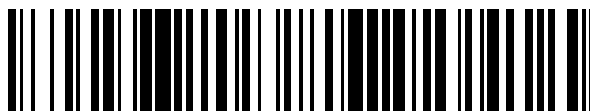


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 045**

51 Int. Cl.:

A61K 38/12 (2006.01)

C07K 7/56 (2006.01)

C07K 1/06 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011 E 11840482 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2668958**

54 Título: **Análogo de caspofungina y sus aplicaciones**

30 Prioridad:

10.11.2010 CN 201010538954

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

19.04.2016

73 Titular/es:

**SHANGHAI TECHWELL BIOPHARMACEUTICAL
CO., LTD (100.0%)**

**No. 4258 Jindu Road
Shanghai 201108, CN**

72 Inventor/es:

HE, BINGMING;

LI, MING;

TANG, ZHIJUN y

JI, XIAOMING

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 567 045 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

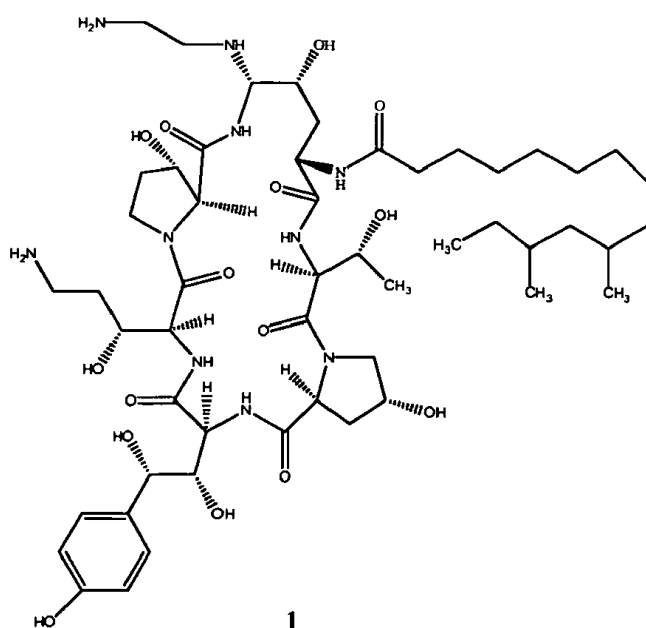
Análogo de caspofungina y sus aplicaciones

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la química orgánica, en particular a un análogo de la capterangina o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como al método de preparación de los mismos.

Antecedentes

10 el punto de referencia para la investigación de medicamentos antifúngicos. Caspofungina, cuya estructura química se muestra como Fórmula 1, es un medicamento de amplio espectro y baja toxicidad con un sitio de acción único:



15 Análogos de caspofungina y la preparación de Caspofungina se describen en los documentos WO94/21677, EP620232, WO96/24613, US5552521, WO97/47645, US5936062, WO02/083713, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2335-2343, CN101792486A, CN101648994A, WO2010/008493A2, US2010/168415A1, EP1785432, WO2010/064219A1, WO2009/142761A1 y WO2009/158034A1.

20 que comprende las etapas siguientes: Pneumocandina B₀, como material de partida, reacciona con alquil tiol o aril tiol, el producto resultante se oxida para obtener el intermedio de sulfona y, a continuación, el intermedio de sulfona reacciona con aminas en un disolvente no protónico anhidro para obtener caspofungina, que se purifica por cromatografía.

25 Según los documentos WO/2002/14193 y WO/2002/2621, el grupo amida primaria de 4-ácidoisocaproico 2g se reduce al grupo amina (rendimiento de 47%) y, a continuación el producto resultante reacciona sucesivamente con tiofenol y etilendiamina para obtener caspofungina.

30 producto resultante reacciona con tiofenol y etilendiamina sucesivamente para obtener caspofungina; en el segundo método, Pneumocandina B₀, como material de partida, reacciona con tiofenol, se protege el producto resultante con borato de fenilo, el grupo amida de Pneumocandina B₀ se reduce a grupo amina y, entonces, el producto resultante reacciona con etilendiamina para obtener caspofungina.

En los documentos CN101792486A y CN101648994A se da a conocer un método que comprende las siguientes etapas: Pneumocandina B₀, como material de partida, reacciona con etilendiamina bajo la protección de borato de fenilo y, seguidamente, el grupo amida del intermedio resultante se reduce al grupo amina para obtener caspofungina.

- 5 En los documentos WO02/083713, US2010/168415A1, EP1785432, WO2010/064219A1, WO2010/064219A1, se da a conocer un método que comprende las etapas siguientes: se prepara el intermedio de Pneumocandina B₀ que contiene ciano y, a continuación, se reduce el intermedio mediante el uso de hidrógeno para obtener caspofungina.

De acuerdo con el documento WO2010/008493A2, Pneumocandina B₀, como material de partida, reacciona con 4-metoxi tiofenol, el producto resultante se protege con borato de fenilo, se reduce el grupo amida de Pneumocandina B₀ al grupo amina bajo la condición de deshidratación por un tamiz molecular 3A y, entonces, el producto resultante reacciona con etilendiamina para obtener caspofungina.

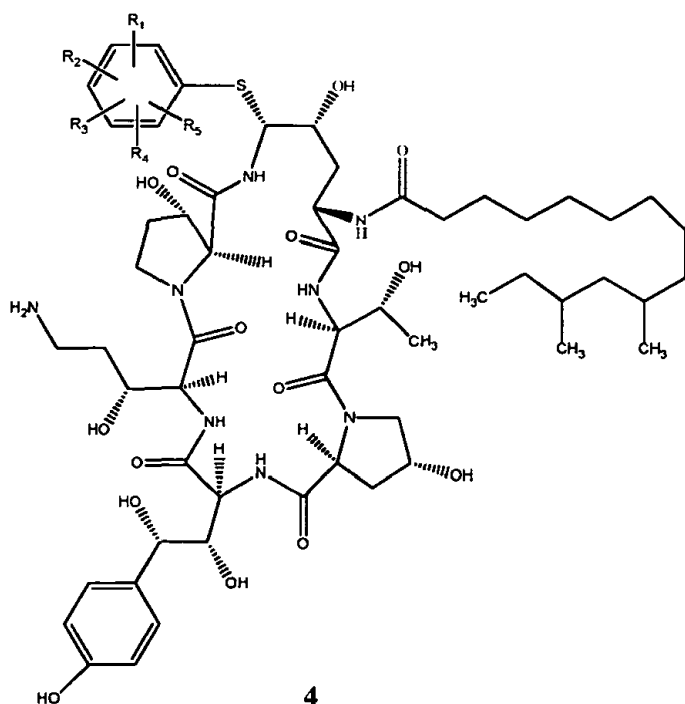
- 15 Sin embargo, en lo que respecta a rendimiento, estabilidad y residuos, ninguno de los métodos descritos es óptimo para la industrialización. El coste de industrialización aumentará de manera importante debido al uso repetido de columnas cromatográficas en muchas ocasiones, lo que da como resultado una gran cantidad de residuos. Algunos métodos se deben llevar a cabo bajo condiciones anhidras estrictas (tales como la deshidratación por tamiz molecular 3A). La mayoría de los métodos que usan tiofenol, con su olor y alta toxicidad, son difíciles de manejar, son perjudiciales para el operario y contaminan gravemente el medio ambiente. Además, en algunos de los métodos de síntesis existentes, resultará inevitable la formación de isómeros durante la preparación de Pneumocandina B₀ que contiene ciano, la estereoselectividad y el rendimiento no son elevados y se utilizan metales caros como catalizadores, de donde resulta un elevado coste para la industrialización. Por lo tanto, existe urgencia por
- 20 desarrollar un método para preparar caspofungina que sea adecuado para la industrialización.

Compendio de la invención

El tema de la presente invención es proporcionar un análogo de caspofungina o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 25 Otro asunto de la presente invención es ofrecer un método de preparación para el análogo de caspofungina.

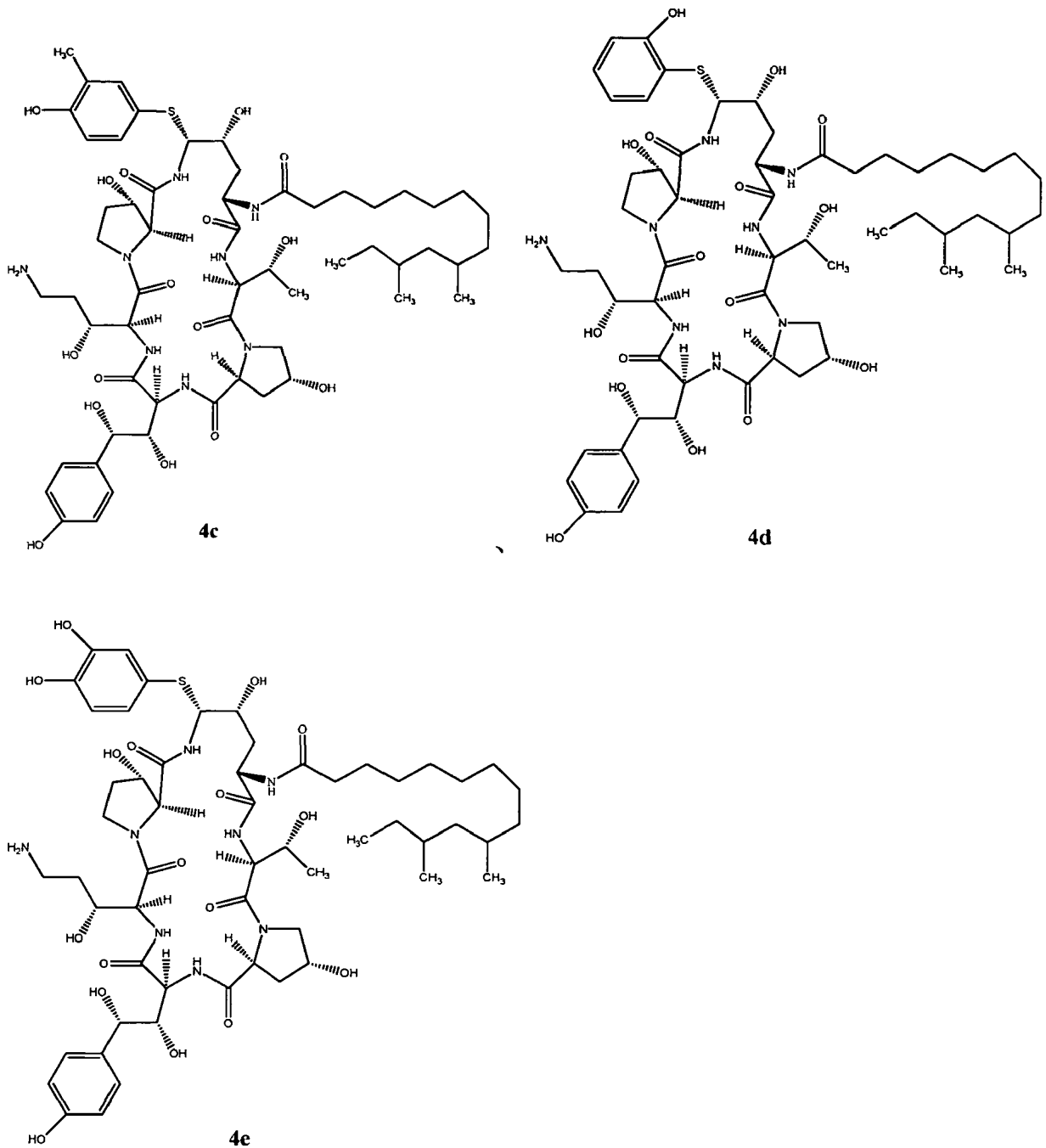
En el primer aspecto de la invención, se ofrecen el compuesto de Fórmula 4 o sus sales farmacéuticamente aceptables.



en la que R₁ es hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, hidroxilo.

