[0087] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre $MgSO_4$. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 6,53 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 95,7 %). Puede utilizarse el producto como tal.

10

Ejemplo 9: síntesis de ácido (3R)-dihidro arteannuin B, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetil carbonato mixto

[0088]



15

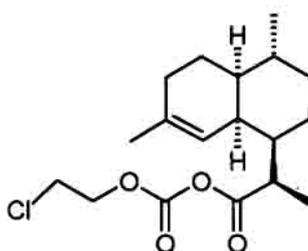
[0089] Se añaden 5,08 g (0,021 mol) de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetil cloroformiato gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,04 g (0,021 mol) de DHAA y 3,85 g (0,028 mol) de K_2CO_3 en 25 ml de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

20

[0090] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre $MgSO_4$. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 8,52 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 91,3 %). Puede utilizarse el producto como tal.

25 Ejemplo 10: síntesis de ácido (3R)-dihidro arteannuin B, 2-cloroetilo carbonato mixto

[0091]



30

[0092] Se añaden 3,04 g (0,021 mol) de cloroformiato de 2-cloroetilo gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 5,01 g (0,021 mol) de DHAA y 4,04 g (0,029 mol) de K_2CO_3 en 25 ml de diclorometano en un baño de

hielo. Después de la adición, se sigue agitando durante 20-30 minutos.

[0093] A continuación, se lava la mezcla dos veces con agua (2 x 100 ml) y se seca sobre MgSO₄. Entonces se concentra la solución hasta la sequedad a presión reducida y se obtienen 6,78 g de un residuo aceitoso (rendimiento en bruto = 93,5 %). Puede utilizarse el producto como tal.

Ejemplo 11: síntesis de artemisinina

[0094] Se introduce en un reactor limpio de 0,2 litros a 20 °C una cantidad de 4 g del derivado de ácido dihidroartemisínico (DHAA) de fórmula (I) o (II) preparado en los ejemplos 1 a 10 anteriores (1 eq.), 0,01 eq. de tetrafenilporfirina y 80 ml de cloruro de metileno.

[0095] Se enfría la mezcla hasta -10 °C y se hace burbujear aire u oxígeno a través de la mezcla (40-50 ml/min) bajo agitación a 300-400 rpm. Al cabo de 30 minutos, se agrega ácido trifluoroacético (TFA, 0,5 eq.) y se enciende una lámpara halógena.

[0096] Se agita la mezcla durante toda una noche (unas 19 horas) a -10 °C y entonces se calienta hasta 10 °C (60 min) y se agita a 10 °C durante 60 minutos.

[0097] A continuación, se calienta la mezcla hasta 20 °C en unos 60 minutos y después se interrumpe la introducción de aire, se apaga la lámpara y se agita la mezcla a 20 °C durante 2 horas.

[0098] Luego, se trata la mezcla reactiva incorporando 20 ml de agua y luego 20 ml de una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Se deja la mezcla resultante para decantar y se separan las dos capas. Entonces se vuelve a cargar la capa orgánica en el recipiente y se lava de nuevo agregando 20 ml de agua y luego 20 ml de solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Después de la decantación y separación de las capas, se lava la capa orgánica con 20 ml de agua.

[0099] Después de la decantación, la capa orgánica se concentra al vacío progresivo a 30 °C utilizando un evaporador giratorio. El producto seco se cristaliza a temperatura ambiente. Luego se agregan 12 ml de n-heptano y se agita la mezcla durante 1 hora a 20 °C.

[0100] Después se filtra la mezcla reactiva con un embudo Büchner (n. 3). A continuación, se lava el sólido húmedo primero con 8 ml y luego con 12 ml de n-heptano.

[0101] Entonces se seca el sólido húmedo al vacío a 40 °C durante toda la noche (unas 15 horas).

[0102] Se obtiene artemisinina en bruto con buen rendimiento (62 % ti/ti).

[0103] Si se desea, se puede efectuar una etapa de recristalización adicional en una mezcla de etanol y agua (70/30) en el producto sólido precipitado en n-heptano. La artemisinina obtenida de este modo tiene una excelente pureza y un resultado de recristalización superior al 90 %.

Ejemplo 12: síntesis de artemisinina

[0104] Se introduce en un reactor limpio a 20 °C una solución de derivado de carbonato mixto de fórmula (I) o (II) preparado en el ejemplo 3 (100 g, 1 eq.) en diclorometano (550 ml) y 0,00031 eq. de tetrafenilporfirina.

