

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 191**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2010 PCT/JP2010/070414**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11108155**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2010 E 10788151 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2542555**

54 Título: **Procedimiento para producir derivados de piriropeno**

30 Prioridad:

**01.03.2010 JP 2010044416**

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

**29.03.2017**

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)  
4-16, Kyobashi 2-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**FUKUDA, YOSHIMASA;  
ANDO, TAKASHI;  
GOTO, KIMIHIKO;  
NAKANISHI, NOZOMU;  
WATANABE, TAKASHI;  
KURIHARA, KENICHI;  
MINOWA, NOBUTO y  
MITOMI, MASA AKI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 607 191 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 para producir derivados de piripiropeno

**Antecedentes de la invención****Campo de Invención**

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir derivados de piripiropeno útiles como agentes de control de plagas y, más específicamente, se refiere a un procedimiento para producir derivados de piripiropeno que tienen aciloxilo en la posición 1 y la posición 11 e hidroxilo en la posición 7 de los mismos.

**Antecedentes de la técnica**

- 10 Los derivados de piripiropeno que tienen aciloxilo en la posición 1 y la posición 11 e hidroxilo en la posición 7 de los mismos son compuestos que tienen efectos de control frente a plagas, tal como se describe en el documento WO 2006/129714.

- 15 El documento WO 2006/129714 y la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 259569/1996 dan a conocer un procedimiento para producir derivados de piripiropeno que tienen aciloxilo en la posición 1 y la posición 11 e hidroxilo en la posición 7 de los mismos. Según el procedimiento de producción, se purifican los derivados de piripiropeno o se aíslan de una pluralidad de productos producidos mediante hidrólisis no selectiva de aciloxilo usando un compuesto de 1,7,11-triaciloxilo como compuesto de partida.

- 20 Además, la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 259569/1996 describe el uso de una combinación de grupos protectores para la síntesis de derivados de piripiropeno. Journal of Antibiotics vol. 49, n.º 11, pág. 1149 (1996), Bioorganic Medicinal Chemistry Letter vol. 5, n.º 22, pág. 2683 (1995), y la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 269065/1996 dan a conocer un ejemplo de síntesis que introduce acilo en la posición 7 utilizando un grupo protector.

- 25 El documento WO 2009/022702 da a conocer un procedimiento para producir 1,11-diacil-7-desacetilpiripiropeno a partir de 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno utilizando un grupo protector. El documento EP 2 107 060 da a conocer derivados de piripiropeno que tienen aciloxilo en la posición 1 y la posición 11 obtenidos a través de un procedimiento en dos etapas partiendo de 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno. Se realiza la acilación en N,N-dimetilformamida en presencia de 4-(dimetilamino)piridina.

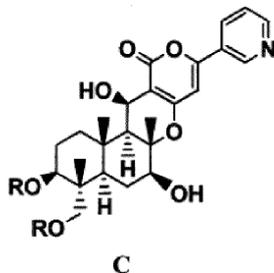
- 30 Se han producido hasta la fecha derivados de piripiropeno que tienen aciloxilo en la posición 1 y la posición 11 e hidroxilo en la posición 7 a través de una pluralidad de etapas usando la hidrólisis no selectiva de un compuesto de 1,7,11-triaciloxilo y usando un grupo protector. Por consiguiente, en la producción de derivados de piripiropeno a escala comercial, se ha deseado una potenciación adicional en la eficacia de producción, por ejemplo, a través de una reducción en el coste de producción, una mejora en el rendimiento, la simplificación de la purificación y el aislamiento o una reducción en el número de etapas.

**Sumario de la invención**

- 35 Los presentes inventores han tenido éxito en la producción de compuesto de 1,11-diaciloxilo útil contemplado a través de un procedimiento corto mediante la acilación selectiva, o bien directamente o bien por etapas, de hidroxilo en la posición 1 y la posición 11 de un compuesto de tridesacilo (solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 259569/1996 y Journal of Technical Disclosure n.º 500997/2008) producido fácilmente a partir de piripiropeno A (una sustancia que se produce de manera natural) y su análogo (Pure Appl. Chem., vol. 71, n.º 6, págs. 1059-1064, 1999; el documento WO 94/09147; la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 239385/1996, la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 259569/1996, Bioorganic Medicinal Chemistry Letter Vol. 5, n.º 22, pág. 2683 (1995); y el documento WO 2004/060065), lo que ha conducido a que se complete la presente invención.

- 45 1. Según la presente invención, se proporciona un procedimiento según la reivindicación 1 para producir el compuesto C representado por la fórmula C:

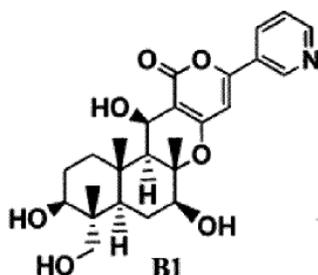
[Fórmula química 1]



en la que R representa ciclopropanocarbonilo, comprendiendo el procedimiento:

- 5 acilar selectivamente, a través de una a tres etapas, grupos hidroxilo en la posición 1 y la posición 11 del compuesto B1 representado por la fórmula B1:

[Fórmula química 2]



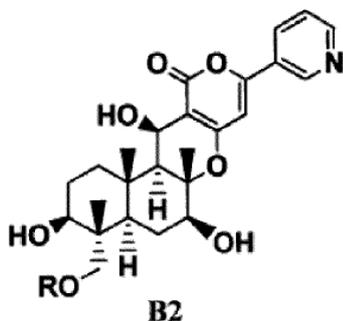
con agente de acilación en presencia o ausencia de una base

- 10 2. Según la presente invención, se proporciona un procedimiento según el punto 1. anterior, caracterizado porque el compuesto C se acila a partir del compuesto B1 a través de una única etapa. Es decir, según esta realización, en el procedimiento según el punto 1. anterior, se produce el compuesto C mediante la acilación de grupos hidroxilo en la posición 1 y la posición 11 del compuesto B1 a través de una única etapa.

3. Según la presente invención, se proporciona un procedimiento según el punto 1. anterior, caracterizado porque la acilación se lleva a cabo a través de dos etapas, que consiste en las etapas de:

- 15 acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B1 con un agente de acilación para proporcionar el compuesto B2 representado por la fórmula B2:

[Fórmula química 3]



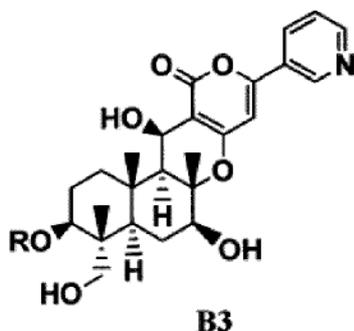
en la que R es tal como se define en la fórmula C en el punto 1. anterior; y

- 20 acilar adicionalmente un grupo hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2. Es decir, según esta realización, en el procedimiento según el punto 1. anterior, el compuesto C se produce mediante acilación a través de dos etapas, que consiste en las etapas de: acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B1 con un agente de acilación para proporcionar el compuesto B2; y acilar adicionalmente un grupo hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2.

4. Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento según el punto 1. anterior,

caracterizado porque la acilación se lleva a cabo a través de tres etapas, que consiste en las etapas de: acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B1 para proporcionar el compuesto B2; transferir acilo en la posición 11 del compuesto B2 a un hidroxilo en la posición 1 para proporcionar el compuesto B3 representado por la fórmula B3:

5 [Fórmula química 4]

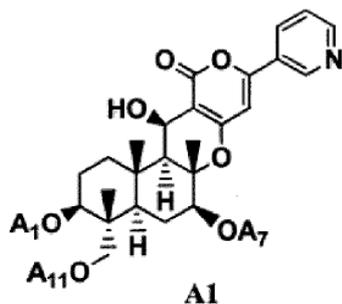


en la que R es tal como se define en la fórmula C en el punto 1. anterior; y

10 acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B3. Es decir, según esta realización, en el procedimiento según el punto 1. anterior, el compuesto C se produce mediante acilación a través de tres etapas, que consiste en las etapas de: acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B1 para proporcionar el compuesto B2; transferir acilo en la posición 11 del compuesto B2 a un hidroxilo en la posición 1 para proporcionar el compuesto B3; y acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B3.

15 5. Además, según la presente invención, se proporciona el procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1. a 4. anteriores, que comprende, como etapa de producción del compuesto B1, hidrolizar grupos acilo en la posición 1, la posición 7 y la posición 11 del compuesto A1 representado por la fórmula A1 en presencia de una base:

[Fórmula química 5]



20 en la que A<sub>1</sub>, A<sub>7</sub> y A<sub>11</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan acetilo o propionilo. Es decir, según esta realización, el procedimiento según los puntos 1. a 4. anteriores, comprende además, como etapa de producción del compuesto B1, hidrolizar grupos acilo en la posición 1, la posición 7 y la posición 11 del compuesto A1 representado por la fórmula A1 en presencia de una base.

