

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 103**

51 Int. Cl.:

C07K 7/56

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2011 PCT/EP2011/054351**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11120842**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2011 E 11709421 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2552941**

54 Título: **Purificación de compuestos intermedios de caspofungina**

30 Prioridad:

29.03.2010 EP 10158204

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

05.01.2017

73 Titular/es:

**DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS
NETHERLANDS B.V. (100.0%)
Alexander Fleminglaan 1
2613 AX Delft, NL**

72 Inventor/es:

PATER, DE, ROBERTUS MATTHEUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 596 103 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

Purificación de compuestos intermedios de caspofungina

Campo de la invención

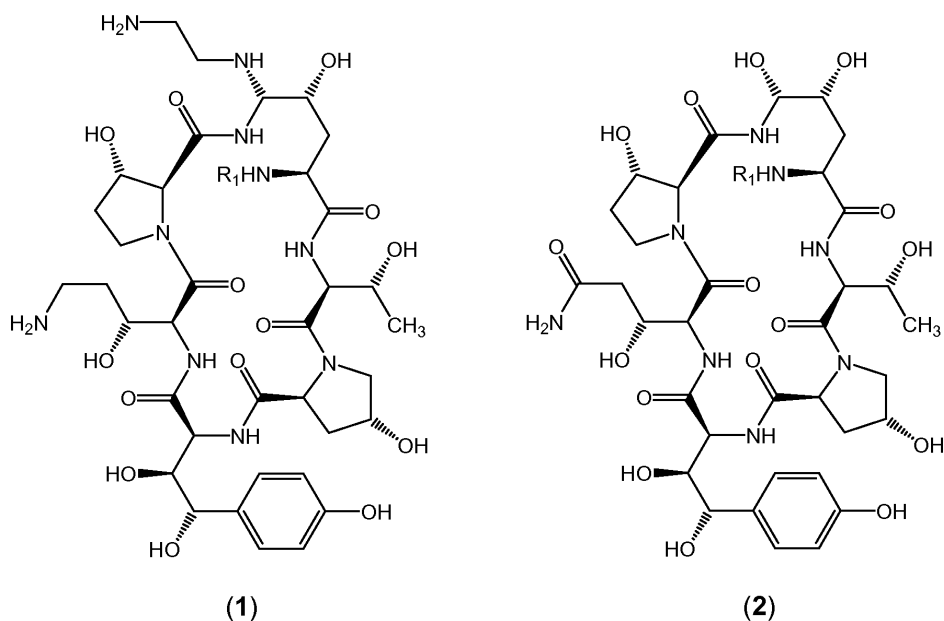
La presente invención se refiere a un método para la purificación de ciclopéptidos.

5 **Antecedentes de la invención**

Los ciclopéptidos son polipéptidos en los que los grupos amino y carboxilo terminales forman un enlace peptídico interno. Varios ciclopéptidos son conocidos por sus propiedades medicinales ventajosas. Un excelente ejemplo de esto es la clase de las equinocandinas que son potentes antifúngicos. Los ciclopéptidos pueden ser compuestos que se producen de forma natural, pero también se pueden obtener por síntesis total o mediante modificación sintética o genética que se produce de forma natural o precursores que se producen de forma natural; a esta última clase se la alude como ciclopéptidos semi-sintéticos. Ejemplos de equinocandinas útiles en medicina son los hexapéptidos cíclicos anidulafungina, caspofungina, cilofungina y micafungina, que son útiles en el tratamiento de infecciones fúngicas, especialmente las provocadas por *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides* e *Histoplasma*. Anidulafungina, caspofungina y micafungina son todas ciclopéptidos semi-sintéticos derivables de equinocandinas que se producen de forma natural tal como, por ejemplo, equinocandina B, pneumocandina A₀ o pneumocandina B₀.

A pesar de que la naturaleza puede proporcionar una parte sustancial de la estructura química compleja de ciclopéptidos semi-sintéticos, y en muchos casos tienen todos los centros quirales en la configuración requerida, una desventaja importante, sin embargo, es que durante la fermentación se forman a menudo productos secundarios que atraviesan el procedimiento y, finalmente, terminan como impurezas. Sólo en unos pocos casos los procesos de fermentación pueden ajustarse de tal manera que eviten la formación de impurezas. En particular, cuando estas impurezas están estructuralmente muy relacionadas con el producto principal, su separación es, por lo general, tediosa y requiere a menudo enfoques de purificación sin precedentes, dado que los productos principales en cuestión son químicamente inestables y/o propensos a la racemización.

La preparación de caspofungina (1) a partir de pneumocandina B₀ (2) (con R₁= C(O)(CH₂)₈CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃) obtenida por fermentación en ambos compuestos), es un procedimiento en el que la separación de impurezas es un problema importante.