[0105] Se enfría la mezcla hasta -10 °C y se hace burbujear aire u oxígeno a través de la mezcla (260-300 ml/min) bajo agitación a 200 rpm. Al cabo de 30 minutos, se enciende la lámpara de mercurio y se agrega ácido trifluoroacético (TFA, 0,5 eq.).

[0106] Se agita la mezcla durante 7 horas a -10 °C, se interrumpe la introducción de aire y se apaga la lámpara.

[0107] A continuación, se calienta la mezcla reactiva hasta 20 °C durante 30 minutos y se agita a 20 °C durante 2 horas.

[0108] Luego, se trata la mezcla reactiva incorporando 200 ml de agua y luego 200 ml de una solución de

NaHCO₃ acuoso saturado. Se deja la mezcla resultante para decantar y se separan las dos capas. Entonces se vuelve a cargar la capa orgánica en el recipiente y se lava de nuevo agregando 200 ml de agua y luego 200 ml de solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Después de la decantación y separación de las capas, se lava la capa orgánica con 200 ml de agua.

5

[0109] Después de la decantación, la capa orgánica se concentra al vacío progresivo a 30 °C utilizando un evaporador giratorio. El producto seco se cristaliza a temperatura ambiente. Luego se agregan 300 ml de n-heptano y 30 ml de alcohol etílico. La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 50 °C. La mezcla reactiva se enfría hasta 20 °C en 1 hora y se agita a 20 °C durante 30 minutos.

10

[0110] Después se filtra la mezcla reactiva con un embudo Büchner (n. 3). A continuación, se lava el sólido húmedo dos veces con 200 ml de n-heptano.

[0111] Entonces se seca el sólido húmedo al vacío a 40 °C durante toda la noche (unas 15 horas).

15

[0112] El rendimiento de la artemisinina altamente pura obtenida es del 51 % sin la etapa de recristalización adicional del ejemplo 11.

Ejemplo 13: síntesis de artemisinina

20

[0113] Se introduce en un reactor limpio a 20 °C una solución de derivado de carbonato mixto de fórmula (I) o (II) preparado en el ejemplo 3 (650 g - 93 % ensayo, 1 eq.) en diclorometano (4 l) y 0,00027 eq. de tetrafenilporfirina.

25

[0114] Se enfría la mezcla hasta -10 °C y se hace burbujear aire u oxígeno a través de la mezcla (900 ml/min) bajo agitación. Al cabo de 30 minutos, se enciende la lámpara de mercurio y se agrega ácido trifluoroacético (TFA, 0,5 eq.).

[0115] Se agita la mezcla durante toda la noche a -10 °C. A continuación, se calienta la mezcla hasta 20 °C en unos 40 minutos y después se interrumpe la introducción de aire y se apaga la lámpara.

30

[0116] Luego, se trata la mezcla reactiva incorporando 650 ml de agua y luego 1300 ml de una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Se deja la mezcla resultante para decantar y se separan las dos capas. Entonces se vuelve a cargar la capa orgánica en el recipiente y se lava de nuevo agregando 650 ml de agua y luego 650 ml de solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Después de la decantación y separación de las capas, se lava finalmente la capa orgánica con 1300 ml de agua.

35

[0117] Después de la decantación, la capa orgánica se concentra al vacío progresivo a 30 °C y se agregan 1950 ml de n-heptano. Prosigue la concentración a volumen constante para eliminar el diclorometano residual. Entonces se añaden 195 ml de alcohol etílico. La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 50 °C. La mezcla reactiva se enfría hasta 20 °C en 2 horas y se agita a 20 °C durante 1 hora.

40

[0118] Después se filtra la mezcla reactiva con un embudo Büchner (n. 3). A continuación, se lava el sólido húmedo dos veces con 1300 ml de n-heptano.

45

[0119] Entonces se seca el sólido húmedo al vacío a 40 °C.

[0120] El rendimiento de la artemisinina altamente pura obtenida es del 56 % sin la etapa de recristalización adicional del ejemplo 11.

50

[0121] A continuación, se resumen en la Tabla 1 los rendimientos de la artemisinina en bruto obtenida utilizando los derivados de DHAA activados (ejemplos 1 a 10).