25 Se da a conocer un método para aislar y purificar cristales de solvato del compuesto C producido mediante un procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1. a 5. anteriores, comprendiendo el método: añadir un disolvente apropiado a un producto en bruto del compuesto C obtenido mediante la concentración de una disolución de reacción que contiene el compuesto C producido mediante uno cualquiera de los puntos 1. a 5. anteriores a presión reducida; la concentración de un extracto en acetato de etilo de la disolución de reacción que contiene el compuesto C producido mediante el procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1. a 5. anteriores; o la adición adicional de un disolvente seleccionado al concentrado para precipitar cristales de solvato del compuesto C.

Los procedimientos de la presente invención comprenden las etapas de:

- 30 (a) extraer una disolución de reacción que contiene el compuesto C con etilbenceno y concentrar el extracto tras o sin secado;
- (b) evaporar la disolución de reacción que contiene el compuesto C hasta sequedad para proporcionar un producto

en bruto y luego disolver el producto en bruto en etilbenceno a temperatura ambiente o con calentamiento; o

(c) evaporar la disolución de reacción que contiene el compuesto C hasta sequedad para proporcionar un producto en bruto, disolver el producto en bruto en etilbenceno a temperatura ambiente o con calentamiento, y añadir un mal disolvente seleccionado del grupo que consiste en heptano, hexano y ciclohexano a la disolución.

## 5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un patrón de rayos X de polvo medido para cristales de solvato de acetato de etilo de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A.

## Descripción detallada de la invención

### Procedimiento de producción

10 Según otra realización preferida de la presente invención, en el procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1. a 5. anteriores, la acilación se lleva a cabo en ausencia de una base.

En el procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1. a 5. anteriores, la base usada en la acilación de hidroxilo en la posición 1 y la posición 11 del compuesto B1 es 2,4,6-colidina o 2,6-lutidina.

15 En el procedimiento según el punto 2. anterior, el agente de acilación se usa en una cantidad de 2,0 a 5,0 equivalentes basado en el compuesto B1.

Según una realización adicional preferida de la presente invención, el procedimiento según el punto 3. anterior se caracteriza porque el disolvente usado en la etapa de producción del compuesto B2 es diferente al disolvente usado en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2.

20 Según otra realización preferida de la presente invención, el procedimiento según el punto 4. anterior se caracteriza porque la etapa de producción del compuesto B3 a partir del compuesto B2 se lleva a cabo en presencia de una base.

Según todavía otra realización preferida de la presente invención, el procedimiento según el punto 4. anterior se caracteriza porque la etapa de producción del compuesto B3 a partir del compuesto B2 se lleva a cabo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU) como base.

25 En la presente invención, R es ciclopropanocarbonilo.

Según una realización preferida de la presente invención, en el procedimiento según el punto 3. anterior, se usa la base en la etapa de producción del compuesto B2 y en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2, siendo la cantidad de la base usada en la etapa de producción del compuesto B2 de 1,0 a 3,0 equivalentes basado en el compuesto B1, siendo la cantidad total de la base usada en la etapa de producción del compuesto B2 y la base usada en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2 de 2,0 a 4,5 equivalentes, más preferiblemente de 2,0 a 3,0 equivalentes.

30 En el procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1. a 4. anteriores, el agente de acilación se usa en una cantidad de 2,0 a 5,0 equivalentes basado en el compuesto B1.

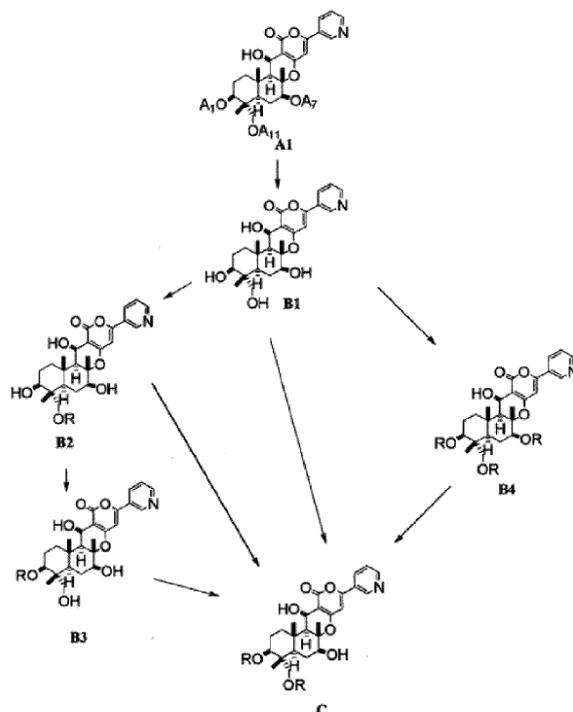
35 Según una realización preferida de la presente invención, en el procedimiento según el punto 3. anterior, el agente de acilación se usa en la etapa de producción del compuesto B2 y en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2, siendo la cantidad del agente de acilación usado en la etapa de producción del compuesto B2 de 1,0 a 3,5 equivalentes basado en el compuesto B1, siendo la cantidad total del agente de acilación usado en la etapa de producción del compuesto B2 y el agente de acilación usado en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2 de 2,0 a 4,5 equivalentes.

40 Según otra realización preferida de la presente invención, se proporciona el uso del compuesto B2 como compuesto intermedio en la producción del compuesto C a partir del compuesto B1. Es decir, en la realización, se proporciona el uso del compuesto B2 en la producción del compuesto C.

45 Según todavía otra realización preferida de la presente invención, se proporciona el uso del compuesto B2 y el compuesto B3 como compuesto intermedio en la producción del compuesto C a partir del compuesto B1. Es decir, en esta realización, se proporciona el uso del compuesto B3 en la producción del compuesto C.

La presente invención se describirá en más detalle según el siguiente esquema.

[Fórmula química 7]



en la que A<sub>1</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>11</sub> y R son tal como se definieron anteriormente.

5 El producto producido en cada etapa en el esquema también puede usarse sin tratamiento posterior o aislamiento en la siguiente etapa.

#### 1-1: Producción del compuesto B1 a partir del compuesto A1

10 El compuesto A1 puede producirse mediante un procedimiento descrito, por ejemplo, en Pure Appl. Chem., vol. 71, n.º 6, págs. 1059-1064, 1999.; la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 239385/1996, la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 184158/1994, el documento WO 2004/060065, la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 259569/1996, o Bioorganic Medicinal Chemistry Letter vol. 5, n.º 22, pág. 2683.

Cuando el compuesto A1 como material de partida es piriropeno A, el piriropeno A puede ser uno producido mediante un procedimiento descrito en Journal of Synthetic Organic Chemistry (1998), Vol. 56, n.º 6, págs. 478-488 o el documento WO 94/09147.

15 El compuesto B1 también puede ser un derivado producido mediante un procedimiento descrito, por ejemplo, en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta con el público n.º 259569/1996 o Journal of Technical Disclosure n.º 50997/2008.

20 Puede mencionarse un procedimiento descrito en el documento WO 2009/022702 como procedimiento para producir el compuesto B1 a partir del compuesto A1, y el compuesto B1 puede producirse mediante la hidrólisis de acilo en la posición 1, la posición 7 y la posición 11 del compuesto A1 en presencia de una base.

25 Más específicamente, los disolventes que pueden utilizarse en el presente documento incluyen disolventes alcohólicos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metanol; disolventes etéricos tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano y dioxano; disolventes orgánicos polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, y acetonitrilo; disolventes halogenados tales como diclorometano y cloroformo; o agua; y disolventes mixtos que se componen de dos o más de estos disolventes.

30 Las bases que pueden utilizarse en el presente documento incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, cianuro de sodio, cianuro de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de litio e hidróxido de bario; metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; alcóxidos de metales alcalinotérreos; y bases orgánicas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-eno, trietilamina, diisopropilamina, piridina, hidrazina y guanidina. Se prefieren 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-eno,

carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

La cantidad de la base usada es preferiblemente de 0,01 a 4,5 equivalentes basado en la cantidad del compuesto A1. La temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 50°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 h a 72 h.

#### 2-1: Producción del compuesto C a partir del compuesto B1

(1) Etapa de producción del compuesto C directamente a partir del compuesto B1

Los disolventes que pueden utilizarse en el procedimiento para producir el compuesto C a partir del compuesto B1 en el punto 2. anterior incluyen N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona.

10 El procedimiento según el punto 2. anterior se lleva a cabo preferiblemente en ausencia de una base. Sin embargo, cuando el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una base, ejemplos de bases que pueden utilizarse incluyen 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina.

Cuando se usa la base, la cantidad de la base es preferiblemente de 2,0 a 4,5 equivalentes, más preferiblemente de 2,0 a 3,0 equivalentes, basada en la cantidad del compuesto B1.