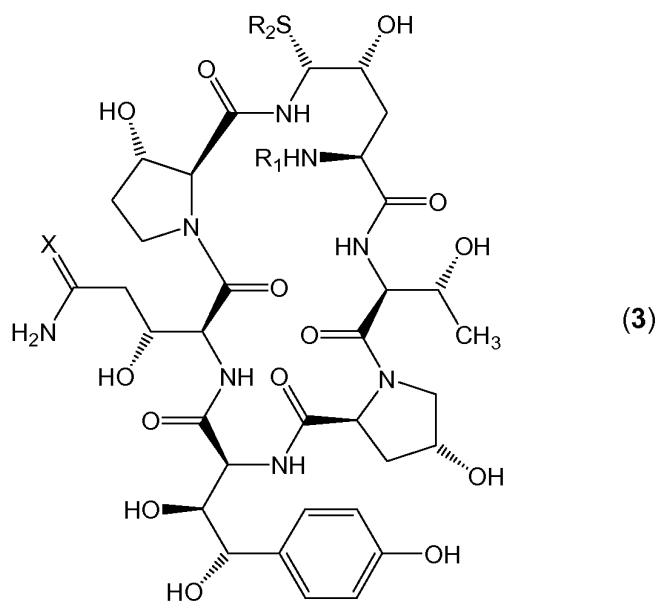


- Se ha descrito una multitud de impurezas estructuralmente relacionadas que se producen durante la fermentación de pneumocandina B₀ (**2**, R₁= C(O)(CH₂)₈CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃). Ejemplos son compuestos que tienen una función metilo adicional (tal como pneumocandina A₀, pneumocandina A₁, pneumocandina A₂, pneumocandina A₃, pneumocandina A₄, pneumocandina A₅, pneumocandina A₆), los compuestos que carecen de uno o dos grupos hidroxilo (tales como pneumocandina B₁, pneumocandina B₂, pneumocandina B₅, pneumocandina B₆, pneumocandina E₀), compuestos que tienen una 4-hidroxiprolina en lugar de un resto 3-hidroxi-prolina (pneumocandina C₀), compuestos que tienen grupos hidroxilo adicionales (tales como pneumocandina D₀, pneumocandina D₂) o la impureza A descrita recientemente (documento US 2009/0324635) en la que, en la estructura caspofungina, uno de los restos hidroxil-L-ornitina está reemplazado por un resto L-serina.
- Minimizar la impureza C₀ (*es decir*, la estructura ciclopéptido pneumocandina/caspofungina que tiene un resto 4-hidroxi-prolina en lugar de un resto 3-hidroxi-prolina), es objeto del documento US 2009/0291996, abogando por purificar el material de partida de la pneumocandina B₀ para la conversión de caspofungina. Por lo tanto, pneumocandina B₀ (**2**) bruta (con R₁= C(O)(CH₂)₈CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃) se purifica por cromatografía, seguido de cristalización en una mezcla de disolvente-antisolvente. Dada la gran similitud entre la estructura deseada y la impureza, no sólo en términos de los muchos sitios reactivos diferentes químicos presentes en ambas moléculas, sino también en términos de carga, hidrofiliicidad y peso molecular, no se espera normalmente una separación con éxito de este tipo para otras moléculas similares y parece un resultado inesperado y para el experto en la materia probablemente limitado a, los sustratos tal como se describe en el documento US 2009/0291996.
- La separación de las impurezas que están estructuralmente muy relacionadas, pero que son electrónicamente diferentes de manera acusada de pneumocandina es un objeto aún por comprobar. Por ejemplo, moléculas que portan una funcionalidad alquil- o aril-tio en lugar de un grupo hidroxilo son electrónicamente diferentes de la estructura del núcleo de pneumocandina. Se espera que dichas diferencias conduzcan a un comportamiento bastante divergente en los distintos procesos cromatográficos

Descripción detallada de la invención

- La separación de impurezas que están estructuralmente muy relacionadas con la estructura del núcleo de pneumocandina/caspofungina se logró sorprendentemente con compuestos intermedios que se obtienen en la pneumocandina B₀ a la conversión caspofungina.