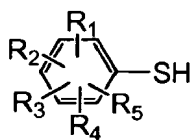
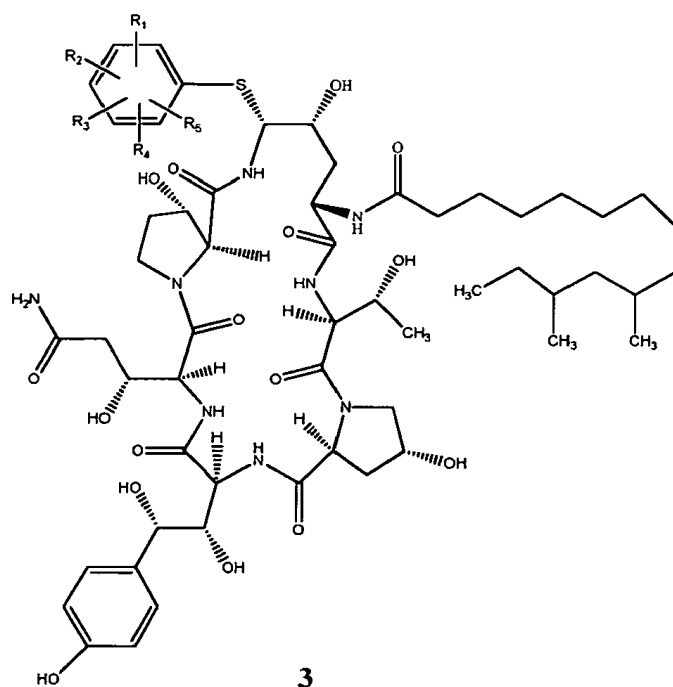
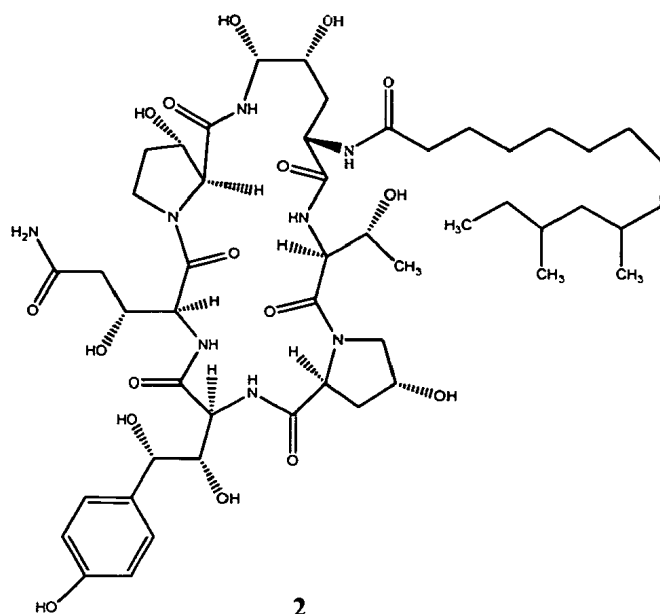
- 30 Preferiblemente, R₁ es hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, metilo o hidroxilo.

En otro ejemplo preferido, el compuesto es el compuesto de las Fórmulas 4a, 4b, 4c, 4d o 4e:



En otro ejemplo preferido, el compuesto es el compuesto de Fórmula 4a.

- 5 En el segundo aspecto de la invención, se ofrece un método de preparación del compuesto de Fórmula 4 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho método comprende las etapas siguientes:
- a) mezclar el compuesto de Fórmula 2 con el compuesto 5 de grupo saliente fuerte, obteniendo de este modo del compuesto de Fórmula 3; y
 - b) mezclar el compuesto de Fórmula 3 con un agente protector de hidroxilo y, a continuación, con un complejo de borano, para obtener el compuesto de Fórmula 4;
- 10



5 En la etapa (a) del método anterior, en el compuesto 5 con un grupo saliente fuerte, R₁ es hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, hidroxilo. Preferiblemente, en el compuesto 5 de anillo aromático sustituido con sulfhidrilo, R₁ es hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, metilo o hidroxilo. De forma especialmente preferida, el compuesto 5 con un anillo aromático sustituido con sulfhidrilo se selecciona de 4-hidroxio tifenol.

10 En el método anterior, el compuesto 5 con un grupo saliente fuerte se mezcla con un ácido, en donde dicho ácido se selecciona de ácido trifluoroacético, ácido triflico, ácido canforsulfónico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

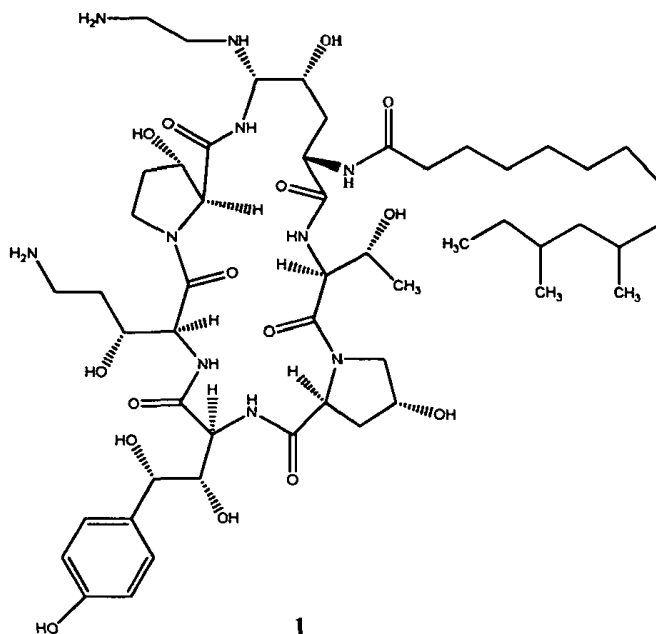
En la etapa (a) del método anterior, la temperatura para llevar a cabo la mezcla es de -50°C a 40°C; preferiblemente, -20°C a -15°C.

En la etapa (b) del método anterior, el protector de hidroxilo se selecciona de agentes protectores de ácido bórico o agentes de silano.

5

En la etapa (b) del método anterior, el complejo de borano se selecciona de: un complejo de borano y tetrahidrofurano, borano y sulfuro dimetílico, borano y sulfuro difenílico, borano y sulfuro dibencílico, borano y dioxano, borano y 1,4-oxatiano o del complejo de BH_2Cl y sulfuro dimetílico; preferiblemente, del complejo de borano y tetrahidrofurano o de borano y sulfuro dimetílico.

10 En el tercer aspecto de la invención, se ofrece el uso del compuesto de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar el compuesto de Fórmula 1.



En el cuarto aspecto de la invención, se ofrece el método de preparación del compuesto de Fórmula 1, en donde dicho método comprende las etapas siguientes: mezclar el compuesto de Fórmula 4 con etilendiamina para obtener el compuesto de Fórmula 1.

15

En otro ejemplo preferido, el compuesto de Fórmula 4 se mezcla con etilendiamina disuelta en el disolvente seleccionado del grupo siguiente: metanol, etanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, isopropanol, trifluoroetanol, acetonitrilo o diclorometano; y la temperatura de mezcla es 0°C a 40°C, preferiblemente 25°C a 35°C.

En otro ejemplo preferido, se proporciona un método de preparación para el compuesto de Fórmula 1, en donde dicho método comprende las siguientes etapas:

20

- a) mezclar el compuesto de Fórmula 2 con el compuesto 5 de grupo saliente fuerte, con lo que se obtiene el compuesto de Fórmula 3;
- b) mezclar el compuesto de Fórmula 3 con un agente protector de hidroxilo y, a continuación, con un complejo de borano para obtener el compuesto de Fórmula 4; y
- c) mezclar el compuesto de Fórmula 4 con etilendiamina para obtener el compuesto de Fórmula 1.

25

En base a lo anterior, se ofrece un método de preparación para caspofungina que es adecuado para la industrialización.

Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores han encontrado un método simple para preparar el compuesto de Fórmula 4. A través de un elevado número de experimentos, los inventores han descubierto que se puede obtener fácilmente el compuesto de Fórmula 1, es decir, caspofungina, a partir del compuesto de Fórmula 4 por medio de aminólisis usando etilendiamina.

30

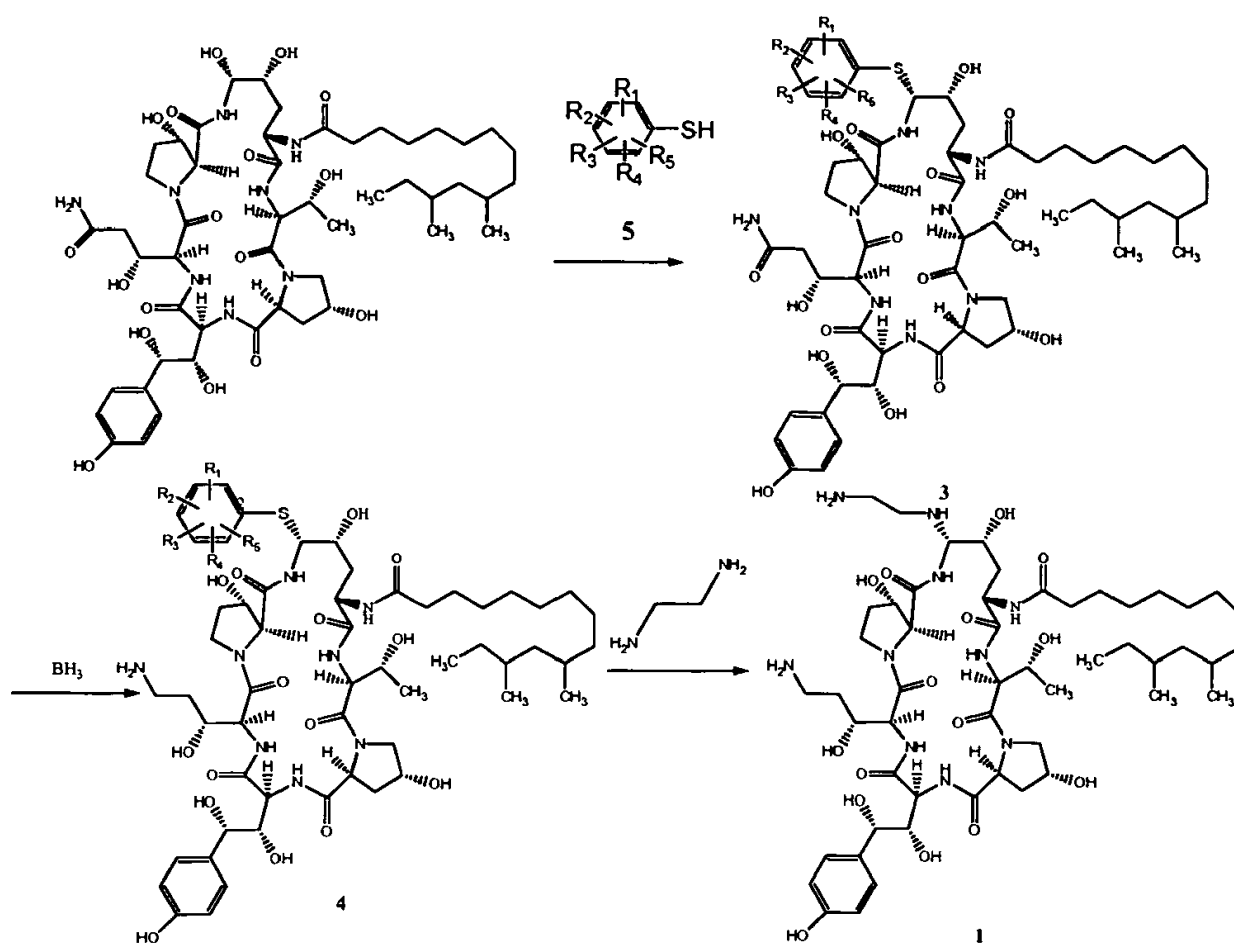
Como se utiliza en este documento, las fórmulas o nombres químicos deben incluir todos los isómeros y estereoisómeros, así como la mezcla o mezcla racémica que comprende los isómeros.