15 Puede introducirse el grupo R en la posición 1 y la posición 11 usando ROH, RCl, (R)<sub>2</sub>O, o un anhídrido de ácido mixto, preferiblemente RCl o (R)<sub>2</sub>O, como agente de acilación correspondiente al R contemplado. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de una base o usando un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, carbonildiimidazol, disulfuro de dipiridilo, disulfuro de diimidazoilo, cloruro de 1,3,5-triclorobenzoilo, anhídrido de 1,3,5-triclorobenzoilo, PyBop o PyBrop. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando RCl o (R)<sub>2</sub>O en presencia o ausencia de una base.

20 Agentes de acilación más preferidos incluyen cloruro de ciclopropanocarbonilo y anhídrido del ácido ciclopropanocarboxílico.

25 La cantidad del agente de acilación usado es preferiblemente de 2,0 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 2,2 a 4,5 equivalentes, basada en la cantidad del compuesto B1. Esta cantidad se usa de una vez o en de dos a cinco porciones divididas.

La temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 50°C, más preferiblemente de -10°C a 50°C, todavía más preferiblemente de -10°C hasta la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 h a 7 días, más preferiblemente de 3 h a 4 días.

30 Según este procedimiento, el compuesto C puede producirse a partir del compuesto B1 a través de una única etapa con un rendimiento no inferior al 40%.

(2) Etapa de producción del compuesto B2 a partir del compuesto B1

Los disolventes que pueden utilizarse en el procedimiento para producir el compuesto B2 a partir del compuesto B1 en el punto 3. o 4. anterior incluyen N-metil-2-pirrolidinona y N,N-dimetilacetamida.

35 La reacción puede llevarse a cabo sin el uso de una base. Sin embargo, cuando se usa la base, las bases que pueden utilizarse incluyen 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina.

40 Se usa ROH, RCl, (R)<sub>2</sub>O o un anhídrido de ácido mixto, preferiblemente RCl o (R)<sub>2</sub>O o un anhídrido de ácido mixto, como agente de acilación que va a introducirse como grupo R. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de una base o usando un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, carbonildiimidazol, disulfuro de dipiridilo, disulfuro de diimidazoilo, cloruro de 1,3,5-triclorobenzoilo, anhídrido de 1,3,5-triclorobenzoilo, PyBop o PyBrop. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando RCl o (R)<sub>2</sub>O en presencia o ausencia de una base.

Agentes de acilación más preferidos incluyen cloruro de ciclopropanocarbonilo, anhídrido del ácido ciclopropanocarboxílico y anhídrido piválico del ácido ciclopropanocarboxílico.

45 La cantidad del agente de acilación usado es preferiblemente de 1,0 a 3,5 equivalentes, más preferiblemente de 1,1 a 3,0 equivalentes, basada en la cantidad del compuesto B1.

Cuando se usa la base, la cantidad de la base es preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes, más preferiblemente de 1,1 a 2,5 equivalentes, basada en la cantidad del compuesto B1.

La temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 60°C, más preferiblemente de -10°C a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 h a 7 días, más preferiblemente 45 min. a 48 h.

50 (3) Etapa de producción del compuesto C a partir del compuesto B2

Los disolventes que pueden utilizarse en el procedimiento para producir el compuesto C a partir del compuesto B2 en el punto 3. anterior incluyen N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona.

La reacción puede llevarse a cabo sin el uso de una base. Sin embargo, cuando se usa la base, las bases que pueden utilizarse incluyen 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina.

- 5 Se usa ROH, RCl, (R)<sub>2</sub>O o un anhídrido de ácido mixto, preferiblemente RCl o (R)<sub>2</sub>O, como agente de acilación que va a introducirse como grupo R. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de una base o usando un agente de condensación tal como diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, carbonildiimidazol, disulfuro de dipiridilo, disulfuro de diimidazoilo, cloruro de 1,3,5-triclorobenzóilo, anhídrido de 1,3,5-triclorobenzóilo, PyBop o PyBrop. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando RCl o (R)<sub>2</sub>O en presencia o ausencia de una base.

Agentes de acilación más preferidos incluyen cloruro de ciclopropanocarbonilo y anhídrido del ácido ciclopropanocarboxílico.

- 15 Cuando se usa la base, la cantidad de la base es preferiblemente de 0,1 a 5,0 equivalentes, más preferiblemente de 0,1 a 3,0 equivalentes basada en la cantidad del compuesto B2. En una realización más preferible, la cantidad total de la base usada en esta etapa y en la etapa descrita en el punto (2) anterior es de 2,0 a 4,5 equivalentes, más preferiblemente de 2,0 a 3,0 equivalentes.

La cantidad del agente de acilación usado es preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes basada en la cantidad del compuesto B1, más preferiblemente de 2,0 a 4,5 equivalentes en cuanto a la cantidad total del agente de acilación usado en esta etapa y en la etapa descrita en el punto (2) anterior.

- 20 La temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 h a 7 días.

Esta etapa también puede llevarse a cabo de manera continua sin extraer el producto producido en la etapa descrita en el punto (2) anterior.

(4) Etapa de producción del compuesto B3 a partir del compuesto B2

- 25 Los disolventes que pueden utilizarse en el procedimiento para producir el compuesto B3 a partir del compuesto B2 en el punto 4. anterior incluyen N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona.

Las bases que pueden utilizarse en el presente documento incluyen 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina.

La cantidad de la base usada es preferiblemente de 0,1 a 3,0 equivalentes, más preferiblemente de 0,1 a 2,0 equivalentes, basada en la cantidad del compuesto B2.

- 30 La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C a 150°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 h a 7 días.

(5) Etapa de producción del compuesto C a partir del compuesto B3

Los disolventes que pueden utilizarse en el procedimiento para producir el compuesto C a partir del compuesto B3 en el punto 4. anterior incluyen N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona.

- 35 La reacción puede llevarse a cabo sin el uso de una base. Sin embargo, cuando se usa la base, las bases que pueden utilizarse incluyen 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina.

- 40 Se usa ROH, RCl, (R)<sub>2</sub>O o un anhídrido de ácido mixto, preferiblemente RCl o (R)<sub>2</sub>O, como agente de acilación que va a introducirse como grupo R. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de una base o usando un agente de condensación tal como diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, carbonildiimidazol, disulfuro de dipiridilo, disulfuro de diimidazoilo, cloruro de 1,3,5-triclorobenzóilo, anhídrido de 1,3,5-triclorobenzóilo, PyBop o PyBrop. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando RCl o (R)<sub>2</sub>O en presencia o ausencia de una base.

Agentes de acilación más preferidos incluyen cloruro de ciclopropanocarbonilo y anhídrido del ácido ciclopropanocarboxílico.

- 45 Cuando se usa la base, la cantidad de la base es preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes basada en la cantidad del compuesto B2.

La cantidad del agente de acilación usado es preferiblemente de 1,0 a 2,5 equivalentes basada en la cantidad del compuesto B1.

- 50 La temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 h a 7 días.

## (6) Método para purificar y aislar el compuesto C a partir del producto en bruto

- Se menciona preferiblemente un método para obtener el compuesto C mediante cristalización como método para purificar y aislar el compuesto C a partir de una disolución de reacción o un producto en bruto del compuesto C producido en el procedimiento descrito en el punto (1), (3) o (5) anterior. Los cristales pueden obtenerse como cristales de solvato que comprenden un disolvente incorporado en una red cristalina. Alternativamente, el compuesto C libre de cualquier disolvente o agua puede obtenerse mediante secado de los cristales de solvato, o produciendo precipitados, por ejemplo, disolviendo los cristales de solvato en metanol y añadiendo agua a la disolución, recogiendo los precipitados mediante filtración y secado de los precipitados recogidos calentando a presión reducida.
- 10 Según una realización preferida para obtener cristales del compuesto C, el método comprende extraer una disolución de reacción que contiene el compuesto C, obtenido mediante el procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1. a 5. anteriores, con etilbenceno, concentrar el extracto tras o sin secado y, en este estado, permitir que tenga lugar la cristalización, o el método comprende evaporar la disolución de reacción que contiene el compuesto C hasta sequedad para proporcionar un producto en bruto, disolver el producto en bruto en etilbenceno a temperatura ambiente o con calentamiento, y añadir un mal disolvente seleccionado del grupo que consiste en heptano, hexano y ciclohexano a la disolución para producir la cristalización.

**Ejemplos**

La pureza descrita en los ejemplos experimentales significa el área en porcentaje de una sustancia contemplada medida en las siguientes condiciones de HPLC a menos que se especifique de otro modo.

## 20 Condiciones de medición para HPLC

Columna: Inertsil ODS-2 u ODS-4 (5  $\mu$ m); 4,6 $\phi$  x 150 mm (se usó ODS-2 en los ejemplos 1 a 13 y se usó ODS-4 en los ejemplos 14 a 20).