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para la purificación de un compuesto de fórmula general (3)

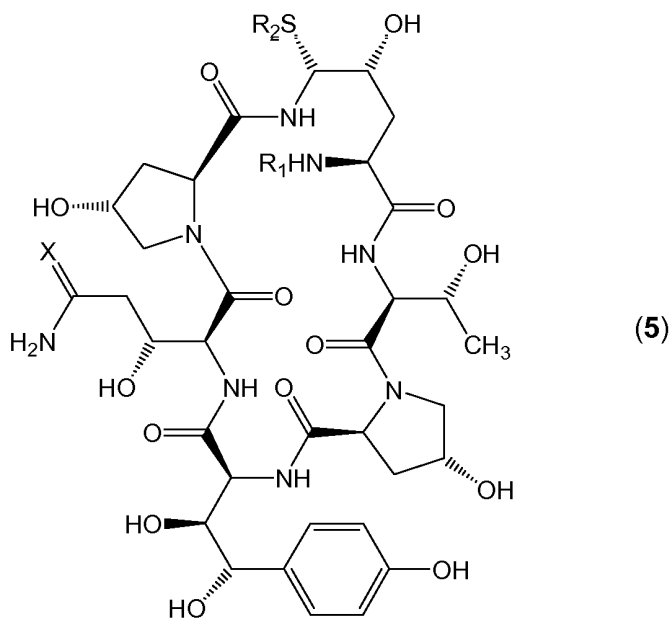


en donde R_1 es $C(O)R_3$, siendo R_3 alquilo C_9-C_{21} , alquenido C_9-C_{21} , alcoxi C_1-C_{10} -fenilo, alcoxi C_1-C_{10} -naftilo o alcoxi C_1-C_{10} -terfenilo y en donde R_2 es bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 4-metoxifenilo o fenilo, y en donde X es O o H,H, que comprende las etapas de:

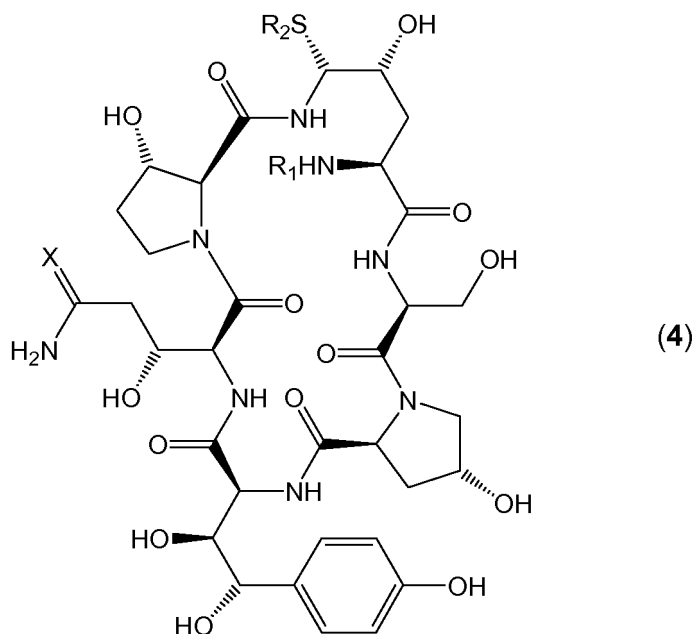
- 5 (a) disolver un compuesto de fórmula general (3) tal como se define anteriormente en un primer disolvente;
 (b) poner en contacto la disolución obtenida en la etapa (a) con gel de sílice;
 (c) eluir dicho compuesto de fórmula general (3) con un segundo disolvente.

10 En comparación con pneumocandina B_0 , cuya purificación se describe en el documento US 2009/0291996, los compuestos del primer aspecto de la presente invención se caracterizan en un comportamiento químico bastante diferente provocado por la introducción de una tio-funcionalidad en lugar de un grupo hidroxilo. Aún más alejado del núcleo de pneumocandina son las moléculas en las que también una funcionalidad amida ($X = O$) se reemplaza por un grupo amina ($X = H, H$). Estas diferencias, en comparación con pneumocandina B_0 , darán lugar a diferencias en la carga, hidrofiliidad y peso molecular. Dado que cualquiera o todas estas características juegan un papel fundamental en la separación satisfactoria de la impureza C_0 de pneumocandina B_0 , es de esperar que los cambios principales en los sustratos perturben el comportamiento de separación.

20 No obstante, se encontró que en el compuesto (3), siendo R_1 $C(O)R_3$, R_3 alquilo C_9-C_{21} , alquenido C_9-C_{21} , alcoxi C_1-C_{10} -fenilo, alcoxi C_1-C_{10} -naftilo o alcoxi C_1-C_{10} -terc.-fenilo y R_2 bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 4-metoxifenilo o fenilo, una separación con éxito de la impureza C_0 (es decir, compuesto (5) con R_1 y R_2 tal como se describe arriba) podría lograrse utilizando un silicato en el caso en el que X es O. Esto pareció particularmente funcional para el núcleo de caspofungina, en donde R_1 es $C(O)(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$. Preferiblemente, el grupo R_2 es fenilo y, preferentemente, el silicato es gel de sílice. Preferiblemente, una disolución del compuesto (3) bruto tal como se define anteriormente se pone en contacto con un silicato. Después de un período de tiempo suficiente para permitir la adsorción, la fase líquida se separa del silicato. Períodos de tiempo apropiados son de 1 min a 24 h, preferiblemente de 5 min a 12 h. La separación de la fase líquida se puede lograr utilizando diversas técnicas tales como filtración, centrifugación, evaporación y similares. Disolventes adecuados son disolventes en los que el sustrato se disuelve con una preferencia por los alcoholes tales como, por ejemplo, etanol y metanol. La elución a partir del silicato se puede efectuar mediante la aplicación de disolventes o mezclas de disolventes. Se emplea una mezcla de disolventes que comprende un alcohol, un éster y agua.