Método de preparación

5 En la presente invención se proporciona un método de preparación del compuesto de Fórmula 1, en donde dicho método comprende las etapas siguientes:

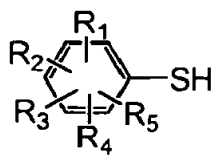
En la primera etapa, se mezcla el compuesto de Fórmula 2 con el compuesto 5 de grupo saliente fuerte para obtener el compuesto de Fórmula 3;

10 seguidamente, el compuesto de Fórmula 3 se mezcla con un agente protector de hidroxilo y, entonces, con un complejo de borano para obtener el compuesto de Fórmula 4, y el compuesto de Fórmula 4 se mezcla con etilendiamina para obtener el compuesto de Fórmula 1.



15 En el método de preparación que ofrece la presente invención, el material de partida, es decir, el compuesto de Fórmula 2, se puede obtener por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 5.021.341 (publicada el 4 de junio de 1991) mediante el cultivo de *Zalerion arboricola* ATCC 20868 en un medio rico en manitol como fuente principal de carbono.

20 En la presente invención, el compuesto de grupo saliente fuerte es el compuesto 5 con anillo aromático sustituido con sulfhidrido, en donde R₁ es hidroxilo, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxilo. Más preferiblemente, R₁ se selecciona de hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, metilo o hidroxilo. De manera muy preferible, el compuesto 5 de anillo aromático se selecciona de 4-hidroxitiófenol.

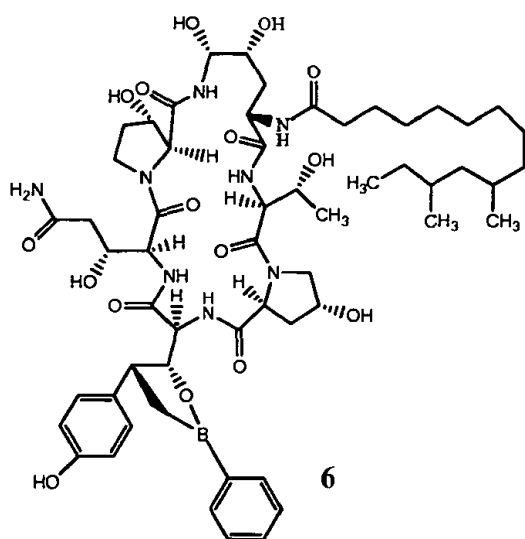
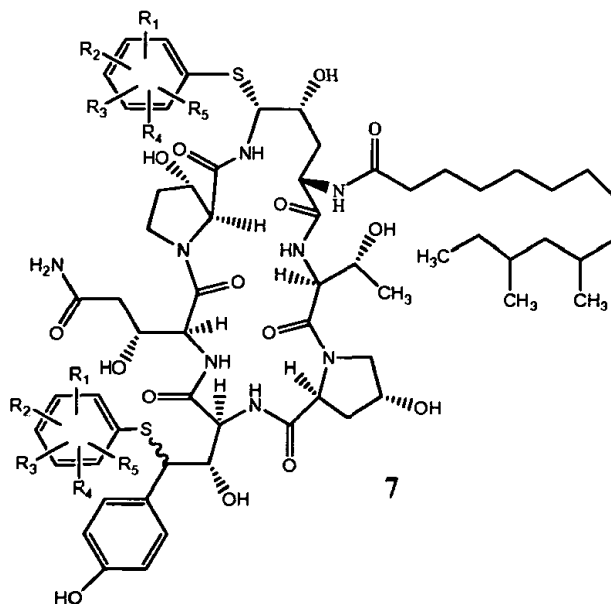
**5**

En la primera etapa, el catalizador puede ser cualquier ácido de intensidad moderada, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido triflico, ácido canforsulfónico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; preferiblemente, ácido triflico.

- 5 En un ejemplo de la presente invención, la reacción de la primera etapa puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con 4-hidroxi tiofenol disuelto en acetonitrilo y ácido trifluoroacético para producir un intermedio de sulfuro difenílico sustituido con hidroxilo, es decir, el compuesto de Fórmula 3. La solución de reacción se neutraliza con acetato sódico acuoso y, a continuación, se puede obtener el intermedio estable en forma sólida.

- 10 De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, en la reacción de la primera etapa se puede agregar ácido fenil borónico para proteger dos hidroxilos adyacentes en el segmento de homotirosina para producir de esta forma el intermedio 6 de fenil borato, lo que reduce de manera importante la cantidad de impurezas, es decir, el compuesto 7 de sulfuro difenílico. La temperatura de la reacción también se puede reducir. Preferiblemente, cuando se usa ácido fenil borónico para proteger los hidroxilos adyacentes, se puede utilizar como catalizador un ácido más fuerte, por ejemplo, ácido triflico.

15

**6****7**

La cantidad de producto final depende de la cantidad del compuesto 5 en esta etapa. Se puede obtener la máxima producción del producto final a 3 a 5 equivalentes.

- 20 En un ejemplo preferido de la presente invención, se usan 3 a 5 equivalentes de 4-hidroxi tiofenol en la reacción de la primera etapa. La condición preferible para formar sulfuro es que se disuelvan 3 equivalentes de 4-hidroxi tiofenol, 2 equivalentes de ácido fenil borónico y 3 equivalentes de ácido triflico en acetonitrilo a -15°C, y el rendimiento del sólido es de 90 a 95%.

- 25 Según un ejemplo de la presente invención, en la segunda etapa se mezcla el compuesto de Fórmula 3 con un agente protector de hidroxilo y, a continuación, con un complejo de borano en un disolvente polar para obtener el compuesto de Fórmula 4.

- El agente reductor se selecciona de un complejo de borano, o de boruro metálico, boruro de titanio o circonio, disuelto en THF u otro disolvente apropiado, o del complejo de borano y amoníaco, dimetilamina, piridina o piperazina. El agente reductor preferido es el complejo de borano que se puede seleccionar del complejo de borano y tetrahidrofurano, sulfuro dimetilico, sulfuro difenílico, sulfuro dibencílico, dioxano o 1,4-oxatiano, o el complejo de BH₂Cl y sulfuro dimetilico; preferiblemente, el complejo de borano y tetrahidrofurano, o borano y sulfuro dimetilico. El boruro metálico disuelto en THF u otro disolvente adecuado se selecciona del complejo de ZrCl₄/NaBH₄ o

30

TiCl₄/NaBH₄. La materia prima que no se reduce hasta amina con el agente reductor se puede separar por cromatografía de fase inversa.

En un ejemplo preferido de la presente invención, los dos hidroxilos adyacentes en el segmento de homotirosina están protegidos de antemano, se usa N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) para proteger los grupos hidroxilo y amino restantes para obtener la solución de reacción homogénea, aumentando de este modo el rendimiento de la reacción de manera importante. Las condiciones preferidas son las siguientes: a 10°C hasta 68°C, el compuesto de Fórmula 4 reacciona con 1,1 a 3,0 equivalentes de ácido fenil borónico en tetrahidrofurano y, a continuación, se agregan 3 a 9 equivalentes de BSTFA a 0°C hasta 68°C para obtener la solución de reacción homogénea, se agrega borano a -30°C hasta 30°C para obtener el compuesto crudo de Fórmula 4, la reacción se extingue con ácido clorhídrico y, seguidamente, se obtiene el compuesto purificado de Fórmula 1 por cromatografía de columna y cristalización.

Según un ejemplo de la presente invención, en la tercera etapa el compuesto de Fórmula 4 reacciona con etilendiamina en un disolvente polar para obtener el compuesto de Fórmula 1.

Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo a las temperaturas de 0°C hasta 40°C durante 0,5 a 96 horas. Más preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante 24 a 72 horas.

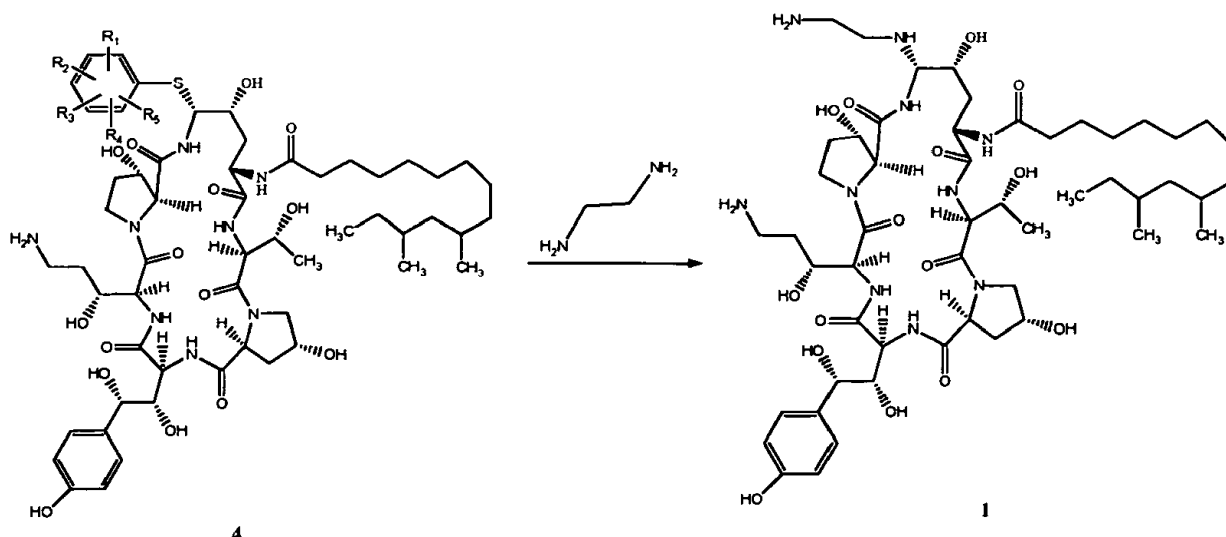
Preferiblemente, el disolvente polar se selecciona de metanol, etanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, isopropanol, trifluoroetanol, acetonitrilo o diclorometano, prefiriéndose metanol y etanol.

En los ejemplos que se ofrecen en la presente invención, una vez completada la tercera etapa, se usa ácido acético para regular el pH a 4 a 6, la solución de reacción se diluye con agua, y se obtiene la forma sólida y seca de caspofungina (es decir, el compuesto de Fórmula 1) por cromatografía de columna, concentración o cristalización.

Después de completar la reacción, se usa ácido acético para regular el pH a 4 a 6, la solución de reacción se diluye con agua y se obtiene el intermedio seco en forma sólida (es decir, el compuesto de Fórmula 1) por cromatografía de columna, concentración o cristalización. En un ejemplo preferido de la presente invención, la cromatografía de columna se lleva a cabo en una columna de fase inversa y se utiliza el disolvente orgánico acuoso para eluir la columna. El disolvente orgánico se selecciona de metanol, acetonitrilo, etanol, isopropanol y similares, prefiriéndose acetonitrilo.

Uso

Un uso importante del compuesto de Fórmula 4 que se proporciona en la presente invención es que se puede emplear como intermedio para obtener caspofungina, es decir, el compuesto de Fórmula 1. Esto significa que se aplica una aminólisis al compuesto de Fórmula 4, usando etilendiamina para obtener caspofungina.



Todas las características mencionadas anteriormente o en los ejemplos siguientes de la invención se pueden combinar opcionalmente. Se pueden usar todas las características descritas en esta especificación en cualquier combinación.

Las principales ventajas de la invención incluyen:

1. La presente invención proporciona un nuevo análogo de caspofungina, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. La presente invención ofrece un nuevo método para preparar caspofungina.
3. El método tiene numerosas ventajas tales como una vía de síntesis corta, condiciones de reacción suaves, postratamiento sencillo y rendimiento aumentado. Además, no se necesita tiofenol, provisto de olor y una alta toxicidad y, de este modo, no contamina el medio ambiente ni perjudica a los operarios; se reducen las dificultades de operación y los requisitos de equipamiento, de modo que los costes se rebajan de formas importante.
4. En el nuevo método de preparación del análogo de caspofungina que ofrece la presente invención, se utiliza como material de partida el compuesto de Fórmula 2 obtenido por fermentación, y los intermedios producidos en las etapas de síntesis son estables, por lo que es posible controlar la calidad del producto final y se facilita así la industrialización.