Temp. de columna: 30°C

Fase móvil: agua-acetonitrilo

## 25 Condiciones para la fase móvil: tal como se muestra en la tabla 1 a continuación

[Tabla 1]

Tiempo (min.)	0	1	9	17	20	21,01	30
Agua (%)	80	80	40	10	10	80	80
Acetonitrilo (%)	20	20	60	90	90	20	20

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Longitud de onda de detección: UV 320 nm

Ejemplo 130 Síntesis de 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

- Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (1,00 g) sintetizado según el método descrito en el documento WO2006/129714 en 5 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se añadieron 0,55 ml (2,2 equivalentes) de 2,6-lutidina a la suspensión y se añadieron gota a gota 0,44 ml (2,2 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión a temperatura ambiente. Tras una hora desde la adición gota a gota, se añadió gota a gota la disolución de reacción a 200 ml de agua. Se agitó la mezcla durante 5 h, y entonces se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 0,816 g de un polvo que se componía principalmente de 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Por separado, se añadieron 25 g de cloruro de sodio al filtrado, y se extrajo la mezcla con 20 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua, se eliminó el acetato de etilo mediante destilación, y se secó el residuo para proporcionar 0,27 g de un material espumoso que se componía principalmente de 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Se combinaron juntos el polvo y el material espumoso, seguido por cromatografía sobre gel de sílice (100 ml de gel de sílice C-60 fabricado por Merck Ltd.; acetato de etilo-metanol (50:1 (v/v); velocidad de flujo de 10 ml/min) para proporcionar 532 mg de 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento: 46,3%) (pureza: 95,6%).

- 45 FAB-EM; m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,15 (1H, dt, J = 3,4, 9,5 Hz), 2,42 (1H, sa), 2,96 (1H, s), 3,41 (1H, dd, J = 5,1, 11,0 Hz), 3,75 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 4,9, 11,9 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,52 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 4,9, 8,1 Hz), 8,11 (1H, dt, J = 2,0, 8,3 Hz), 8,69 (1H, dd, J = 1,3, 4,8 Hz), 9,00 (1H, d, J = 1,7 Hz)

Ejemplo 2Síntesis de 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (1,00 g) en 5 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se añadieron 0,50 ml (2,0 equivalentes) de 2,6-lutidina a la suspensión y se añadieron gota a gota 0,33 ml (1,7 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión a temperatura ambiente. Tras 45 min. desde la adición gota a gota, se añadió gota a gota la disolución de reacción a 100 ml de agua. Se añadió cloruro de sodio (5 g) a la misma, y se agitó la mezcla durante la noche. Entonces se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 1,053 g de un polvo que se componía principalmente de 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Se purificó el polvo (526 mg; mitad de la cantidad) mediante cromatografía sobre gel de sílice (100 ml de gel de sílice C-60N (40-50  $\mu$ m) fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.; acetato de etilometanol (50:1 (v/v); velocidad de flujo de 5 ml/min) para proporcionar 366 mg de 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento: 63,7%) (pureza: 95,1%).

Ejemplo 3Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (1,00 g) en 5 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se añadieron a la suspensión 0,76 ml (2,6 equivalentes) de 2,4,6-colidina, y se añadió gota a gota la mezcla a 0,50 ml (2,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a temperatura ambiente. Se permitió que avanzase la reacción durante 8,5 h. Se añadió entonces gota a gota la disolución de reacción a 200 ml de agua. Se agitó la mezcla durante la noche, y entonces se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó para proporcionar 1,135 g de un polvo que se componía principalmente de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Por separado, se añadieron 25 g de cloruro de sodio al filtrado, y se extrajo la mezcla con 20 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua, se eliminó el acetato de etilo mediante destilación, y se secó el residuo para proporcionar 0,12 g de un material espumoso que se componía principalmente de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Se combinaron juntos el polvo y el material espumoso, seguido por cromatografía sobre gel de sílice (150 ml de gel de sílice C-60 fabricado por Merck Ltd.; sólo acetato de etilo; velocidad de flujo de 10 ml/min) para proporcionar 743 mg de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento: 57,2%) (pureza: 80,8%). Para el compuesto así obtenido, se miden FAB-EM y  $^1$ H-RMN, y, como resultado, se encontró que los datos estaban de acuerdo con los datos del compuesto 261 descrito en el documento WO2006/129714.

FAB-EM; m/z 594 (M+H) $^+$ ;  $^1$ H-RMN (CDCl $_3$ )  $\delta$  3,75 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 4,6, 11,7 Hz), 3,87 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,82 (1H, dd, J = 4,9, 11,2 Hz), 4,99 (1H, s), 6,52 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 9,00 (1H, s)

Ejemplo 4Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (1,00 g) en 4 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se añadieron a la suspensión 0,75 ml (3,0 equivalentes) de 2,6-lutidina y se añadieron gota a gota a la suspensión 0,54 ml (2,7 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a temperatura ambiente. Se permitió que avanzase la reacción durante tres horas. Se añadió gota a gota la disolución de reacción a 100 ml de agua. Se agitó la mezcla durante dos horas, y se añadieron entonces 10 g de cloruro de sodio a la misma. Entonces se agitó la mezcla durante la noche, y se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 1,276 g de un polvo que se componía principalmente de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Se purificó el 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A así obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice C-60 fabricado por Merck Ltd.; 50 ml para la primera vez, 150 ml en las fracciones principales recogidas para la segunda vez, y sólo acetato de etilo; velocidad de flujo de 5 ml/min) para proporcionar 576 mg de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento: 44,4%) (pureza: 88,6%) y 115 mg (rendimiento: 8,8%) (pureza: 74,9%).

Ejemplo 5Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (500 mg) en 2,5 ml de N-metil-2-pirrolidinona y se añadieron gota a gota 0,25 ml (2,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión a temperatura ambiente. Se permitió que avanzase la reacción durante 24 h. Se añadió gota a gota la disolución de reacción a 50 ml de agua. Se ajustó la mezcla a pH 7,5 mediante la adición de bicarbonato de sodio al 8%/agua. Entonces se añadió cloruro de sodio (5 g) a la misma, y se agitó la mezcla durante la noche. Entonces se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar un polvo. Se secó el polvo para proporcionar 604 mg de un polvo que se componía principalmente de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Se purificó el 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A así obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice

(100 ml de gel de sílice C-60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.; sólo acetato de etilo; velocidad de flujo de 5 ml/min) para proporcionar 338 mg de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento: 52,0%) (pureza: 93,2%).

#### Ejemplo 6

##### 5 Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (500 mg) en 2,5 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta 0°C, y se añadieron gota a gota 0,15 ml (1,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la misma. Se agitó la mezcla a 0°C durante 20 h, y entonces se añadieron adicionalmente 0,1 ml (1,0 equivalente) de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Se agitó la mezcla durante 66 h, y se añadió además adicionalmente 0,1 ml (1,0 equivalente) de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Se agitó la mezcla durante 95 h, y se añadió gota a gota a 50 ml de hielo-agua. Se ajustó la mezcla a pH 7,5 mediante la adición de bicarbonato de sodio al 8%/agua. Entonces se añadió cloruro de sodio (5 g) a la misma, y se agitó la mezcla. Entonces se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, y entonces se lavó la fase de acetato de etilo con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se combinaron juntos el residuo y el precipitado, seguido por purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (150 ml de gel de sílice C-60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.; sólo acetato de etilo; velocidad de flujo de 5 ml/min) para proporcionar 396 mg de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento: 60,9%) (pureza: 95,3%).

#### Ejemplo 7

##### 20 Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió el 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (200 mg, pureza: 95,6%) obtenido en el ejemplo 1 en 1,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona y se añadieron gota a gota 0,06 ml (1,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión a temperatura ambiente. Se permitió que avanzase la reacción durante 21,5 h, y se añadieron 20 ml de agua a la disolución de reacción. Se ajustó la mezcla a pH 7,5 mediante la adición de bicarbonato de sodio al 8%/agua y se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 3 g de cloruro de sodio a la misma. Se extrajo la mezcla y entonces se lavó con agua. Se añadió adicionalmente acetato de etilo (10 ml) a la fase acuosa, y se extrajo la mezcla. Entonces se lavó el extracto con agua y se combinó con la fase de acetato de etilo obtenida anteriormente. Se eliminó el acetato de etilo mediante destilación a presión reducida para proporcionar un polvo (295 mg) que se componía principalmente de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Se purificó el polvo mediante cromatografía sobre gel de sílice (100 ml de gel de sílice C-60N fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.; sólo acetato de etilo; velocidad de flujo de 5 ml/min) para proporcionar 119 mg de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento: 55,0%) (pureza: 96,5%).