30 En una primera realización, la mezcla de silicato y compuesto (3) bruto obtenida anteriormente se aplica a una columna de silicato antes de la elución con disolvente o mezcla de disolventes. Se encontró que esto aumenta la separación entre los distintos componentes, en particular los compuestos (3) y (5)



Aún más sorprendente, en una segunda realización, se encontró que en el compuesto (3), con R_1 y R_2 como se define anteriormente, pero con X, H,H (preparado tal como se describe, por ejemplo, en J. Org. Chem. **2007**, 72, 2335-2343), no sólo se puede lograr una separación con éxito de la impureza C_0 , podía separarse también otra impureza que es notoriamente difícil de eliminar. La impureza en cuestión es la llamada impureza A de fórmula general (4) con R_1 , R_2 y X tal como se definen anteriormente, publicado en J. Ind. Microbiol. Biotechnol. **2001**, 26, 216-221. En el documento US 2009/0324635, se informó de la separación de la impureza A mediante cromatografía de fase inversa del producto final bruto, caspofungina. Claramente, la purificación simultánea de la segunda realización ofrece ventajas, ya que evita una etapa adicional y se puede realizar en una temprana etapa en el proceso de síntesis. Los disolventes o mezclas de disolventes utilizados en la segunda realización pueden ser el mismo que se ha mencionado en la primera realización. Preferiblemente, se utiliza una mezcla de disolventes que comprende un ácido, por ejemplo de 0,1 a 10%, preferiblemente de 0,2 a 5%, lo más preferiblemente de 0,5 a 2% (v/v). Ácidos adecuados son los ácidos de bajo peso molecular tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico y similares. Un ácido preferido es el ácido acético.

También se describe una composición que comprende un compuesto de fórmula general (3), de 0,0001% a 0,2% en peso de un compuesto de fórmula general (4) y/o de 0,0001% a 0,2% en peso de un compuesto de fórmula general (5), en donde R_1 es $C(O)R_3$ siendo R_3 alquilo C_9-C_{21} , alquenilo C_9-C_{21} , alcoxi C_1-C_{10} -fenilo, alcoxi C_1-C_{10} -naftilo o alcoxi C_1-C_{10} -terfenilo y en donde R_2 es bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 4-metoxifenilo o fenilo, y en donde X es O o H,H. Preferiblemente R_1 es $C(O)(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ y/o R_2 es fenilo.

20 Leyenda de las Figuras

La Figura 1 es el análisis UPLC de la purificación del compuesto (3) con R_1 es $C(O)(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, R_2 es fenilo y X es oxígeno sobre gel de sílice 60 utilizando acetato de etilo/metanol/agua (85/9/6, v/v/v) como disolvente de elución. Eje X: fracciones de la columna en volúmenes de lecho (volumen del lecho es de 100 mL y se analizaron fracciones de 1/8 de volumen de lecho). Izquierda Eje Y: área del pico medida para el compuesto (3; \blacklozenge). Derecha Eje Y: área del pico medida para los compuestos (4; \blacktriangle) y (5; \blacksquare) con R_1 , R_2 y X como se definen anteriormente.

La Figura 2 es el análisis UPLC de la purificación del compuesto (3) con R_1 es $C(O)(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, R_2 es fenilo y X es H,H sobre gel de sílice 60 utilizando acetato de etilo/metanol/agua/ácido acético (76/17/7/1, v/v/v/v) como disolvente de elución. Eje X: fracciones de la columna en volúmenes de lecho (volumen del lecho es de 100 mL y se analizaron fracciones de 1/8 de volumen de lecho).

Izquierda Eje Y: área del pico medida para el compuesto (3; ◆). Derecha Eje Y: área del pico medida para los compuestos (4; ▲) y (5; ■) con R₁, R₂ y X como se definen anteriormente.