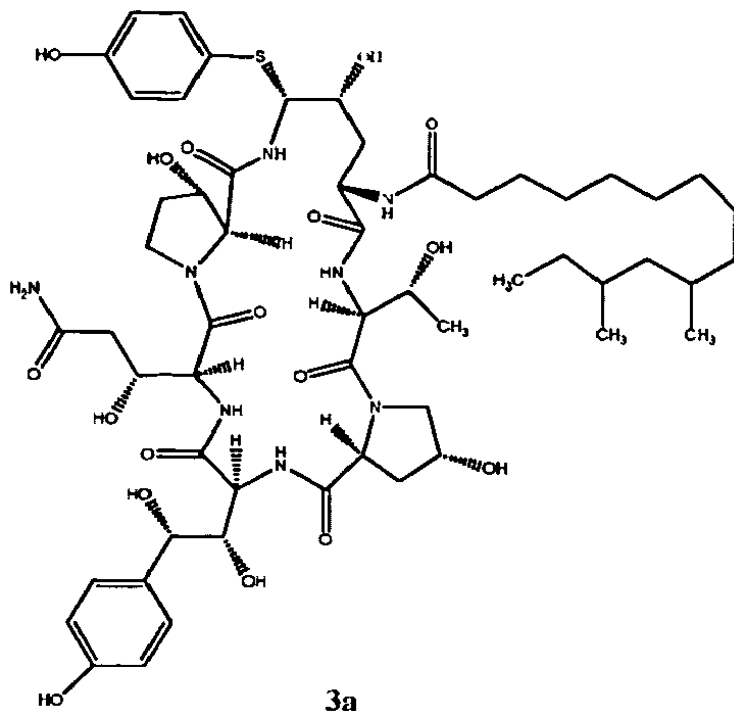
La invención se ilustrará adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos específicos. Los métodos experimentales de los ejemplos siguientes, sin condiciones particulares, se llevan a cabo bajo condiciones habituales o según las instrucciones del fabricante. Si no se especifica lo contrario, todos los porcentajes, proporciones, relaciones o partes se expresan en peso.

Los expertos en la técnica conocen bien la unidad de porcentajes en peso/volumen de la invención, por ejemplo, el peso de un soluto en una solución de 100 mL.

Salvo que se defina en sentido contrario, todas las expresiones científicas y técnicas usadas en este documento tienen el mismo significado conocido normalmente por el experto en la técnica.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto de Fórmula 3a a partir del compuesto de Fórmula 2.



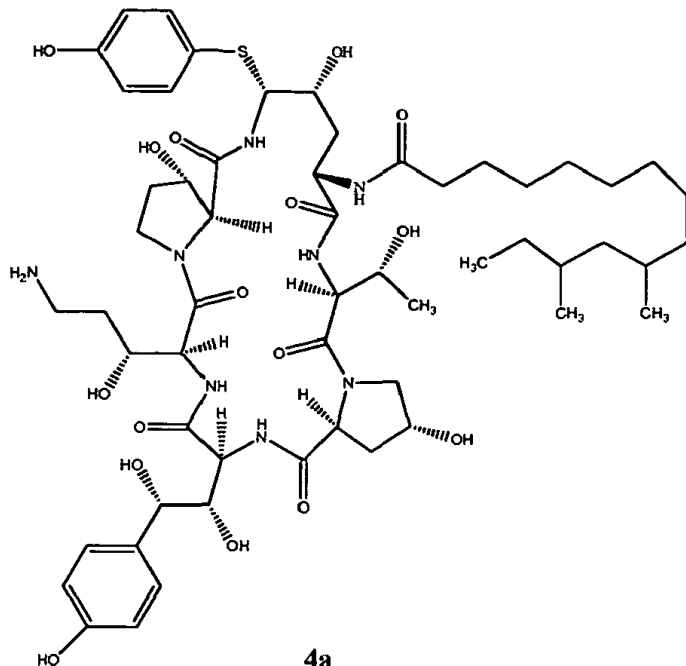
Bajo N₂, se mezclaron de manera homogénea acetonitrilo (150 mL), el compuesto de Fórmula 2 (5,0 g), ácido fenil borónico (0,60 g) y 4-hidroxi tiofenol (1,81 g). La temperatura de reacción se redujo a -20 hasta -15°C. Se agregó, gota a gota, ácido triflico (1,25 mL, 14,13 mmol). Después de la adición, la reacción se llevó a cabo a -20 hasta -15°C durante aproximadamente 2,5 horas. La reacción se controló por TLC. Después de finalizar, la reacción se extinguió y se agregó lentamente NaOAc acuoso (1,15 g de NaOAc disuelto en 25 mL de agua). Tras la adición, se elevó la temperatura a 20°C y se agitó durante 2 h. Precipitó una gran cantidad de sólido y se redujo la temperatura a menos de 0°C. Se filtró la mezcla de reacción. La torta de filtrado se lavó 3 veces con 60 mL de acetonitrilo/agua = 9:1 (en volumen) y se secó al vacío durante 5 h para obtener el compuesto de Fórmula 3a (4,76 g, rendimiento de 95,2%) (el rendimiento se calculó sobre la base del peso).

MS(ESI) 1173,6 ($M+H^+$), 1195,6 ($M+Na^+$);

RMN 1H (500,13 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,45 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 6,7-6,8 (m, 4H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,27 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 6H), 1,99 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,87 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 2

Preparación del compuesto de Fórmula 4a a partir del compuesto de Fórmula 3a



Bajo N_2 , se sometieron a reflujo durante 30 min el compuesto de Fórmula 3a (2,0 g), ácido fenil borónico (0,28 g) y tetrahidrofurano (80 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó BSTFA (2,12 mL) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -10 hasta $-5^\circ C$ y se agregó, gota a gota, el complejo de borano y sulfuro dimetilico (0,8 mL, 0,94%). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 10 hasta $15^\circ C$ y la reacción se llevó a cabo durante 3,5 h. La tasa de conversión de la reacción fue de 85%, controlada por HPLC. A continuación, se agregaron, gota a gota, ácido clorhídrico 2N (4,8 mL) y agua (160 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 25% (ácido acético al 0,15%). Se combinaron las recolecciones ricas en producto, se diluyeron con agua 1,5 veces y se cargaron en la columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%) y se recolectaron los efluentes que se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el producto crudo de Fórmula 4a. Se agregó metanol (8 mL) al compuesto y se agitó para disolver el compuesto. Se agregó acetato etílico (24 mL), gota a gota, a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió y filtró y el sólido resultante se secó para obtener el compuesto de Fórmula 4a (1,60 g, rendimiento de 80%).

MS(ESI) 1159,6 ($M+H^+$), 1181,6 ($M+Na^+$);

RMN 1H (500,13 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,45 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 6,7 -6,8 (m, 4H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,27 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 6H), 1,99 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,87 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de Fórmula 1 a partir del compuesto de Fórmula 4a

Bajo N_2 , se disolvió el compuesto de Fórmula 4a (1,0 g) en metanol (4,2 mL) y se redujo la temperatura de la solución a -20 hasta $-15^\circ C$. Gota a gota, se agregó etilendiamina (4,2 mL). Después de la adición, se elevó la temperatura a 30 hasta $35^\circ C$ y la reacción se llevó a cabo durante 48 h. La tasa de conversión de la reacción fue de

99%, controlada por HPLC. El líquido de reacción se agregó, gota a gota, a ácido acético (16,6 mL) en agua (36,3 mL) y la solución resultante se diluyó una vez con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 22% (ácido acético al 0,15%). Se combinaron las recolecciones ricas en el producto, se diluyeron con agua una vez y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%) y se recolectaron los efluentes que se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, para obtener el compuesto de Fórmula 1 (0,93 g, pureza = 99,0% según HPLC) como un sólido blanco. A continuación, el compuesto se disolvió en etanol (3 mL) y se agregaron, gota a gota, ácido acético acuoso al 6% (0,3 mL) y, entonces, acetato etílico (5,3 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a 10°C y se filtró, y el sólido obtenido se secó para obtener diacetato de caspofungina (el compuesto de Fórmula 1) (0,90 g, rendimiento de 90%).

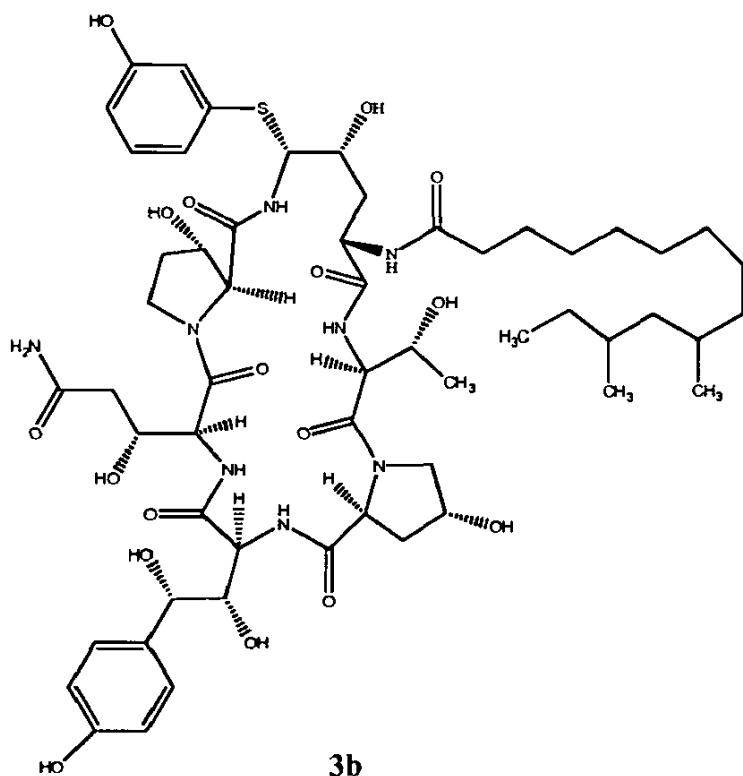
10 MS(ESI) 1093,6 (M+H⁺), 1181,6 (M+Na⁺);

RMN ¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,12 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 4,97 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,60(dd, 3,2, 1H), 4,56-4,51 (m, 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,32-4,28 (m, 3H) 4,22 (dd, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,08-3,96 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,02-2,76 (m, 4H), 2,41 (dd, 1H), 2,29-2,17 (m, 3H) 2,11-1,78 (m, 5H), 1,90 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,53-1,19 (m, 15H), 1,16 (d, 3H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,87 (t, 3H), 0,85 (degenerado, 6H);

15 RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) 180,7, 176,7, 174,6, 171,1, 174,0, 173,3, 173,2, 169,4, 159,1, 116,7, 77,8, 76,1, 75,5, 72,5, 71,8, 70,6, 69,8, 64,8, 63,3, 58,9, 58,8, 57,6, 56,7, 56,5, 51,6, 47,5, 46,4, 44,5, 40,9, 39,5, 38,8, 38,5, 37,4, 36,2, 35,1, 33,4, 31,7, 31,6, 31,4, 31,3, 31,1, 30,84, 30,81, 28,5, 27,5, 24,8.

Ejemplo 4

Preparación del compuesto de Fórmula 3b a partir del compuesto de Fórmula 2



Bajo N₂, se mezclaron de manera homogénea acetonitrilo (100 mL), el compuesto de Fórmula 2 (5,0 g), ácido fenil borónico (0,90 g) y 3-hidroxi tiofenol (1,80 g). Se redujo la temperatura de reacción a -50 hasta -45°C. Se agregó, gota a gota, ácido trifílico (1,05 mL). Después de la adición, la reacción se llevó a cabo a -50 hasta -45°C durante aproximadamente 2,5 h. La reacción se controló por TLC. Después de terminar, la reacción se extinguió y se agregó lentamente NaOAc (1,15 g de NaOAc disuelto en 25 mL de agua). Después de la adición, se aumentó la temperatura de reacción a 20°C y se agitó durante 2 h. Precipitó una gran cantidad de sólido y se redujo la temperatura a menos de 0°C. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtrado se lavó 3 veces con 60 mL de acetonitrilo/agua = 9:1 (en volumen) y se secó al vacío durante 5 h para obtener el compuesto de Fórmula 3b (4,65 g, rendimiento de 93%).