#### Ejemplo 8 (no es según la invención)

##### Síntesis de 1,7,11-tri-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

35 Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (500 mg) en 2,5 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se añadieron 0,44 ml (5 eq.) de piridina a la suspensión y se añadieron gota a gota 0,45 ml (4,5 eq.) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión a temperatura ambiente. Se permitió que avanzase la reacción durante 1,5 h. Se añadió gota a gota la disolución de reacción a 50 ml de agua. Se agitó la mezcla durante tres horas, y entonces se añadieron 5 g de cloruro de sodio a la misma. Después de eso, se agitó la disolución de reacción durante 1,5 h, y entonces se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua. Se secó el polvo así obtenido para proporcionar 721 mg de 1,7,11-tri-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A como un polvo (rendimiento: 99,4%) (pureza: 89,6%). Para el compuesto así obtenido, se midieron FAB-EM y <sup>1</sup>H-RMN, y, como resultado, se encontró que los datos estaban de acuerdo con el compuesto 218 descrito en el documento WO 2006/129714.

45 FAB-EM; m/z 662 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,89 (1H, s), 3,72 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,79 (1H, dd, J = 4,9, 11,5 Hz), 5,01 (1H, sa), 5,02 (1H, dd, J = 4,9, 11,2 Hz), 6,46 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 8,10 (1H, dt, J = 1,7, 6,4 Hz), 8,69 (1H, sa), 9,02 (1H, s)

#### Ejemplo 9

##### Síntesis de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

50 Se disolvió el 1,7,11-O-triciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (1,0 g) sintetizado en el ejemplo 8 en una disolución en metanol acuoso al 95% (30 ml) y se añadió terc-butóxido de potasio (85 mg) a la misma a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a esa temperatura durante 16 h, y entonces se añadió ácido acético a la misma. Se eliminó el metanol mediante destilación a presión reducida, y se extrajo el residuo con cloroformo. Se lavó la fase de cloroformo con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para proporcionar un producto en bruto de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (724 mg, pureza: 50%). Se purificó el producto en bruto

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice de Merck 60F254 de 0,5 mm; hexano:acetona = 10:5,5) para proporcionar 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (370 mg, rendimiento: 41%).

#### Ejemplo 10

##### 5 Síntesis de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (método que utiliza cristalización)

Se disolvió el 1,7,11-O-triciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (4 g) sintetizado en el ejemplo 8 mediante calentamiento en metanol (100 ml) y se añadió carbonato de potasio (420 mg) a la misma a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a esa temperatura durante 6 h, se añadieron ácido acético (370 mg) y agua (100 ml) a la misma, y se permitió que la mezcla estuviera en reposo durante 23 h. Se retiró el material de partida precipitado mediante filtración, entonces se añadió agua (50 ml), y se permitió que la mezcla estuviera en reposo durante 20 h. Se eliminó el metanol mediante destilación a presión reducida, y se permitió que el residuo estuviera en reposo durante 7 h. Como resultado, precipitó 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A, y se recogió el 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A precipitado mediante filtración (900 mg, rendimiento: 25,1%, pureza: 81%).

#### 15 Ejemplo 11

##### Síntesis de 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (4,53 g) en 22,5 g de N-metil-2-pirrolidinona, se añadieron 1,51 g (1,51 equivalentes) de trietilamina y 2,25 g (1,47 equivalentes) de anhídrido del ácido ciclopropanocarboxílico a la suspensión, y se calentó la mezcla con agitación a 60°C durante 23 h. Después de eso, se concentró la mezcla calentada a presión reducida a una temperatura de baño de 70°C. Se añadió agua (10 ml) al aceite así obtenido para su solidificación. Se lavó el sólido tres veces con 10 ml de agua y se recogió mediante filtración. Se lavó el polvo así obtenido con 5 ml de agua y se secó a presión reducida a 40°C durante un día para proporcionar 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (4,73 g, rendimiento: 91,4%, pureza: 76,2%).

#### Ejemplo 12

##### 25 Síntesis de 1-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 11-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (199,7 mg, pureza: 95,6%) producido de la misma manera que en el ejemplo 1 en 2,0 ml de clorobenceno. Se añadió DBU (0,02 ml, aproximadamente 0,4 equivalentes) a la suspensión, y se calentó la mezcla con agitación a 80°C durante 9 h. Después de eso, se enfrió gradualmente la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y 5 ml de agua a la misma, y se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida. Precipitaron cristales en tal estado que siguió habiendo clorobenceno en el sistema. Por consiguiente, se recogieron los cristales mediante filtración y se lavaron con tolueno. Se secaron los cristales a presión reducida a 60°C durante la noche para proporcionar 1-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (153,4 mg, rendimiento: 76,8%, pureza: 94,5%).

#### 35 Ejemplo 13

##### Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (500 mg) en 3,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona, y se añadió gota a gota la suspensión a 0,10 ml (1,0 equivalente) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a 0°C. Se permitió que avanzase la reacción durante un día, y se añadieron 0,025 ml (0,25 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la misma. Además, tras 41 h desde la adición de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se añadieron 1,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona y 0,025 ml (0,25 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la disolución de reacción, y se permitió que avanzase la reacción durante 65 h. Entonces se vertió la disolución de reacción en 30 ml de hielo-agua y 50 ml de acetato de etilo. Se neutralizó la mezcla con bicarbonato de sodio al 8%/agua, se añadieron 3 g de cloruro de sodio a la misma, y se agitó la mezcla, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica dos veces con 10 ml de agua, y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se sometió el polvo (678 mg) así obtenido a cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice C-60 (80 ml) fabricado por Merck Ltd.; acetato de etilo-metanol (50:1 (v/v)) para recuperar 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (479 mg, rendimiento: 83,3%, pureza: 95,2%) y 51 mg (10,2%) de 1-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A.

#### 50 Ejemplo 14

##### Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (1,00 g) en 7,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta 0°C, y se añadieron gota a gota 0,4 ml (2,0 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión.

Después de eso, se añadieron adicionalmente gota a gota 0,1 ml (0,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la misma a 0°C tras el transcurso de cada uno de 7 h, 23 h y 26 h desde la finalización de la adición gota a gota. Tras 4 días desde la adición gota a gota, se vertió la disolución de reacción en 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de hielo-agua. Además, se neutralizó la mezcla con 0,7 g de bicarbonato de sodio y se añadieron bicarbonato de sodio al 8%/agua y 5,0 g de cloruro de sodio a la misma. Se agitó la mezcla y se permitió que estuviera en reposo, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica dos veces con 20 ml de agua y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (8,0 ml) al polvo espumoso así obtenido, se calentó la mezcla hasta 60°C, y se añadieron 8,0 ml de n-hexano a la misma. Se enfrió la mezcla hasta 50°C, y se añadió una cantidad muy pequeña de un cristal simiente. Tras la precipitación de cristales, se añadieron 2,0 ml de n-hexano, y se agitó la mezcla durante la noche. Se recogieron los cristales mediante filtración y se lavaron los cristales recogidos con 10 ml de n-hexano-acetato de etilo (1:1 (v/v)). Se secaron los cristales así obtenidos durante la noche a 60°C para proporcionar 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (787 mg, rendimiento: 60,5%, pureza: 87,5%).

#### Ejemplo 15

##### Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (10,0 g) en 40,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta 0°C, y se añadieron gota a gota 3,0 ml (1,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión.

Después de eso, se añadió adicionalmente gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo a la misma a 0°C tras el transcurso de cada uno de 6 h (2,0 ml, 1,0 equivalente), 24 h (1,0 ml, 0,5 equivalentes), 32 h (0,50 ml, 0,25 equivalentes) y 48 h (1,0 ml, 0,5 equivalentes) desde la finalización de la adición gota a gota. Además, se añadió N-metil-2-pirrolidinona tras el transcurso de 6 h (20,0 ml) y 48 h (10,0 ml) desde la finalización de la adición gota a gota. Tras 96 h desde la adición gota a gota, se vertió la disolución de reacción en 100 ml de acetato de etilo y 200 ml de hielo-agua y se agitó, seguido por separación.

Se añadió acetato de etilo (170 ml) a la fase acuosa, se neutralizó adicionalmente la mezcla con 10,1 g de bicarbonato de sodio y se añadieron 20,0 g de cloruro de sodio a la misma. Se agitó la mezcla y se permitió que estuviera en reposo, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica una vez con 50 ml de salmuera al 5% y dos veces con 30 ml de agua y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo hasta un volumen total de 110 ml. Entonces se calentó la mezcla hasta 60°C, y se añadieron 100,0 ml de n-hexano a la misma. Se enfrió la mezcla hasta 50°C, y se añadió una cantidad muy pequeña de un cristal simiente. Tras tres horas desde la precipitación de cristales, se añadieron 20 ml de n-hexano, y se agitó la mezcla durante dos días. Se recogieron los cristales mediante filtración, y se lavaron los cristales recogidos con 50 ml de n-hexano-acetato de etilo (1:1 (v/v)). Se secaron los cristales así obtenidos a 60°C durante un día para proporcionar 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (8,83 g, rendimiento en peso: 67,9%, pureza: 86,4%).