TABLA 1:

Ejemplo N.º	Nombre	Rendimientos (% ti/ti)
1	Ácido (3R)-dihidro arteannuin B, metilo carbonato mixto	62,2

2	Ácido (3R)-dihidro arteannuin B, 2,2,2-tricloroetilo carbonato mixto	58,7
3	Ácido (3R)-dihidro arteannuin B, etilo carbonato mixto	62
5	Ácido (3R)-dihidro arteannuin B, bencilo carbonato mixto	59,2
6	Ácido (3R)-dihidro arteannuin B, fenil carbonato mixto	58,4
8	Ácido (3R)-dihidro arteannuin B, propil carbonato mixto	54,5
10	Ácido (3R)-dihidro arteannuin B, 1-cloroetilo carbonato mixto	54,9

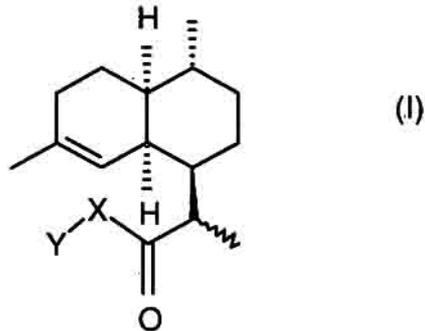
[0122] Los resultados muestran que los rendimientos de la artemisinina obtenida al utilizar los derivados de DHAA activados de acuerdo con el presente procedimiento son significativamente superiores a los obtenidos en la bibliografía cuando se utilizan ésteres metílicos de DHAA en procedimientos de la técnica anterior, como se describe en Tetrahedron Lett. 1993, 4435-4438, donde se refleja que el rendimiento de las cantidades de artemisinina obtenidas es, a lo sumo, del 30 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de artemisinina que comprende las etapas de:

5 - preparar una mezcla que comprende

(i) un derivado de ácido dihidroartemisínico (DHAA) de la fórmula (I)

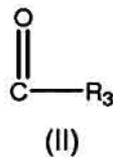


10

donde

- X es O;

15 - Y representa un grupo de fórmula (II)



20 donde R₃ es OR₁ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₁₂ que es lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, siendo dicho grupo alquilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno o un grupo arilo o heteroarilo C₆-C₁₄, siendo dicho grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno;

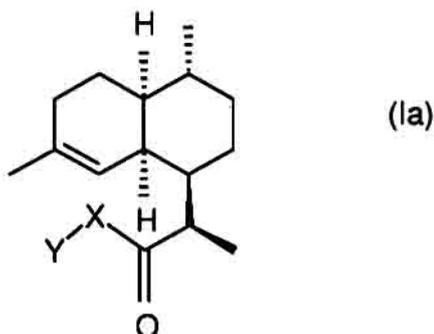
(ii) al menos un disolvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador seleccionado entre Rosa de Bengala, 25 tetrafenilporfirina (TPP) y derivados de tetrafenilporfirina (derivados de TPP);

- someter dicha mezcla a fotooxidación por medio de una fuente de luz, y

- recuperar la artemisinina así obtenida.

30

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el derivado de ácido dihidroartemisínico tiene la fórmula (Ia)



donde X e Y son tal como se define en la reivindicación 1.

- 5 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** se selecciona al menos un disolvente orgánico del grupo formado por alcoholes, disolventes clorados, cetonas, sulfóxidos, nitrilos, aminas N,N-disustituidas, ésteres, heterociclos nitrogenados, éteres, alcanos, disolventes aromáticos y mezclas de los mismos.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** al menos un
10 disolvente orgánico es diclorometano.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el disolvente orgánico comprende un disolvente polar y el disolvente polar se utiliza en una proporción de aproximadamente 4 a 20 volúmenes respecto al derivado de ácido dihidroartemisinico de fórmula (I) o (Ia).
15
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la mezcla comprende un catalizador ácido.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** comprende las
20 etapas que consisten en:
- preparar una mezcla que comprende (i) un derivado de ácido dihidroartemisinico de fórmula (I) o (Ia) como el definido en las reivindicaciones 1 o 2, (ii) al menos un disolvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador a temperatura ambiente,
25
 - enfriar la mezcla reactiva a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78 °C a la temperatura ambiente con burbujas de aire u oxígeno en ella,
 - agregar una cantidad catalítica de un catalizador ácido,
30
 - encender la fuente de luz,
 - mantener la mezcla reactiva a la misma temperatura durante 3 a 24 horas,
 - 35 - calentar la mezcla reactiva a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5 a 15 °C durante 2 a 4 horas y después a una temperatura superior en el intervalo de aproximadamente 15 a 25 °C durante 1 a 3 horas,
 - detener la reacción por medios tales como apagar la fuente de luz e interrumpir las burbujas de aire u oxígeno sucesivamente, en cualquier orden, o simultáneamente, y a continuación añadir un desactivador a temperatura
40 ambiente,
 - mantener la mezcla reactiva a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15 a 25 °C durante 1 a 3 horas, y
 - 45 - recuperar la artemisinina así obtenida.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** se selecciona el catalizador ácido entre los ácidos próticos o los ácidos de Lewis, como entre los ácidos próticos tales como el ácido trifluoroacético.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, **caracterizado porque:**