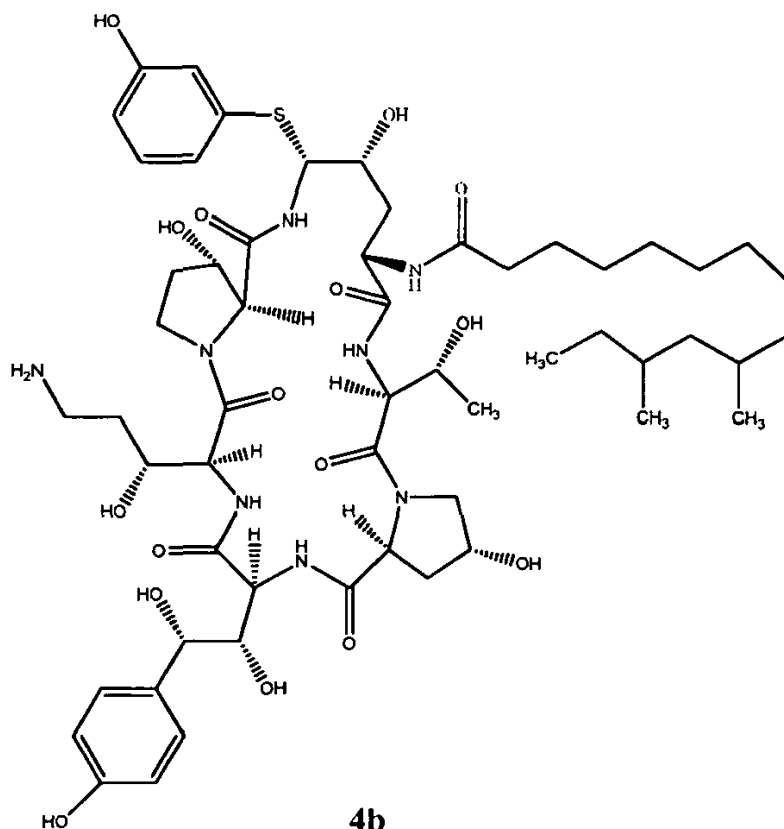
30 MS(ESI) 1173,6(M+H⁺), 1195,6(M+Na⁺);

□ RMN ¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,1-7,20 (m, 3H), 6,7-6,9 (m, 5H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,28 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 6H).

1,98 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,87 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 5

Preparación del compuesto de Fórmula 4b a partir del compuesto de Fórmula 3b



Bajo N₂, se sometieron a reflujo durante 30 min el compuesto de Fórmula 3b (2,0 g), ácido fenil borónico (0,50 g), tetrahydrofurano (100 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó BSTFA (2,12 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a -20 hasta -15°C y se agregó, gota a gota, el complejo de tetrahydrofurano en tetrahydrofurano (13,6 mL, 1M). Después de la adición, la reacción se llevó a cabo durante 3,5 h a -20 hasta -15°C. La tasa de conversión de la reacción fue de 85% controlada por HPLC. A continuación, se agregaron, gota a gota, ácido clorhídrico 2N (4,8 mL) y agua (160 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 25% (ácido acético al 0,15%). Se combinaron las recolecciones ricas en el producto, se diluyeron con agua 1,5 veces y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%), se recolectaron los efluentes y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo de Fórmula 4b. Se agregó metanol (8 mL) al compuesto y se agitó para disolver el compuesto. Se agregó, gota a gota, acetato etílico (24 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió y se filtró y el sólido resultante se secó para obtener el compuesto de Fórmula 4b (1,60 g, rendimiento de 80%).

MS(ESI) 1159,6(M+H⁺), 1181,6(M+Na⁺);

RMN¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,1-7,20 (m, 3H), 6,7-6,9 (m, 5H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,28 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,87 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 6

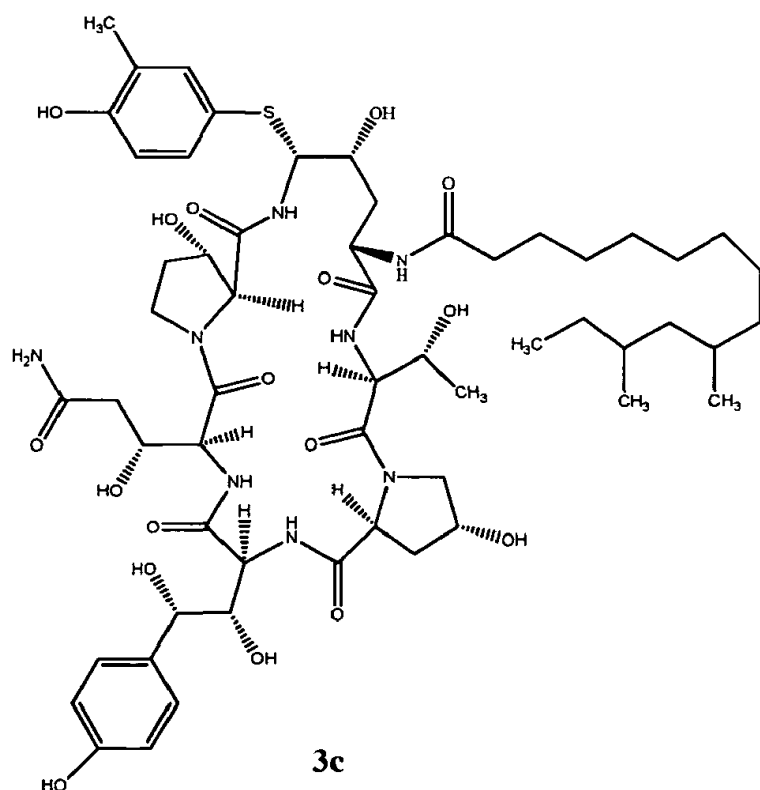
Preparación del compuesto de Fórmula 1 a partir del compuesto de Fórmula 4b

Bajo N₂, se disolvió el compuesto de Fórmula 4b (1,0 g) en tetrahidrofurano (6 mL) y se rebajó la temperatura de la solución a 0 hasta 5°C. Se agregó, gota a gota, etilendiamina (4,2 mL). Después de la adición, se elevó la

temperatura a temperatura ambiente y la reacción se llevó a cabo durante 24 h. La tasa de conversión de la reacción fue de 99%, controlada por HPLC. El líquido de reacción se agregó, gota a gota, a ácido acético (16,6 mL) en agua (36,3 mL) y la solución resultante se diluyó una vez con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 22% (ácido acético al 0,15%). Se combinaron las recolecciones ricas en el producto, se diluyeron una vez con agua y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%), se recolectaron los efluentes y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo de Fórmula 1 (0,92 g, 92%, pureza = 99,0% según HPLC) como un sólido blanco. A continuación, el compuesto se disolvió en etanol (3 mL) y se agregaron, gota a gota, ácido acético al 6% (0,3 mL) y, entonces, acetato etílico (5,3 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a 10°C y se filtró; el sólido obtenido se secó para obtener diacetato de caspofungina (el compuesto de Fórmula 1) (0,88 g, rendimiento de 88%).

Ejemplo 7

Preparación del compuesto de Fórmula 3c a partir del compuesto de Fórmula 2



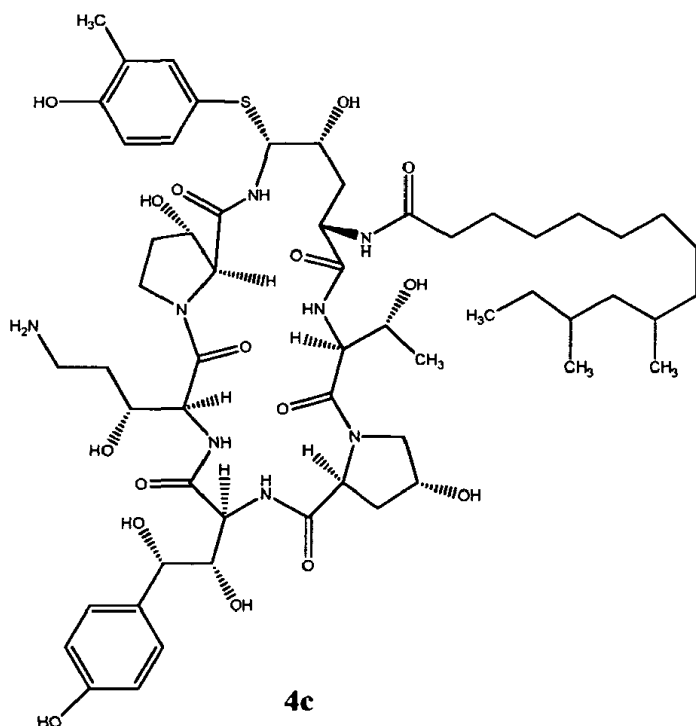
Bajo N₂, se mezclaron de manera homogénea acetonitrilo (200 mL), el compuesto de Fórmula 2 (5,0 g), ácido fenil borónico (1,50 g) y 4-hidroxi-3-metil tiofenol (2,05 g). La temperatura de reacción se redujo a menos de -15°C. Lentamente, se agregó ácido metanosulfónico (1,36 g). Después de la adición, se aumentó la temperatura de reacción a 35 hasta 40°C y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 2,5 h. La reacción se controló por TLC. Después de finalizar, la reacción se extinguió y se agregó lentamente NaOAc acuoso (1,20 g de NaOAc disueltos en 20 mL de agua). Después de la adición, se elevó la temperatura de reacción a 20°C y la solución se agitó durante 2 h. Precipitó una gran cantidad de sólido y la temperatura se redujo a menos de 0°C. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtrado se lavó 3 veces con 50 mL de acetonitrilo/agua = 9:1 (en volumen) y se secó al vacío durante 5 h para obtener el compuesto de Fórmula 3c (4,60 g, rendimiento de 92%).

MS(ESI) 1187,6 (M+H⁺);

RMN¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,15-7,20 (m, 3H), 7,0-6,9 (m, 1H), 6,6-6,7 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,28 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,97 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,88 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 8

Preparación del compuesto de Fórmula 4c a partir del compuesto de Fórmula 3c



Bajo N₂, se sometieron a reflujo durante 30 min el compuesto de Fórmula 3c (2,0 g), ácido fenil borónico (0,48 g) y tetrahidrofurano (60 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó BSTFA (2,40 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a 15 hasta 20°C y se agregó, gota a gota, la solución de borano en sulfuro dimetílico (1,4 mL, 0,94%). Después de la adición, la reacción se llevó a cabo durante 3,5 h a 15 hasta 20°C. El índice de conversión para la reacción fue de 86% monitorizado por HPLC. A continuación, se agregaron, gota a gota, ácido clorhídrico 2N (4,8 mL) y agua (160 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 25% (ácido acético al 0,15%). Se combinaron las recolecciones ricas en el producto, se diluyeron 1,5 veces con agua y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%), se recolectaron los efluentes y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo de Fórmula 4c. Se agregó metanol (8 mL) al compuesto y se agitó para disolver el compuesto. Se agregó, gota a gota, acetato etílico (24 mL) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió y se filtró, y el sólido resultante se secó para obtener el compuesto de Fórmula 4c (1,60 g, rendimiento de 80%).