Después de eso, se disolvió una porción de 8,70 g en 8,83 g de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A en 43,5 ml de metanol y se añadieron 29,0 ml de agua a la misma a temperatura ambiente. Como resultado, la disolución se volvió lechosa y por tanto se calentó hasta 30°C. Se añadió metanol (1,0 ml) a la misma, y se añadió una cantidad muy pequeña de un cristal simiente. Tras la precipitación de cristales, se añadió una disolución mixta que se componía de 15,0 ml de agua y 3,0 ml de metanol en dos porciones divididas. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. Se lavaron los cristales con una disolución mixta que se componía de 16,0 ml de agua y 4,0 ml de metanol. Se secaron los cristales a 80°C a presión reducida para proporcionar 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (6,22 g, rendimiento en peso en total: 48,5%, pureza: 94,5%).

#### Ejemplo 16

##### Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (10,0 g) en 40,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta 0°C, y se añadieron gota a gota 7,0 ml (3,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión.

Después de eso, se permitió que avanzase la reacción a 0°C durante 53 h, y se vertió la disolución de reacción en 50 ml de acetato de etilo y 80 ml de hielo-agua. Se agitó la mezcla a 7°C o inferior, seguido por separación. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la fase acuosa, y se agitó la mezcla, seguido por separación. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la fase acuosa así obtenida, y se neutralizó la mezcla con 72 ml de hidróxido de sodio 1 N y una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio al 8%/agua. Se añadió cloruro de sodio (15,0 g) a la mezcla a de 10 a 15°C, y se agitó la mezcla y se permitió que estuviera en reposo, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica una vez con 30 ml de salmuera al 5% y dos veces con 30 ml de agua, y se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (20 ml) al residuo, se calentó la mezcla hasta 60°C, y se añadieron 14 ml de n-hexano a la misma. Como resultado, la disolución se volvió lechosa, y, por tanto, se añadieron 4,0 ml de acetato de etilo para su disolución. Se enfrió entonces la disolución hasta 50°C, y se añadió una cantidad muy pequeña de un cristal simiente. Tras el transcurso de 1,5 h desde la precipitación de cristales, se añadieron 10 ml de n-hexano, y se agitó la mezcla durante la noche. Se recogieron los cristales mediante filtración y se lavaron con 30 ml de n-hexano-

acetato de etilo (1:1 (v/v)). Se secaron los cristales a 80°C durante dos días para proporcionar 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (8,48 g, rendimiento en peso: 65,2%, pureza: 83,4%).

5 Se neutralizó la disolución en acetato de etilo obtenida en el tratamiento posterior, se lavó con salmuera y agua, y se secó a presión reducida. Por separado, se concentraron el filtrado obtenido en la recogida de los cristales y los lavados y se secaron. Se combinaron juntos estos dos materiales así obtenidos (5,71 g), y se disolvió la mezcla en metanol (30,0 ml). Después de eso, se añadieron gota a gota 5,16 ml de una disolución de hidróxido de sodio 5 N a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota adicionalmente una disolución de hidróxido de sodio 5 N (2,0 ml) tras el transcurso de 1,5 h desde la adición gota a gota de la disolución de hidróxido de sodio 5 N. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, se filtró, y se lavó con 22 ml de metanol-agua (1:1 (v/v)). Se secaron los cristales así obtenidos a 80°C durante un día para obtener el material de partida, es decir, 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (1,96 g, recuperación: 19,6%, pureza: 94,5%).

10 Cuando se tuvo en cuenta la recuperación, el rendimiento de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A fue del 81,0%.

### Ejemplo 17

#### 15 Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (10,0 g) en 40,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta 3°C, y se añadieron gota a gota 7,0 ml (3,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión. Entonces se permitió que avanzase la reacción a 0°C durante 48 h, y se vertió la disolución de reacción en 50 ml de acetato de etilo y 80 ml de hielo-agua. Se agitó la mezcla a 10°C o inferior, seguido por separación. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la fase acuosa, se neutralizó la mezcla con 25 ml de hidróxido de sodio 5 N y una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio al 8%/agua, y se añadieron 8 g de cloruro de sodio a la misma a de 10 a 15°C. Se agitó la mezcla para su disolución y se permitió que estuviera en reposo, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica una vez con 30 ml de salmuera al 5% y dos veces con 30 ml de agua, se concentró hasta 40 ml a presión reducida, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h para precipitar cristales. Después de eso, se añadieron 20 ml de n-hexano a lo largo de un periodo de dos horas, y se agitó la mezcla durante la noche. Se filtraron los cristales y se lavaron con 30 ml de n-hexano-acetato de etilo (1:1 (v/v)). Se secaron los cristales a temperatura ambiente a presión reducida durante 30 min para proporcionar 7,31 g de cristales de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A. Un espectro de RMN (aparato: Lambda-400, disolvente: CDCl<sub>3</sub>, la razón entre el valor integral de dos protones de CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> a δ 4,12 y el valor integral de un protón de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A) de los cristales así obtenidos mostró que el contenido de acetato de etilo era de 0,96 moles basado en 1,0 mol de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento en peso (como solvato de acetato de etilo): 49,1%, pureza: 88,9%).

El patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales tenía los siguientes valores.

Patrón de difracción de rayos X de polvo

35 Aparato: RINT 2200 (fabricado por Rigaku Denki Co., Ltd.)

Condiciones de medición: rayos X: K $\alpha$  de Cu/40 kV/20 mA, ancho de toma de muestra: 0,020°, velocidad de barrido: 0,500°/min, ancho de barrido: 2 $\theta$ / $\theta$  e intervalo de barrido: de 3,0 a 40,0°

Aparecieron picos característicos a los siguientes ángulos de difracción [2 $\theta$  (°)].

Ángulos de difracción (2 $\theta$ ): 7,4 ± 0,1°, 12,0 ± 0,1°, 17,0 ± 0,1°, 18,3 ± 0,1° y 19,1 ± 0,1°

40 En la figura 1 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo.

### Ejemplo 18

#### Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (10,0 g) en 40,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta 0°C, y se añadieron gota a gota 3,0 ml (1,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión. Tras el transcurso de 4 h desde la adición gota a gota, se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,0 ml (1,0 equivalente)) a la misma a 0°C.

Se permitió que avanzase la reacción a 0°C durante 69 h, y entonces se vertió la disolución de reacción en 100 ml de acetato de etilo y 120 ml de hielo-agua y se agitó, seguido por separación. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la fase acuosa, se neutralizó adicionalmente la mezcla con 9,5 g de bicarbonato de sodio y se añadieron 8,0 g de cloruro de sodio a la misma. Se agitó la mezcla y se permitió que estuviera en reposo, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica una vez con 30 ml de salmuera al 5% y dos veces con 30 ml de agua, y se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (35,0 ml) al residuo, y entonces se agitó la mezcla a temperatura

ambiente durante 1,5 h. Después de eso, se añadieron gota a gota 35,0 ml de n-hexano a la misma a lo largo de un periodo de dos horas. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogieron entonces los cristales precipitados mediante filtración, se lavaron con 30 ml de n-hexano:acetato de etilo (1:1 (v/v)), y se secaron a presión reducida durante cuatro horas para proporcionar 9,39 g de cristales que contenían 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A. Se analizaron los cristales así obtenidos mediante el método descrito en el ejemplo 17 y se encontró que contenían 1 mol de acetato de etilo basado en 1,0 mol de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A (rendimiento en peso (como solvato de acetato de etilo): 63,0%) (pureza: 85,5%).

El patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales estaba de acuerdo con el del ejemplo 17.

Se disolvió el solvato de acetato de etilo (una porción de 8,00 g en 9,39 g) de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A así obtenido en 16,0 ml de metanol. Se calentó la disolución hasta 35°C, y se añadieron 10,0 ml de agua. Como resultado, la disolución se volvió lechosa, y, por tanto, se añadió 1,0 ml de metanol a la misma. Tras una hora desde la adición de metanol, se enfrió la mezcla hasta 25°C, y se añadió gota a gota una disolución mixta que se componía de 16,8 ml de agua y 7,2 ml de metanol a la misma a de 20 a 25°C a lo largo de un periodo de dos horas. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con una disolución mixta que se componía de 7,0 ml de agua y 3,0 ml de metanol. Se extrajo una muestra (500 mg) a partir del sólido así obtenido, y se secó la parte restante a 80°C a presión reducida para proporcionar 5,68 g de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A (6,01 g cuando se tiene en cuenta la cantidad de la muestra extraída) (rendimiento en peso total a partir de 1,7,11-tridesacetilpiriropeno A: 54,2%) (pureza: 92,3%).