EJEMPLOS

General

- 5 Pneumocandina B₀ se obtuvo por fermentación de *Glarea lozoyensis* (*Zalerion arboricola*) tal como se describe en el documento WO 2000/008197. Reactivos comercialmente disponibles se utilizaron tal como se recibieron, a menos que se mencione de otro modo. Los disolventes se secaron sobre tamices moleculares de 3Å. El análisis UPLC se llevó a cabo utilizando una columna UPLC BEH C18 Acquity 1,7 μm (2,1 * 150 mm) (Art n° 186002353) bajo las siguientes condiciones:
- 10 - Volumen de inyección: 2 μL
 - Caudal: 0,35 mL.min⁻¹
 - Temperatura de la columna: 60°C
 - Fase móvil A: tampón fosfato 50 mM pH 6,0
 - Fase móvil B: acetonitrilo al 75%
- 15 - Modo de inyección: bucle completo
 - Gradiente:

Tiempo (min)	Flujo	%A	%B
Inicial	0,35	33	67
25	0,35	33	67
35	0,35	0	100
40	0,35	0	100
45	0,35	33	67
50	0,35	33	67

Ejemplo 1

- 20 **Preparación y purificación de pneumocandina B₀ (3; R₁= C(O)(CH₂)₆CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃; R₂ = fenilo; X = O) tiofenilo sustituida**

En la siguiente descripción experimental, todos los compuestos mencionados tienen R₁, R₂ y X tal como se define en el título.

- 25 Pneumocandina B₀ finamente dividida bajo nitrógeno (0,68 g, pneumocandinas de ensayo totales 95%, pneumocandina de ensayo (B₀ y C₀) 81%; 0,61 mmol de pneumocandinas) y ácido ciclohexilborónico (156 mg, 1,22 mmol) se añadieron a acetonitrilo (20 mL, pre-secado sobre tamices moleculares de 3Å). A esta suspensión se añadió tiofenol (190 μL, 1,86 mmol). La suspensión se enfrió y se mantuvo a -15°C y se añadió ácido trifluorometanosulfónico (163 μL, 1,83 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a -15°C durante 20 h bajo nitrógeno. La conversión fue seguida por HPLC: muestra después de 3 h (50 μL de mezcla de reacción + 20 μL de acetato de sodio 0,85 M + 0,88 mL de metanol): la conversión fue del 79%; después de 20 h, la conversión fue del 97%.
- 30 La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con acetato de sodio trihidrato 0,844 M (2,2 mL; 1,86 mmol). La suspensión se calentó a 17°C, se mantuvo durante 2 h y se enfrió a 0°C y se agitó a 0°C durante la noche, durante la cual la concentración del compuesto del título en las aguas madre se redujo desde 2,1 hasta 1,6 g.L⁻¹. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo al 90% (3 x 10 mL) y se secó bajo vacío a 30°C, dando 0,53 g de compuesto bruto (3) en forma de un polvo blanquecino con un ensayo por HPLC de 87%. El rendimiento
- 35 aislado fue del 77%.

- El compuesto bruto (3) (300 mg) que contiene 3% de compuesto (5) se disolvió en 1,8 mL de metanol. Se añadió gel de sílice 60 (15-40 μm; 1,5 g) y la mezcla se secó bajo vacío durante la noche a 20°C, dando una mezcla seca de (3) y gel de sílice. Una columna con un diámetro interno de 2 cm se llenó con 50 g de gel de sílice 60 (15-40 μm) en una mezcla de acetato de etilo/metanol/agua = 85/9/6 (v/v/v), dando una altura del lecho de 33 cm (volumen del lecho de 100 mL). La mezcla seca de (3) y gel de sílice se cargó en la parte superior de la columna y la columna se eluyó con acetato de etilo/metanol/agua = 85/9/6 (v/v/v) en ~ 1 bar con un flujo de 64 min por volumen de lecho. Se recogieron fracciones de 12,5 mL y se analizaron con UPLC. Los resultados se dan en la Tabla siguiente.
- 40

ES 2 596 103 T3

Volumen de lecho	(3) (área)	(4) (área)	(5) (área)	(4)/(3) (%)	(5)/(3) (%)	(3) Rendimiento acum. (%)	(5)/(3) Acum. (%)
3,250	171269	0	0		0,0	0,54	0
3,375	404972	0	0		0,0	1,8	0
3,500	660080	0	0		0,0	3,9	0
3,625	959459	0	0		0,0	6,9	0
3,750	1291663	2039	0	0,16	0,0	10,9	0
3,875	1619905	7035	0	0,43	0,0	16,0	0
4,000	1930374	14648	0	0,76	0,0	22,1	0
4,125	2115259	18976	0	0,90	0,0	28,7	0
4,250	2429948	27445	0	1,13	0,0	36,3	0
4,375	2732147	34220	0	1,25	0,0	44,9	0
4,500	3119040	41283	0	1,32	0,0	54,6	0
4,625	3454291	51935	0	1,50	0,0	65,5	0
4,750	3479442	60844	0	1,75	0,0	76,4	0
4,875	2928032	58028	156132	1,98	5,3	85,5	0,57
5,000	2242754	48923	187782	2,18	8,4	92,6	1,16
5,125	1331942	32481	217270	2,44	16,3	96,7	1,82
5,250	558307	10073	205982	1,80	36,9	98,5	2,44
5,375	246866	7064	83362	2,86	33,8	99,3	2,69
5,500	145992	4877	35314	3,34	24,2	99,7	2,78
5,625	67959	2789	26817	4,10	39,5	99,9	2,86
5,750	22761	1905	17425	8,37	76,6	100,0	2,91