MS(ESI) 1173,6(M+H⁺);

RMN¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,15-7,20 (m, 3H), 7,0-6,9 (m, 1H), 6,6-6,7 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,28 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,97 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,88 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

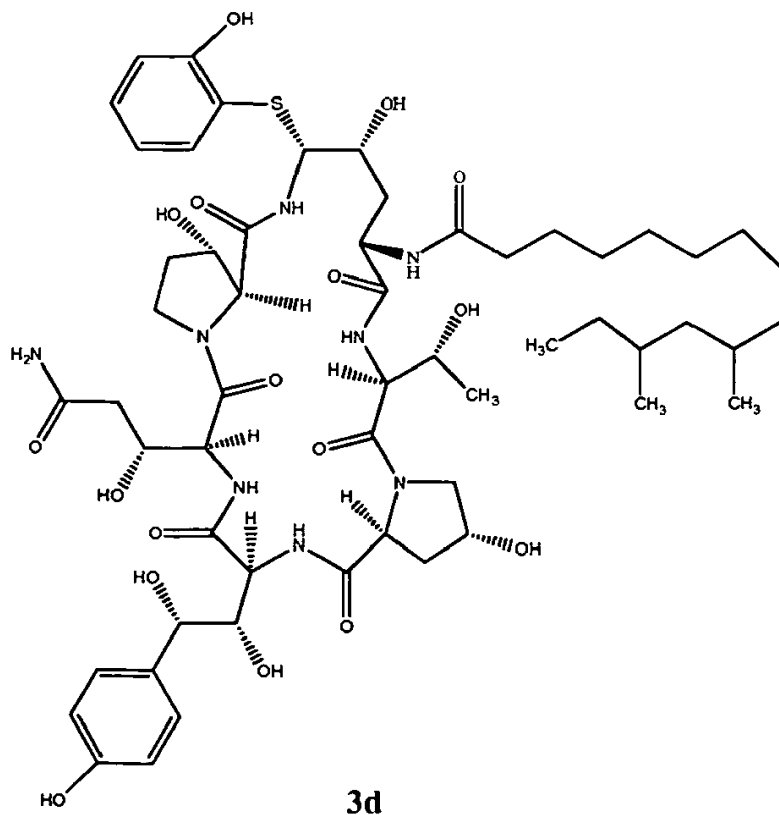
Ejemplo 9

Preparación del compuesto de Fórmula 1 a partir del compuesto de Fórmula 4c

Bajo N₂, se disolvió el compuesto de Fórmula 4c (1,0 g) en etanol (5 mL). Se agregó, gota a gota, etilendiamina (4,5 mL) a 35 hasta 40°C. Después de la adición, la reacción se llevó a cabo durante 24 h a 35 hasta 40°C. La tasa de conversión de la reacción fue de 99%, controlada por HPLC. Gota a gota, se agregó el líquido de reacción a ácido acético (16,6 mL) en agua (36,3 mL) y la solución resultante se diluyó una vez con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 22% (ácido acético al 0,15%). Se combinaron las recolecciones ricas en el producto, se diluyeron una vez con agua y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%), se recolectaron los efluentes y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo de Fórmula 1 (0,82 g, 82%, pureza = 99,0% según HPLC) como un sólido blanco. A continuación, el compuesto se disolvió en etanol (3 mL) y se agregaron, gota a gota, ácido acético al 6% (0,3 mL) y, entonces, acetato etílico (5,3 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a 10°C y se filtró; el sólido obtenido se secó para obtener diacetato de caspofungina (el compuesto de Fórmula 1) (0,70 g, rendimiento de 70%).

Ejemplo 10

Preparación del compuesto de Fórmula 3d a partir del compuesto de Fórmula 2



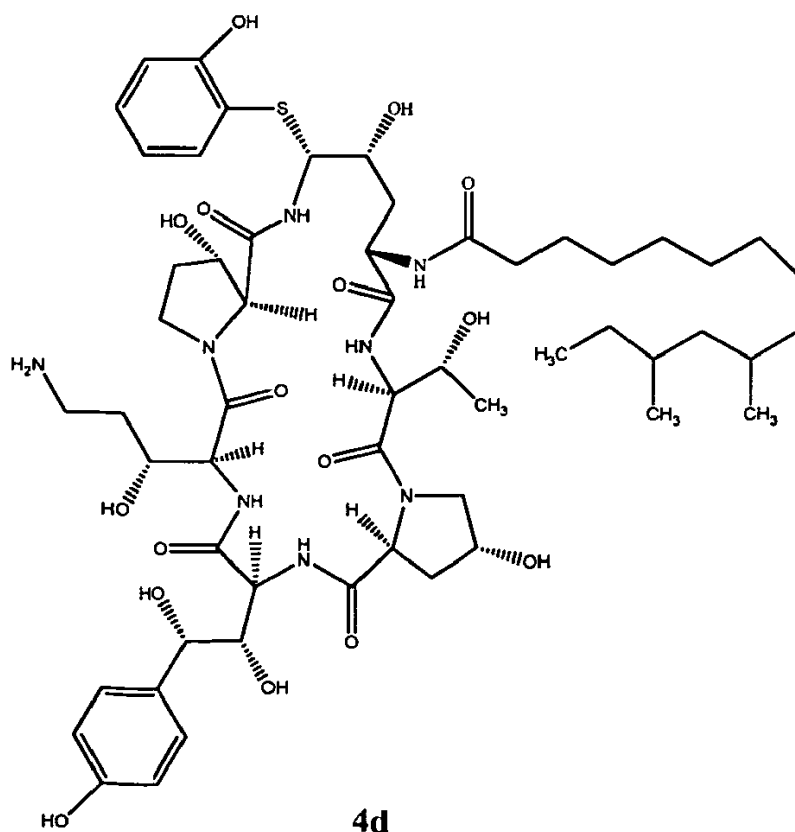
5 Bajo N₂, se mezclaron de forma homogénea acetonitrilo (20 mL), el compuesto de Fórmula 2 (1,0 g), ácido fenil borónico (0,12 g) y 2-hidroxi tiofenol (0,35 g). La temperatura de reacción se aumentó a 35 hasta 45°C. Se agregó, gota a gota, ácido triflico (0,35 mL). Después de la adición, la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 2,5 h a 35 hasta 45°C. La reacción se controló por TLC. Después de finalizar, se extinguió la reacción y se agregó lentamente NaOAc acuoso (0,23 g de NaOAc disueltos en 5 mL de agua). Después de la adición, se elevó la temperatura de reacción a 20°C y la solución se agitó durante 2 h. Precipitó una gran cantidad de sólido y la temperatura se redujo a menos de 0°C. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtrado se lavó 3 veces con 12,5 mL de acetonitrilo/agua = 9:1 (en volumen) y se secó al vacío durante 4 h para obtener el compuesto de Fórmula 3d (0,96 g).

MS(ESI) 1173,6(M+H⁺), 1195,6(M+Na⁺);

15 RMN¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,1-7,20 (m, 3H), 7,0-6,9 (m, 2H), 6,65-6,9 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,28 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,87 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 11

Preparación del compuesto de Fórmula 4d a partir del compuesto de Fórmula 3d



Bajo N₂, se sometieron a reflujo durante 30 min el compuesto de Fórmula 3d (2,0 g), ácido fenil borónico (0,62 g) y tetrahidrofurano (80 mL). Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se agregó BSTFA (2,80 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a menos de -20 hasta -15°C y se agregó, gota a gota, la solución de borano en sulfuro dimetilico (1,8 mL, 0,94%). Después de la adición, la temperatura de reacción se elevó a 10 hasta 15°C y la reacción se llevó a cabo durante 3,5 h. La tasa de conversión de la reacción fue de 88%, controlada por HPLC. A continuación, se agregaron, gota a gota, ácido clorhídrico 2N (4,8 mL) y agua (160 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 25% (ácido acético al 0,15%). Se combinaron las recolecciones ricas en el producto, se diluyeron 1,5 veces con agua y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%), se recolectaron los efluentes y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo de Fórmula 4d. Se agregó metanol (8 mL) al compuesto y se agitó para disolver el compuesto. Se agregó, gota a gota, acetato etílico (24 mL) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió y se filtró, y el sólido resultante se secó para obtener el compuesto de Fórmula 4d (1,70 g, rendimiento de 85%).

MS(ESI) 1159,6(M+H⁺), 1181,6(M+Na⁺);

RMN¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,1-7,20 (m, 3H), 7,0-6,9 (m, 2H), 6,65-6,9 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,28 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,87 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 12

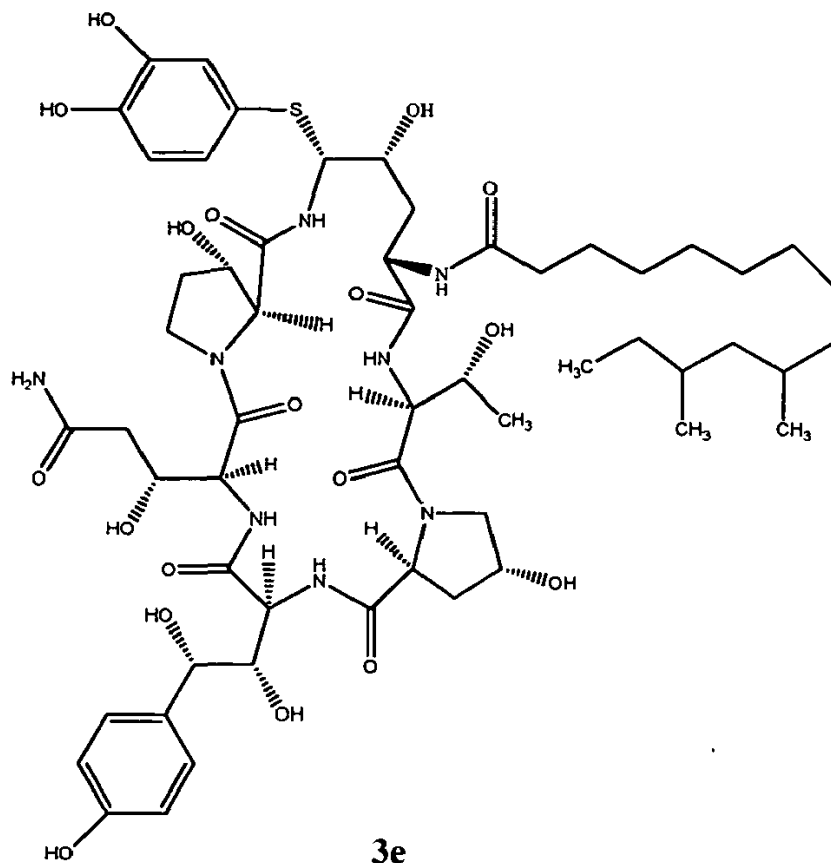
Preparación del compuesto de Fórmula 1 a partir del compuesto de Fórmula 4d

Bajo N₂, se disolvió el compuesto de Fórmula 4d (1,0 g) en etanol (4,5 mL) y la solución resultante se enfrió a -20 hasta -15°C. Gota a gota, se agregó etilendiamina (4,5 mL). Después de la adición, la temperatura de reacción se aumentó a 0 hasta 5°C y se llevó a cabo la reacción durante 96 h. La tasa de conversión de la reacción fue de 98%, controlada por HPLC. Se agregó, gota a gota, el líquido de reacción en ácido acético (16,6 mL) en agua (36,3 mL) y la solución resultante se diluyó una vez con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 22% (ácido acético al 0,15%). Las recolecciones ricas en el producto se combinaron, se diluyeron con agua una vez y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%) y se recolectaron los efluentes que se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, para obtener el compuesto de Fórmula 1 (0,89 g, 89%, pureza = 97,0% según HPLC) como un sólido

blanco. A continuación, el compuesto se disolvió en etanol (3 mL) y se agregaron, gota a gota, ácido acético acuoso al 6% (0,3 mL) y, entonces, acetato etílico (7,3 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a 10°C y se filtró, y el sólido obtenido se secó para obtener diacetato de caspofungina (el compuesto de Fórmula 1) (0,82 g, rendimiento de 82%).