#### Ejemplo 19

##### Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiriropeno A (20,0 g) en 80,0 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta -10°C, y se añadieron gota a gota 12,0 ml (3,0 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión. Se permitió que avanzase la reacción a -10°C durante 4 h, y se añadieron gota a gota adicionalmente 4,0 ml (1,0 equivalente) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la misma. Entonces se permitió que avanzase la reacción a -10°C durante 72 h, y se vertió la disolución de reacción en 200 ml de acetato de etilo y 180 ml de bicarbonato de sodio al 8%/agua a 5°C o inferior. Se neutralizó la mezcla con 20 ml de bicarbonato de sodio al 8%/agua, entonces se añadieron 20 ml de salmuera al 15%, y se agitó la mezcla a 10°C, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica tres veces con 60 ml de agua y se concentró hasta 60 ml a presión reducida. Después de eso, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la misma, y se concentró la mezcla hasta 80 ml a presión reducida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, y se recogieron entonces los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con una disolución mixta que se componía de 10 ml de n-hexano y 20 ml de acetato de etilo. Se secaron los cristales así obtenidos a presión reducida a 80°C durante la noche para proporcionar 17,80 g de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A. Se analizaron los cristales mediante el método descrito en el ejemplo 17 y se encontró que contenían 0,75 mol de acetato de etilo basado en 1,0 mol de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A (rendimiento en peso: 61,8% (como solvato de acetato de etilo)) (pureza: 87,5%).

#### Ejemplo 20

##### Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiriropeno A (50,0 g) en 200 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta -10°C, y se añadieron gota a gota 15,0 ml (1,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión. Después de eso, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo, gota a gota a la mezcla, en una cantidad de 15,0 ml (1,5 equivalentes) 3 h tras la adición gota a gota y en una cantidad de 10,0 ml (1,0 equivalente) 5 h tras la adición gota a gota a -10°C. Se permitió que avanzase la reacción a -10°C durante 72 h. Entonces se vertió la disolución de reacción en 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de bicarbonato de sodio al 8%/agua a 5°C o inferior. Se neutralizó la mezcla con una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio al 8%/agua y se añadieron 300 ml de salmuera al 15% a la misma a 10°C o superior, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica tres veces con 100 ml de agua y se concentró hasta 150 ml a presión reducida. Después de eso, 250 ml de acetato de etilo se añadieron a la misma, y se concentró de nuevo la mezcla hasta 200 ml a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con 80 ml de acetato de etilo. Se secaron los cristales así obtenidos a presión reducida a 50°C durante dos horas para proporcionar 44,90 g de cristales que contenían 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A. Se analizaron los cristales mediante el método descrito en el ejemplo 17 y se encontró que contenían 0,99 moles de acetato de etilo basado en 1,0 mol de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiriropeno A (rendimiento en peso: 60,2% (como solvato de acetato de etilo)) (pureza: 87,5%).

#### Ejemplo 21

Síntesis de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A

Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (50,0 g) en 200 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se enfrió la suspensión hasta -10°C, y se añadieron gota a gota 15,0 ml (1,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión. Después de eso, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo, gota a gota a la mezcla, en una cantidad de 15,0 ml (1,5 equivalentes) 3 h tras la adición gota a gota y en una cantidad de 10,0 ml (1,0 equivalente) 5 h tras la adición gota a gota a -10°C. Se permitió que avanzase la reacción a -10°C durante 75 h. Entonces se vertió la disolución de reacción en una disolución mixta que se componía de 500 ml de acetato de etilo, 500 ml de hielo-agua y 40,0 g de bicarbonato de sodio a 5°C o inferior. Se neutralizó la mezcla con una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio al 8%/agua y se añadieron 300 ml de salmuera al 15% a 10°C o superior, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica tres veces con 150 ml de agua y se concentró hasta 100 ml a presión reducida. Después de eso, se añadieron 200 ml de acetato de etilo a la misma, y se concentró de nuevo la mezcla hasta 150 ml a presión reducida. Además, se añadieron entonces 50 ml de acetato de etilo a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con 60 ml de acetato de etilo. Se secaron los cristales así obtenidos a presión reducida a 40°C durante una hora, y se secaron a temperatura ambiente durante dos horas para proporcionar 49,10 g de cristales que contenían 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (rendimiento en peso: 65,8% (como solvato de acetato de etilo)) (pureza: 84,7%).

Se analizaron los cristales de la misma manera que en el ejemplo 17 y se encontró que contenían 0,98 moles de acetato de etilo basado en 1,0 mol de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A.

Se suspendió una porción de 24,0 g en los cristales así obtenidos en 48,0 ml de acetato de etilo, y se agitó la suspensión a 70°C durante una hora, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eso, se filtró la disolución de reacción, seguido por lavado con 30 ml de acetato de etilo. Se secó el producto lavado a temperatura ambiente durante 5 h para proporcionar 20,54 g del producto contemplado (rendimiento en peso: 56,4% (como solvato de acetato de etilo; rendimiento total a partir de 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A) (pureza: 93,2%).

Los cristales así obtenidos contenían 1,00 mol de acetato de etilo basado en 1,0 mol de 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A.

Ejemplo 22

Se sintetizó 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A a partir del 1,7,11-O-triciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A sintetizado en el ejemplo 8 en las condiciones de reactivos, disolventes, tiempo y temperatura descritas en la tabla 3 a continuación. Tras completarse la reacción, se analizó la disolución de reacción mediante cromatografía de líquidos de alta resolución en las siguientes condiciones analíticas para determinar la cantidad de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A producido en la disolución de reacción. Los resultados se muestran en la tabla 3.

## Condiciones analíticas

Detector: absorciómetro ultravioleta o detector de red de fotodiodos (longitud de onda de medición: 254 nm)

Columna: CAPCELL PAK C18; 2,0 mm de D.I. x 150 mm de diámetro interno; 5 µm

Temp. de columna: 40°C

Fase móvil A: agua

Fase móvil B: acetonitrilo para cromatografía de líquidos

Alimentación de fase móvil: se regula el gradiente de concentración mediante la variación de la razón de mezclado entre la fase móvil A y la fase móvil B tal como sigue.

Velocidad de flujo de: 0,2 ml/min

Condiciones para la fase móvil: tal como se muestra a continuación en la tabla 2

[Tabla 2]

Tabla 2

Tiempo tras la inyección (min.)	Fase móvil A (% en vol.)	Fase móvil B (% en vol.)
0 a 1 min.	70	30
1 a 20 min.	70 → 0	30 → 100
20 a 24 min.	0	100

[Tabla 3]

Tabla 3

Reactivo (número de equivalentes)	Disolvente	Tiempo	Temp.	% de área	Rendimiento de aislamiento
DBU (1,1)	MeOH-H <sub>2</sub> O (4:1)	21 h	t.a.		39%
DBN (1,1)	MeOH-H <sub>2</sub> O (4:1)	15 h	t.a.		45%
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1)	MeOH-H <sub>2</sub> O (9:1)	15 h	t.a.		37%
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,5)	MeOH-H <sub>2</sub> O (19:1)	16 h	t.a.	48%	38%
t-BuOK (0,5)	MeOH-H <sub>2</sub> O (19:1)	16 h	t.a.	50%	41%
KHCO <sub>3</sub> (1 ⇒ 24)	MeOH-H <sub>2</sub> O (4:1)	14 d	t.a.	47%	
NaHCO <sub>3</sub> (1 ⇒ 24)	MeOH-H <sub>2</sub> O (4:1)	14 d	t.a.	45%	
NaOMe 0,05 M (1,0)	MeOH	2 h	50°C	42%	
NaOH 1 M (1,0)	MeOH	2 h	50°C	46%	
NaOMe 0,01 M (1,0)	MeOH	2 d	t.a.	49%	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 ⇒ 14)	MeOH	6 h	t.a.	50%	
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0)	MeOH	24 h	t.a.	50%	
LiOH 0,1 M (1,0)	MeOH- H <sub>2</sub> O(9:1)	19 h	t.a.	33%	
CsOH 0,1 M (1,0)	MeOH- H <sub>2</sub> O (9:1)	19 h	t.a.	32%	
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,1)	MeOH-THF (3,2)	15 h	t.a.	34%	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,2)	MeOH-CHCl <sub>3</sub> (3:2)	45 h	t.a.	31%	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,5)	MeOH	13 h	t.a.	44%	
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,5)	MeOH	13 h	t.a.	45%	

Ejemplo 23 Síntesis de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A

5 Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (45,0 g) en N,N-dimetilacetamida (185,0 g), se enfrió la suspensión hasta -10°C, y se añadieron 34,4 g (3,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión en 15 min. Se permitió que avanzase la mezcla de reacción a -10°C durante 72 h. Entonces se dosificó la disolución de reacción en un plazo de 15 min en una disolución mixta que se componía de tolueno (640 g) y bicarbonato de sodio al 8% (500 g) a 20°C. Tras cesar el desprendimiento de CO<sub>2</sub>, se calentó la mezcla hasta 60°C y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica tres veces con agua (135 g) y entonces se eliminó por destilación el tolueno (595 g).  
10 Tras la adición de tolueno (160 g), se sembró la disolución con 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A (0,06 g), se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con tolueno (25 g). Se secaron los cristales así obtenidos a presión reducida a 100°C durante 3 días para proporcionar 29,3 g de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A (rendimiento: 46,9%, pureza: 87,8%).