Ejemplo 2

Purificación del compuesto (3; R₁ = C(O)(CH₂)₈CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃; R₂ = fenilo; X = H,H)

- 5 En la siguiente descripción experimental, todos los compuestos mencionados tienen R₁, R₂ y X como se definen en el título.

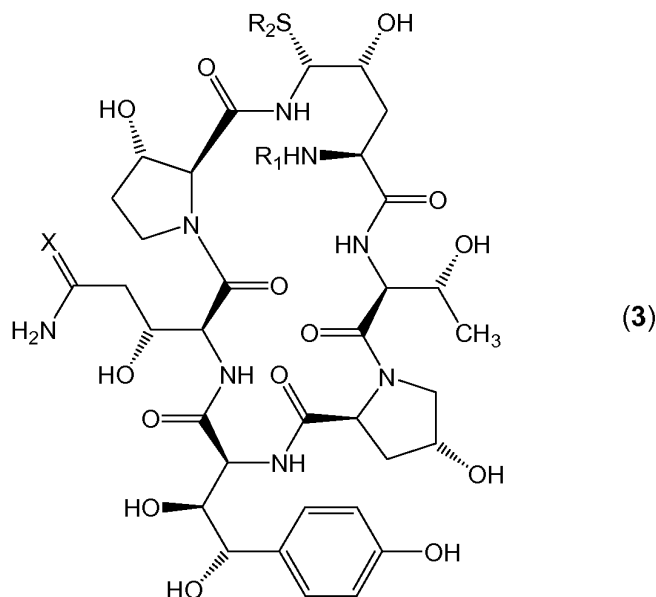
ES 2 596 103 T3

Volumen del lecho	(3) (área)	(4) (área)	(5) (área)	(4)/(3) (%)	(5)/(3) (%)	(3) Rendimiento acum. (%)	(5)/(3) Acum. (%)
5,625	0	0	0		0,0	0,0	0
5,750	1900	1500	0	78,95	0,0	0,0	0
5,875	560284	74180	0	13,46	0,0	1,9	0
6,000	1758759	48507	0	5,35	0,0	7,8	0
6,125	2047428	30912	0	3,55	0,0	14,6	0
6,250	2460372	21572	0	2,59	0,0	22,9	0
6,375	2399033	15398	0	2,08	0,0	30,9	0
6,500	2589642	14678	0	1,75	0,0	39,6	0
6,625	2318404	11991	0	1,55	0,0	47,4	0
6,750	2421938	11532	0	1,39	0,0	55,5	0
6,875	2085308	8580	0	1,28	0,0	62,5	0
7,000	1998696	7717	0	1,19	0,0	69,2	0
7,125	1609967	5102	0	1,13	0,0	74,6	0
7,250	1454946	3859	0	1,08	0,0	79,5	0
7,375	1165706	2967	0	1,04	0,0	83,4	0
7,500	1051984	3040	0	1,01	0,0	86,9	0
7,625	824130	2037	0	0,99	0,0	89,7	0
7,750	700253	1853	0	0,97	0,0	92,0	0
7,875	523113	1379	0	0,95	0,0	93,8	0
8,000	445958	0	7812	0,94	1,8	95,2	0,03
8,125	346115	0	12132	0,93	3,5	96,4	0,07
8,250	286249	0	23667	0,92	8,3	97,4	0,15
8,375	226478	0	40281	0,91	17,8	98,1	0,29
8,500	193583	0	54884	0,91	28,4	98,8	0,47
8,625	147629	0	58063	0,90	39,3	99,3	0,66
8,750	121872	0	62403	0,90	51,2	99,7	0,87
8,875	95516	0	56271	0,89	58,9	100,0	1,06

5 Compuesto (3) bruto (300 mg) que contiene 1% de compuesto (4) y 3% de compuesto (5) se disolvió en 2 mL de metanol. Se añadió gel de sílice 60 (15-40 µm; 1,5 g) y la mezcla se secó bajo vacío durante la noche a 20°C, dando una mezcla seca de (3) y gel de sílice. Una columna con un diámetro interno de 2 cm se llenó con 50 g de gel de sílice 60 (15-40 µm) en una mezcla de acetato de etilo/metanol/agua/ácido acético = 76/17/7/1 (v/v/v/v), dando una altura del lecho de 33 cm (volumen del lecho de 100 mL). La mezcla seca de (3) y gel de sílice se cargó en la parte superior de la columna y la columna se eluyó con acetato de etilo/metanol/agua/ácido acético = 76/17/7/1 (v/v/v/v) a 10 ~ 1 bar con un flujo de 64 min por volumen de lecho. Fracciones de 12,5 ml se recogieron y analizaron con UPLC. Los resultados se dan en la Tabla anterior.