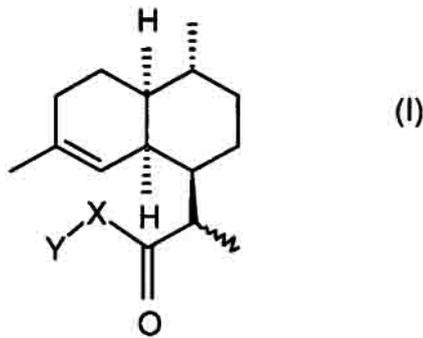
- la primera etapa de enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura entre -5 °C y 20 °C, por ejemplo -10 °C;

5

- durante la etapa de calentamiento, se calienta la mezcla reactiva a 10 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente, como a 20 °C durante 1 hora o

- después de interrumpir la reacción, se mantiene la mezcla reactiva a temperatura ambiente, como a 20 °C durante 10 2 horas.

10. Compuestos de la fórmula (I)

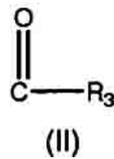


15

donde

- X es O;

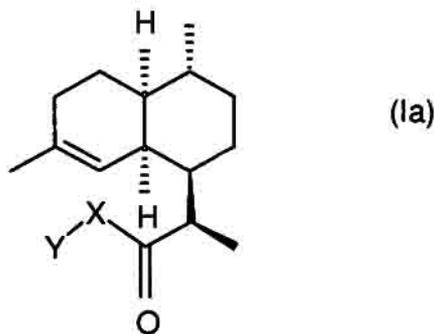
20 - Y representa un grupo de fórmula (II)



25 donde R₃ es OR₁ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₁₂ que es lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, siendo dicho grupo alquilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno o un grupo arilo o heteroarilo C₆-C₁₄, siendo dicho grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno.

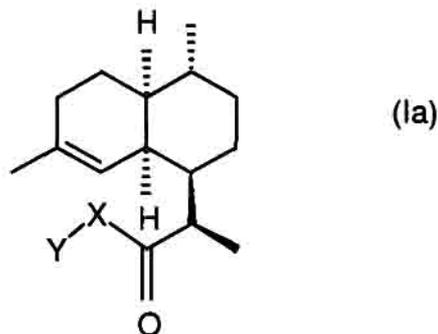
11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 10, que es el diastereoisómero de fórmula (Ia)

30



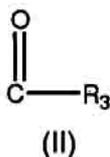
donde X e Y son tal como se define en la reivindicación 10.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) o (Ia):
5



donde

- 10 - X es O;
- Y representa un grupo de fórmula (II)



- 15 donde R₃ es OR₁ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₁₂ que es lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, siendo dicho grupo alquilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno o un grupo arilo o heteroarilo C₆-C₁₄, siendo dicho grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un halógeno, para preparar artemisinina.
20

13. Utilización según la reivindicación 12, **caracterizada porque** se mezcla el compuesto de fórmula (I) o (Ia) con al menos un disolvente orgánico.

- 25 14. Utilización según la reivindicación 13, **caracterizada porque** se selecciona al menos un disolvente orgánico del grupo formado por alcoholes, disolventes clorados, cetonas, sulfóxidos, nitrilos, aminas N,N-disustituidas, ésteres, heterociclos nitrogenados, éteres, alcanos, disolventes aromáticos y mezclas de los mismos.

15. Utilización según la reivindicación 13 o 14, **caracterizada porque** al menos un disolvente orgánico es
30 diclorometano.

16. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, **caracterizada porque** el disolvente orgánico comprende un disolvente polar y el disolvente polar se utiliza en una proporción de aproximadamente 4 a 20 volúmenes respecto al derivado de ácido dihidroartemisinico de fórmula (I) o (Ia).
35

17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, **caracterizada porque** la mezcla comprende un catalizador ácido.

18. Utilización según la reivindicación 17, **caracterizada porque** se selecciona el catalizador ácido entre
40 los ácidos próticos o los ácidos de Lewis, como entre los ácidos próticos tales como el ácido trifluoroacético.