5 Ejemplo 13

Preparación del compuesto de Fórmula 3e a partir del compuesto de Fórmula 2



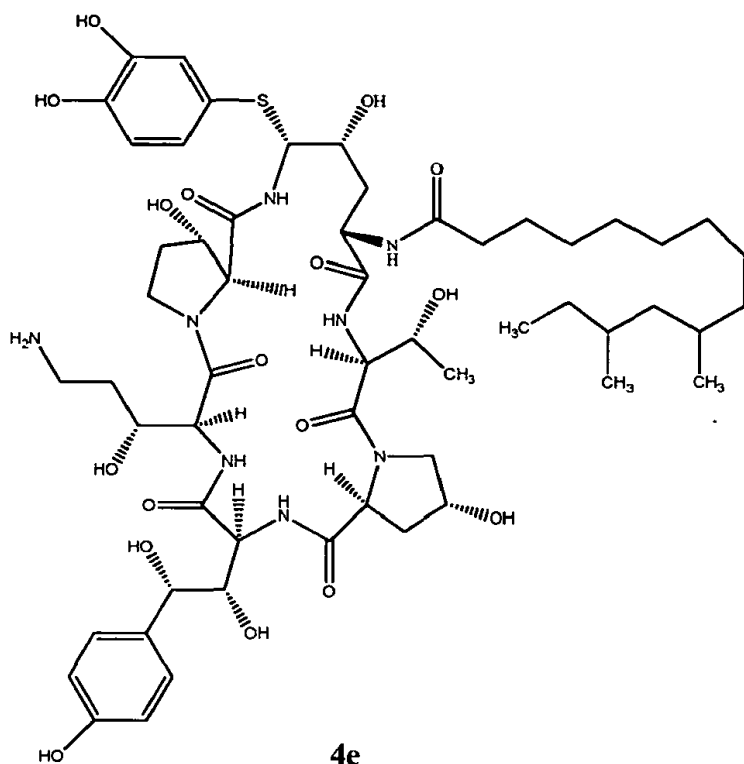
Bajo N₂, se mezclaron de manera homogénea acetonitrilo (30 mL), el compuesto de Fórmula 2 (1,0 g), ácido fenil borónico (0,23 mL) y 3,4-dihidroxi tiofenol (0,42 g). Se redujo la temperatura de reacción a menos de -50 hasta -45°C. Se agregó, gota a gota, ácido trifílico (0,25 mL). Después de la adición, la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 2,5 h a -50 hasta -45°C. La reacción se controló por TLC. Después de finalizar, la reacción se extinguió y se agregó lentamente NaOAc acuoso (0,23 g de NaOAc disueltos en 3,5 mL de agua). Tras la adición, se elevó la temperatura a 20°C y la solución se agitó durante 2 h. Precipitó una gran cantidad de sólido y se redujo la temperatura a menos de 0°C. Se filtró la mezcla de reacción. La torta de filtrado se lavó 3 veces con 12,5 mL de acetonitrilo/agua = 9:1 (en volumen) y se secó al vacío durante 5 h para obtener el compuesto de Fórmula 3e (0,82 g, rendimiento de 87%).

MS(ESI) 1189,6(M+H⁺); 1211,6(M+Na⁺);

RMN¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,15-7,20 (m, 2H), 6,6-6,75 (m, 4H), 6,45 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,28 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,88 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 14

Preparación del compuesto de Fórmula 4e a partir del compuesto de Fórmula 3e



Bajo N₂, se sometieron a reflujo durante 30 min el compuesto de Fórmula 3e (2,0 g), ácido fenil borónico (0,62 g) y tetrahidrofurano (60 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó BSTFA (2,80 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -5 hasta 0°C y se agregó, gota a gota, la solución de borano en sulfuro dimetilico (1,7 mL). Después de la adición, la temperatura de reacción se elevó a 10°C y la reacción se llevó a cabo durante 3,5 h. La tasa de conversión de la reacción fue de 88%, controlada por HPLC. A continuación, se agregaron, gota a gota, ácido clorhídrico 2N (4,8 mL) y agua (160 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 25% (ácido acético al 0,15%). Se combinaron las recolecciones ricas en el producto, se diluyeron 1,5 veces con agua y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%), se recolectaron los efluentes y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo de Fórmula 4e. Se agregó metanol (8 mL) al compuesto y se agitó para disolver el compuesto. Se agregó, gota a gota, acetato etílico (24 mL) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió y se filtró, y el sólido resultante se secó para obtener el compuesto de Fórmula 4e (1,64 g, rendimiento de 82%).

MS(ESI) 1175,6(M+H⁺); 1196,6(M+Na⁺);

RMN¹H (500,13 MHz, CD₃OD) δ 7,15-7,20 (m, 2H), 6,6-6,75 (m, 4H), 6,45 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,42-4,28 (m, 9H), 3,89 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 15H), 1,10 (d, 3H), 1,10-1,08 (m, 2H), 0,91 (t, 1H), 0,85-0,88 (t, 3H), 0,84, (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Ejemplo 15

Preparación del compuesto de Fórmula 1 a partir del compuesto de Fórmula 4e

Bajo N₂, se disolvió el compuesto de Fórmula 4e (1,0 g) en metanol (4,5 mL) y la solución resultante se enfrió a -20 hasta -15°C. Se agregó etilendiamina (4,5 mL) gota a gota. Después de la adición, se aumentó la temperatura de reacción a temperatura ambiente y la reacción se llevó a cabo durante 72 h. La tasa de conversión de la reacción fue de 98%, controlada por HPLC. El líquido de reacción se agregó, gota a gota, a ácido acético (16,6 mL) en agua (36,3 mL) y la solución resultante se diluyó una vez con agua y se cargó en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 22% (ácido acético al 0,15%). Las recolecciones ricas en el producto se combinaron, se diluyeron con agua una vez y se cargaron en una columna preparativa. La columna se eluyó con acetonitrilo/agua al 90% (ácido acético al 0,15%) y se recolectaron los efluentes que se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, para obtener el compuesto de Fórmula 1 (0,95 g, 95%, pureza = 97,0% según HPLC) como un sólido blanco. A continuación, el compuesto se disolvió en etanol (3 mL) y se agregaron, gota a gota, ácido acético acuoso al 6% (0,3 mL) y, entonces, acetato etílico (5,3 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a 10°C y se filtró, y el sólido

obtenido se secó para obtener diacetato de caspofungina (el compuesto de Fórmula 1) (0,90 g, rendimiento de 90%).

Ejemplo 16

Preparación de la composición que comprende el compuesto de Fórmula 4a

Componente	Cantidad
Compuesto de Fórmula 4a	42 mg/mL
Sacarosa	30 mg/mL
Manitol	20 mg/mL
Ácido acético	1,5 mg/mL
Hidróxido sódico	Hidróxido sódico acuoso 1N

5 En un matraz de 25 mL se depositaron 0,75 g de sacarosa, 0,5 g de manitol, 17,5 mL de agua y 0,5 mL de 75 mg/mL de ácido acético acuoso. A continuación, se agregó el compuesto de Fórmula 4a, en donde la cantidad del compuesto en la solución resultante es de 42 mg/mL. La solución mezclada se agitó y se reguló el pH de la solución a 6 mediante NaOH acuoso 1N. El volumen de la solución mezclada se reguló con agua. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro estéril. El filtrado se transfirió a un tubo de 10 mL, con 1,75 mL de filtrado por tubo. Los tubos se transfirieron a un dispositivo de liofilización y la solución se liofilizó para dar un polvo blanco.

Ejemplo 17

Preparación de la composición que comprende el compuesto de Fórmula 4b

Componente	Cantidad
Compuesto de Fórmula 4b	42 mg/mL
Sacarosa	30 mg/mL
Manitol	20 mg/mL
Ácido acético	1,5 mg/mL
Hidróxido sódico	Hidróxido sódico acuoso 1N

15 En un matraz de 25 mL se depositaron 0,75 g de sacarosa, 0,5 g de manitol, 17,5 mL de agua y 0,5 mL de 75 mg/mL de ácido acético acuoso. A continuación, se agregó el compuesto de Fórmula 4b, en donde la cantidad del compuesto en la solución resultante es de 42 mg/mL. La solución mezclada se agitó y se reguló el pH de la solución a 6 mediante NaOH acuoso 1N. El volumen de la solución mezclada se reguló con agua. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro estéril. El filtrado se transfirió a un tubo de 10 mL, con 1,75 mL de filtrado por tubo. Los tubos se transfirieron a un dispositivo de liofilización y la solución se liofilizó para dar un polvo blanco.

Ejemplo 18

Preparación de la composición que comprende el compuesto de Fórmula 4c

Componente	Cantidad
Compuesto de Fórmula 4c	42 mg/mL
Sacarosa	30 mg/mL
Manitol	20 mg/mL
Ácido acético	1,5 mg/mL
Hidróxido sódico	Hidróxido sódico acuoso 1N

- 5 En un matraz de 25 mL se depositaron 0,75 g de sacarosa, 0,5 g de manitol, 17,5 mL de agua y 0,5 mL de 75 mg/mL de ácido acético acuoso. A continuación, se agregó el compuesto de Fórmula 4c, en donde la cantidad del compuesto en la solución resultante es de 42 mg/mL. La solución mezclada se agitó y se reguló el pH de la solución a 6 mediante NaOH acuoso 1N. El volumen de la solución mezclada se reguló con agua. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro estéril. El filtrado se transfirió a un tubo de 10 mL, con 1,75 mL de filtrado por tubo. Los tubos se transfirieron a un dispositivo de liofilización y la solución se liofilizó para dar un polvo blanco.

Ejemplo 19

Preparación de la composición que comprende el compuesto de Fórmula 4d

Componente	Cantidad
Compuesto de Fórmula 4d	42 mg/mL
Sacarosa	30 mg/mL
Manitol	20 mg/mL
Ácido acético	1,5 mg/mL
Hidróxido sódico	Hidróxido sódico acuoso 1N

- 10 En un matraz de 25 mL se depositaron 0,75 g de sacarosa, 0,5 g de manitol, 17,5 mL de agua y 0,5 mL de 75 mg/mL de ácido acético acuoso. A continuación, se agregó el compuesto de Fórmula 4d, en donde la cantidad del compuesto en la solución resultante es de 42 mg/mL. La solución mezclada se agitó y se reguló el pH de la solución a 6 mediante NaOH acuoso 1N. El volumen de la solución mezclada se reguló con agua. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro estéril. El filtrado se transfirió a un tubo de 10 mL, con 1,75 mL de filtrado por tubo. Los tubos se transfirieron a un dispositivo de liofilización y la solución se liofilizó para dar un polvo blanco.
- 15

Ejemplo 20

Preparación de la composición que comprende el compuesto de Fórmula 4e

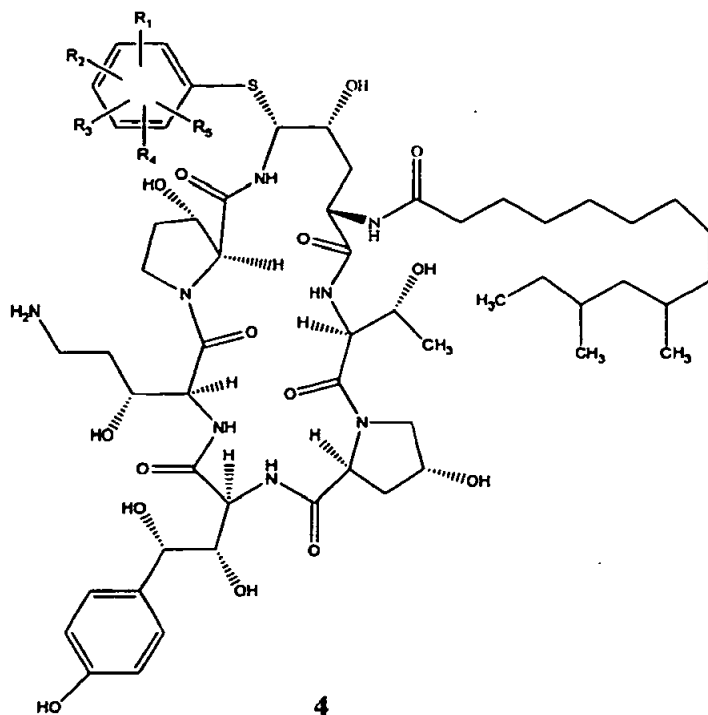
Componente	Cantidad
Compuesto de Fórmula 4e	42 mg/mL
Sacarosa	30 mg/mL
Manitol	20 mg/mL
Ácido acético	1,5 mg/mL
Hidróxido sódico	Hidróxido sódico acuoso 1N

- 20 En un matraz de 25 mL se depositaron 0,75 g de sacarosa, 0,5 g de manitol, 17,5 mL de agua y 0,5 mL de 75 mg/mL de ácido acético acuoso. A continuación, se agregó el compuesto de Fórmula 4e, en donde la cantidad del compuesto en la solución resultante es de 42 mg/mL. La solución mezclada se agitó y se reguló el pH de la solución a 6 mediante NaOH acuoso 1N. El volumen de la solución mezclada se reguló con agua. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro estéril. El filtrado se transfirió a un tubo de 10 mL, con 1,75 mL de filtrado por tubo. Los tubos se transfirieron a un dispositivo de liofilización y la solución se liofilizó para dar un polvo blanco.