REIVINDICACIONES

1. Método para la purificación de un compuesto de fórmula general (3)



5 en donde R_1 es $C(O)R_3$, siendo R_3 alquilo C_9-C_{21} , alqueno C_9-C_{21} , alcoxi C_1-C_{10} -fenilo, alcoxi C_1-C_{10} -naftilo o alcoxi C_1-C_{10} -terfenilo y en donde R_2 es bencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 4-metoxifenilo o fenilo, y en donde X es O o H,H, que comprende las etapas de:

10 (a) disolver un compuesto de fórmula general (3) tal como se define arriba en un primer disolvente;
 (b) poner en contacto la disolución obtenida en la etapa (a) con gel de sílice;
 (c) eluir dicho compuesto de fórmula general (3) con un segundo disolvente que comprende un éster, alcohol y agua.

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer disolvente se separa antes de realizar la etapa (c).

3. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende el aislamiento de dicho compuesto de fórmula general (3) después de la etapa (c).

15 4. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho primer disolvente es un alcohol.

5. Método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho segundo disolvente comprende, además, un ácido.

6. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_1 es $C(O)(CH_2)_8CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$.

20 7. Método de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende, además, la conversión de dicho compuesto de fórmula general (3) en caspofungina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

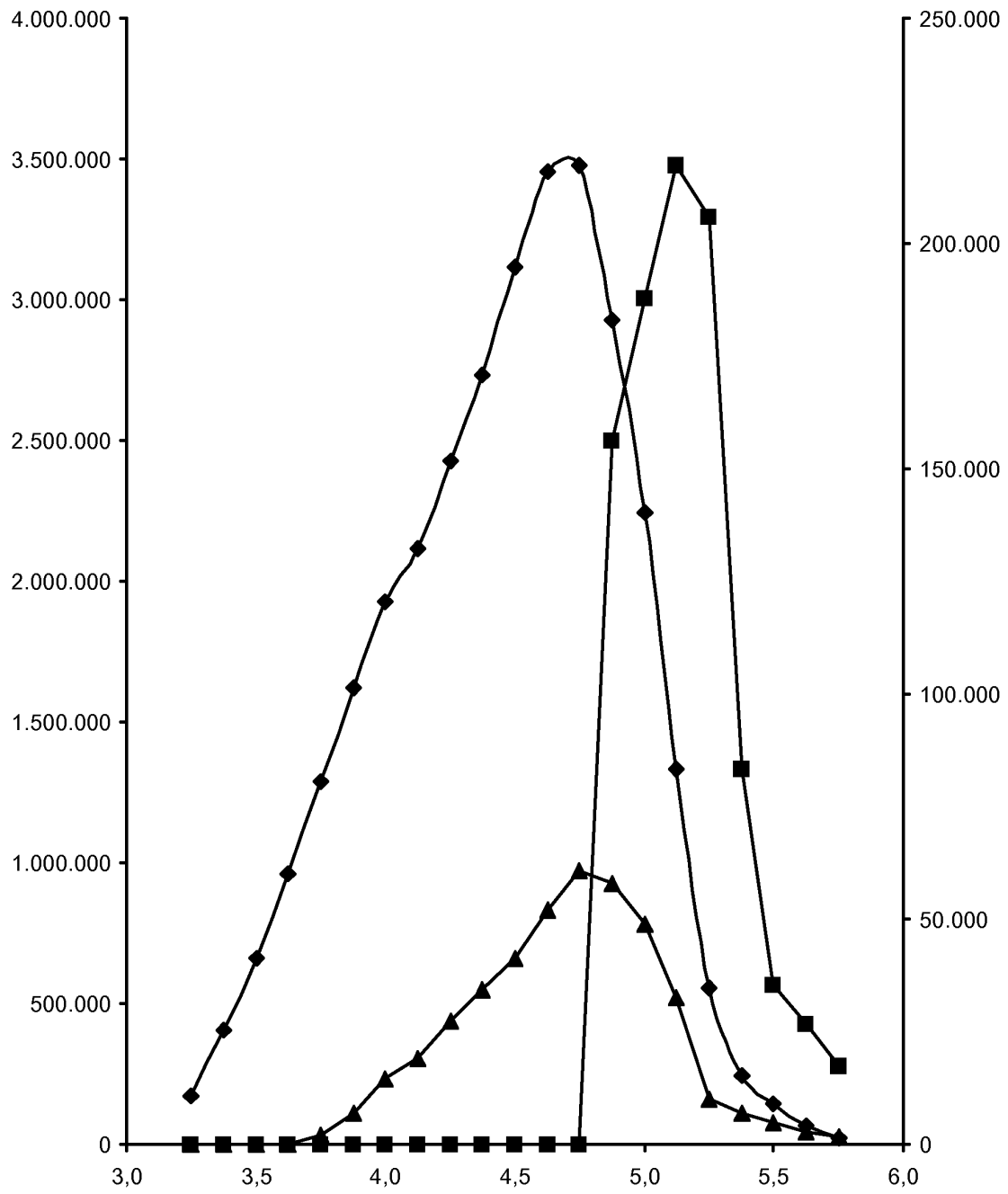


Fig. 1

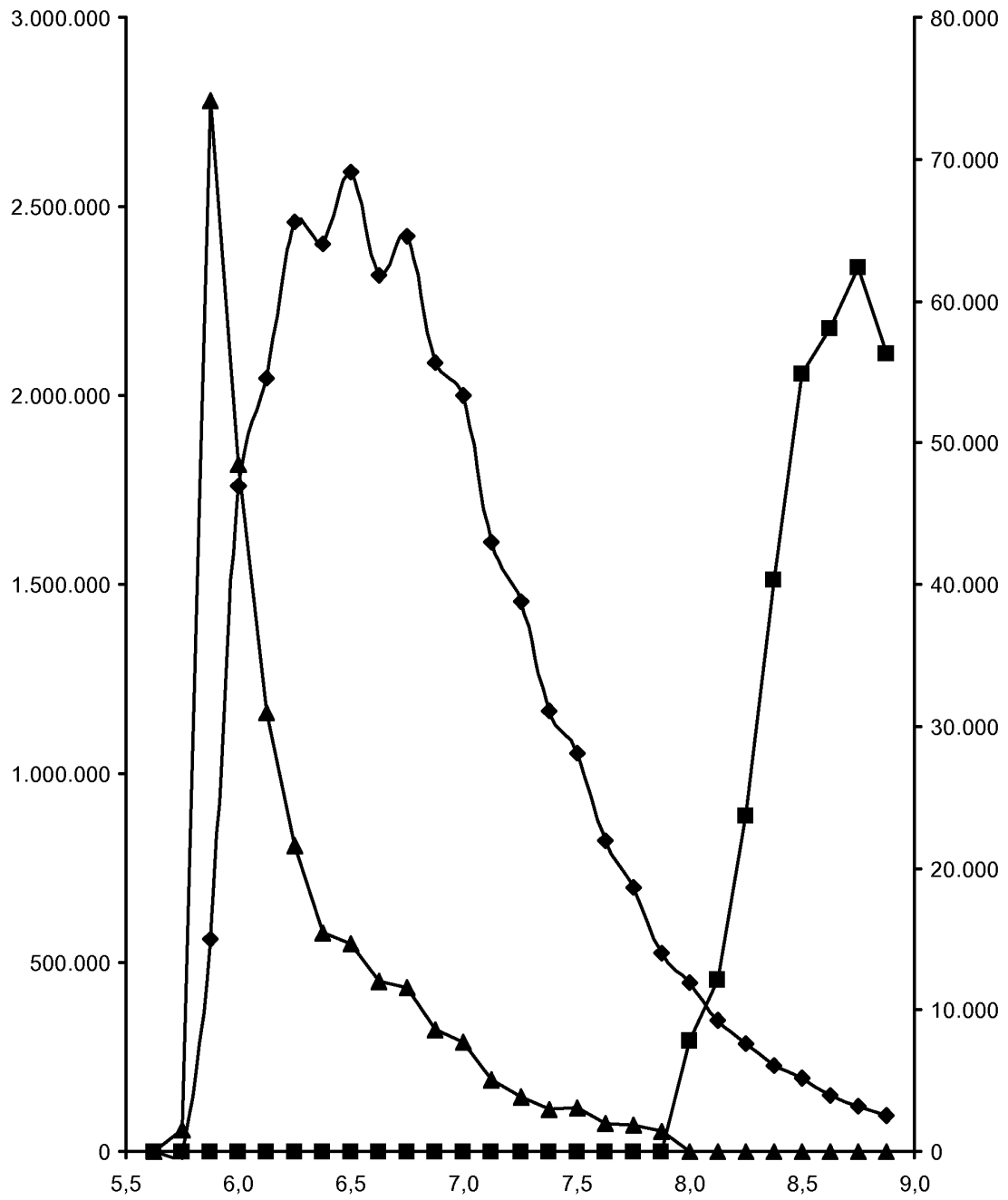


Fig. 2