25

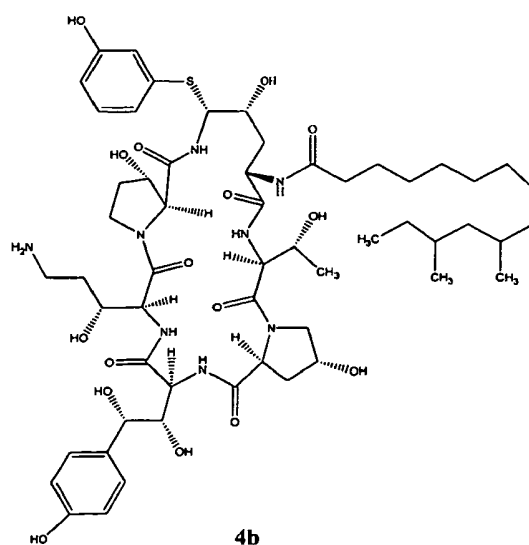
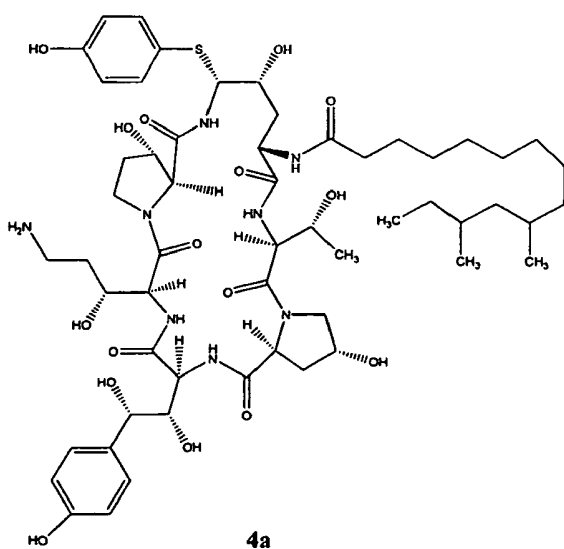
REIVINDICACIONES

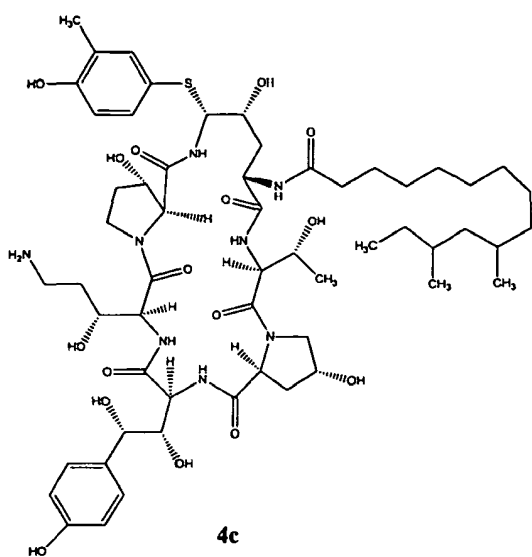
1. Un compuesto de Fórmula 4 o sus sales farmacéuticamente aceptables,



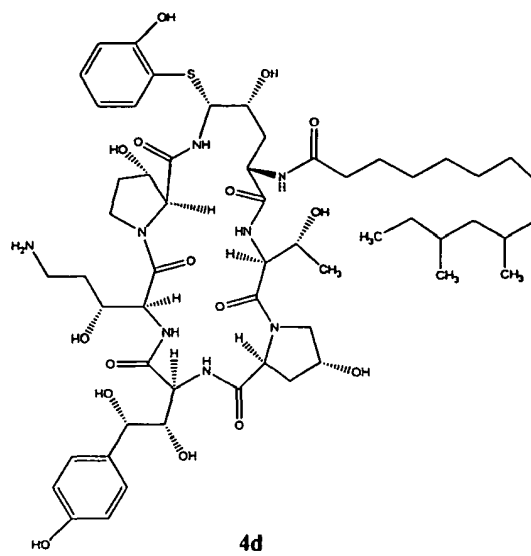
en la que R₁ es hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ e hidroxilo.

- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, metilo o hidroxilo.
3. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto es el compuesto de Fórmulas 4a, 4b, 4c, 4d o 4e:

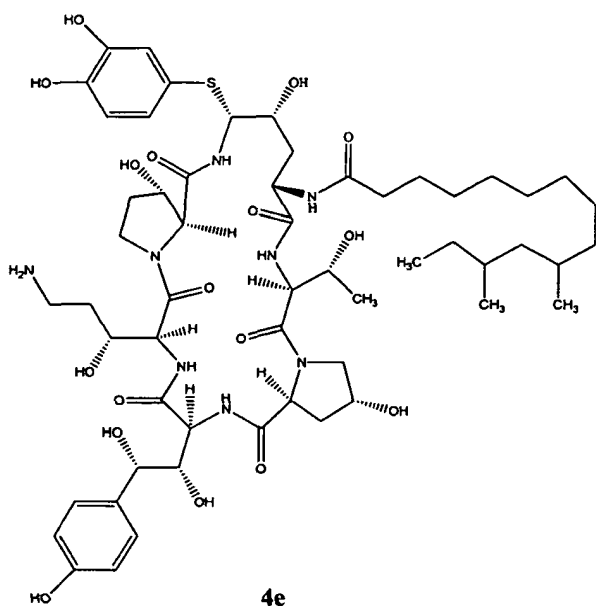




,

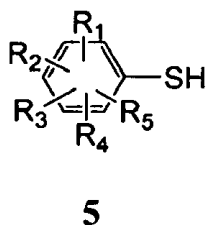
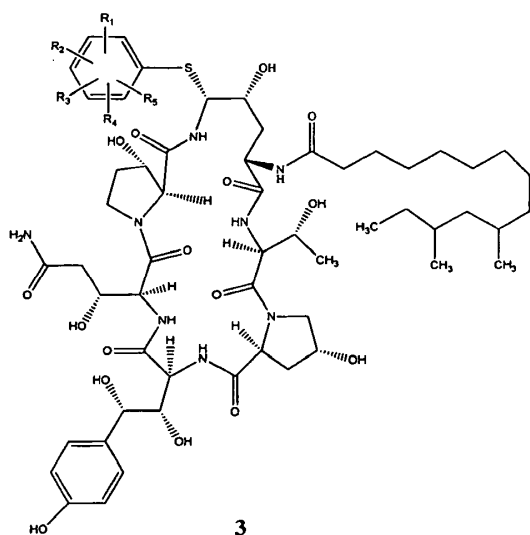
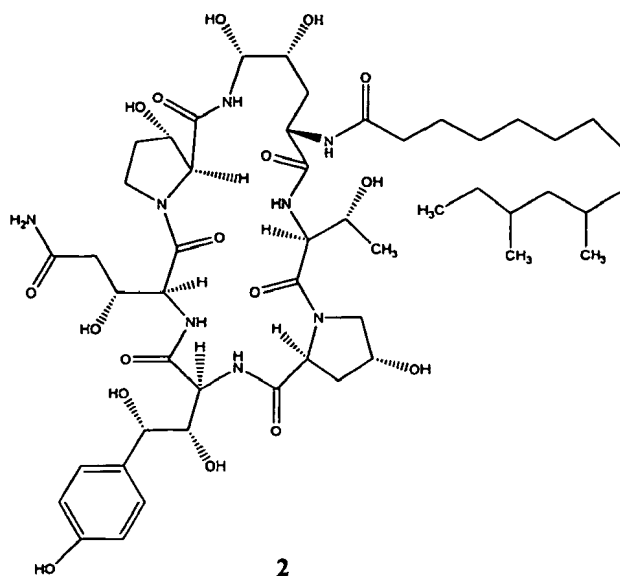


,



.

- 5 4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde el compuesto es el compuesto de Fórmula 4a.
5. Un método de preparación del compuesto o de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho método comprende las etapas siguientes:
 - a) mezclar el compuesto de Fórmula 2 con el compuesto 5 de grupo saliente fuerte, con lo que se obtiene el compuesto de Fórmula 3; y
 - 10 b) mezclar el compuesto de Fórmula 3 con un agente protector de hidroxilo y, a continuación, con un complejo de borano para obtener el compuesto de Fórmula 4;



5 6. El método de preparación según la reivindicación 5, en el que, en la etapa (a), en el compuesto 5 de grupo saliente fuerte, R₁ es hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ e hidroxilo.

7. El método de preparación según la reivindicación 6, en el que, en compuesto 5 de anillo aromático sustituido con sulfhidrilo, R₁ es hidroxilo; R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan de hidrógeno, metilo o hidroxilo, en especial, en donde el compuesto 5 de anillo aromático sustituido con sulfhidrilo se selecciona de 4-hidroxí tíofoenol.

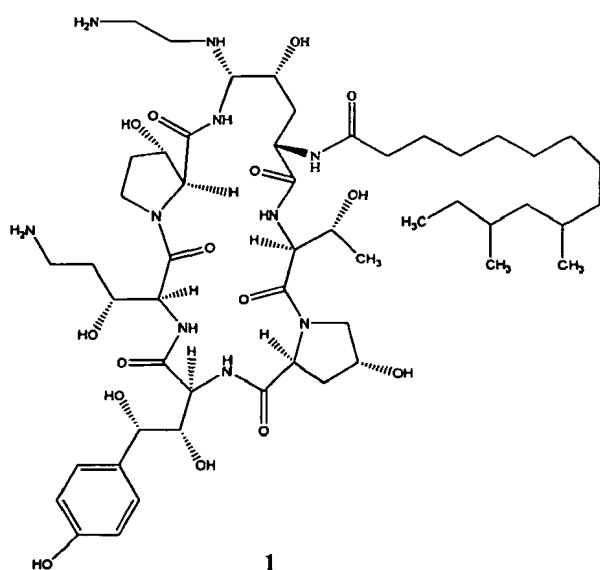
8. El método de preparación según la reivindicación 5, en el que el compuesto 5 de grupo saliente fuerte se mezcla con un ácido, en donde dicho ácido se selecciona de ácido trifluoroacético, ácido triflúrico, ácido canforsulfónico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

5 9. El método de preparación según la reivindicación 5, en el que la temperatura para la mezcla en la etapa (a) es -50°C hasta 40°C, preferiblemente -20°C hasta -15°C.

10. El método de preparación según la reivindicación 6, en el que el agente protector de hidroxilo en la etapa (b) se selecciona de protectores de ácido bórico o agentes de silano.

11. El método de preparación según la reivindicación 5, en el que el complejo de borano en la etapa (b) se selecciona de: un complejo de borano y tetrahidrofurano, borano y sulfuro dimetilico, borano y sulfuro difenilico, borano y sulfuro dibencilico, borano y dioxano, borano y 1,4-oxatiano, o el complejo de BH₂Cl y sulfuro dimetilico; se prefieren el complejo de borano y tetrahidrofurano, o borano y sulfuro dimetilico.

12. Uso del compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 para preparar el compuesto de Fórmula 1,



15 13. Un método de preparación del compuesto de Fórmula 1, en donde dicho método comprende las etapas siguientes: mezclar el compuesto de Fórmula 4 con etilendiamina para obtener el compuesto de Fórmula 1, en especial en donde el compuesto de Fórmula 4 se mezcla con etilendiamina disuelta en el disolvente seleccionado del grupo siguiente: metanol, etanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, isopropanol, trifluoroetanol, acetonitrilo o diclorometano.

20 14. El método de preparación según la reivindicación 13, en el que la temperatura de mezcla es 0°C a 40°C; preferiblemente, 25°C a 35°C.

15. Un método de preparación del compuesto de Fórmula 1, en donde dicho método comprende las etapas siguientes:

- 25 a) mezclar el compuesto de Fórmula 2 con el compuesto 5 de grupo saliente fuerte, con lo que se obtiene el compuesto de Fórmula 3;
- b) mezclar el compuesto de Fórmula 3 con un agente protector de hidroxilo y, a continuación, con un complejo de borano para obtener el compuesto de Fórmula 4; y
- c) mezclar el compuesto de Fórmula 4 con etilendiamina para obtener el compuesto de Fórmula 1.