Ejemplo 24 Síntesis de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A

15 Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (45,0 g) en N,N-dimetilacetamida (185,0 g), se enfrió la suspensión hasta -10°C, y se añadieron 34,4 g (3,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión en 15 min. Se permitió que avanzase la mezcla de reacción a -10°C durante 88 h. Entonces se dosificó la disolución de reacción en un plazo de 15 min en una disolución mixta que se componía de tolueno (640 g) y bicarbonato de sodio al 8% (500 g) a 20°C. Tras cesar el desprendimiento de CO<sub>2</sub>, se calentó la mezcla hasta 40°C y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica tres veces con agua (135 g) y entonces se eliminó por destilación el tolueno (630 g).  
20 Tras la adición de tolueno (100 g), se sembró la disolución con 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A (0,05 g), se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con tolueno (25 g). Se secaron los cristales así obtenidos a presión reducida a 120°C durante 1 día para proporcionar 32,7 g de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A (rendimiento: 50,9%, pureza: 85,2%).

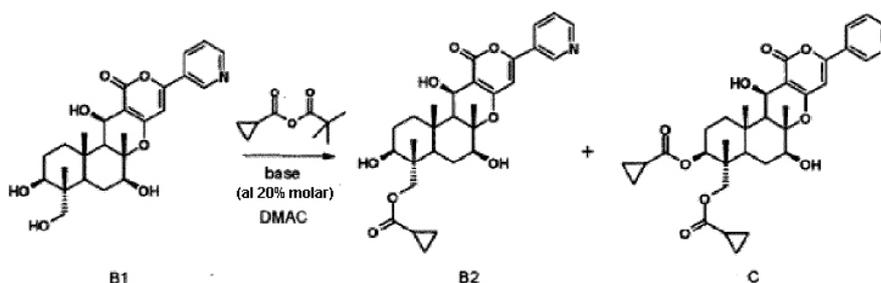
Ejemplo 25 Síntesis de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A

30 Se suspendió 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (45,0 g) en N,N-dimetilacetamida (185,0 g), se enfrió la suspensión hasta 0°C, y se añadieron 34,4 g (3,5 equivalentes) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a la suspensión en 15 min. Se permitió que avanzase la mezcla de reacción a -10°C durante 50 h. Entonces se dosificó la disolución de reacción en un plazo de 15 min en una disolución mixta que se componía de tolueno (640 g) y bicarbonato de sodio

- 5 al 8% (500 g) a 20°C. Tras cesar el desprendimiento de CO<sub>2</sub>, se calentó la mezcla hasta 40°C y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica tres veces con agua (135 g) y entonces se añadió tolueno en porciones (en total 350 g) y se eliminó por destilación (en total 912 g). Se sembró la disolución con 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A (0,05 g), se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con tolueno (33 g). Se secaron los cristales así obtenidos a presión reducida a temperatura ambiente durante 3 días y a 120°C durante 1 día para proporcionar 27,6 g de 1,11-O-diciclopropanocarbonil-1,7,11-tridesacetil-piripiropeno A (rendimiento: 47,4%, pureza: 93,9%).

#### Ejemplo 26 Acilación directa con anhídrido de ácido

- 10 [Fórmula química 8]



Se suspendieron 1,7,11-tridesacetilpiripiropeno A (1,0 g) y base (~ al 20% molar) en N,N-dimetilacetamida (4,0 g) y se añadieron 0,81 g (2,1 equivalentes) de anhídrido piválico del ácido ciclopropanocarboxílico a la suspensión. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 5 h, entonces se calentó hasta 60°C y se agitó durante 18 h.

- 15 Se realizó un seguimiento de la conversión de la reacción mediante análisis de HPLC cualitativo. Se resumen las condiciones usadas para HPLC en la tabla 4. Se resumen los datos en la tabla 5.

[Tabla 4]

Tabla 4	Método de HPLC usado
Columna	Halo C18(2,7 μm), 150 mm x 4,6 mm
Eluyente	A: agua B: acetonitrilo
	0 min - 20% de B 25 min - 78 de B 25,1 min - 100% de B 29,9 min - 100% de B 30 min - 20% de B
Detección	230 nm
Velocidad de flujo	1 ml/min
Inyección	5 μl
Temperatura	40°C
Ejecución	35 min
Preparación	Se disuelven las muestras en acetonitrilo y se filtran si es necesario

[Tabla 5]

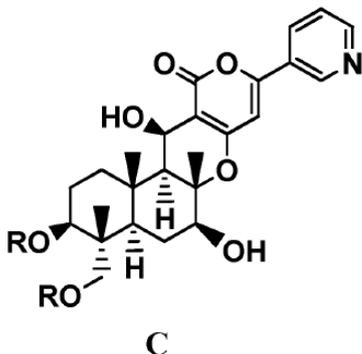
Tabla 5:

Entrada	Base	% de área B2:C
1	NaOt-Bu	52:6
2	KOMe	53:5
3	KOAc	41:5
4	NaOMe	53:5
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	41:9
6	CsOH H <sub>2</sub> O	51:3
7	LiOMe	58:7
8	LiOt-Bu	50:9

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir el compuesto C representado por la fórmula C:

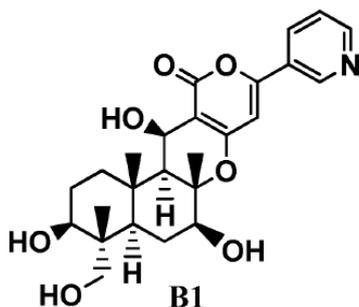
[Fórmula química 1]



- 5 en la que R representa ciclopropanocarbonilo, comprendiendo el procedimiento:

acilar selectivamente grupos hidroxilo en la posición 1 y la posición 11 del compuesto B1 representado por la fórmula B1:

[Fórmula química 2]



- 10 con agente de acilación en una cantidad de 2,0 a 5,0 equivalentes basada en las cantidades del compuesto B1, a través de una a tres etapas en presencia o ausencia de una base seleccionada de 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina, en un disolvente orgánico polar aprótico seleccionado de N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona,

en el que el procedimiento comprende además las etapas de:

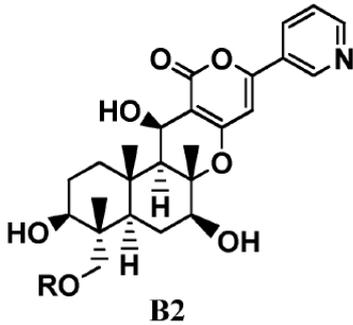
- 15 (a) extraer una disolución de reacción que contiene el compuesto C con etilbenceno y concentrar el extracto tras o sin secado; o
- (b) evaporar la disolución de reacción que contiene el compuesto C hasta sequedad para proporcionar un producto en bruto y luego disolver el producto en bruto en etilbenceno a temperatura ambiente o con calentamiento; o
- 20 (c) evaporar la disolución de reacción que contiene el compuesto C hasta sequedad para proporcionar un producto en bruto, disolver el producto en bruto en etilbenceno a temperatura ambiente o con calentamiento, y añadir un mal disolvente seleccionado del grupo que consiste en heptano, hexano y ciclohexano a la disolución.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto C se produce mediante la acilación de grupos hidroxilo en la posición 1 y la posición 11 del compuesto B1 a través de una etapa.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende producir el compuesto C mediante acilación a través de dos etapas, que consiste en las etapas de:

acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B1 con un agente de acilación para proporcionar el compuesto B2 representado por la fórmula B2:

[Fórmula química 3]

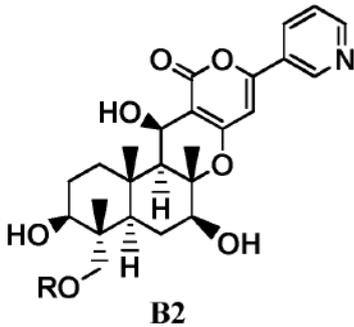


en la que R es tal como se define en la fórmula C en la reivindicación 1; y  
 acilar adicionalmente un grupo hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2.

- 5 4. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende producir el compuesto C mediante acilación a través de tres etapas, que consiste en las etapas de:

acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B1 para proporcionar el compuesto B2 representado por la fórmula B2:

[Fórmula química 4]

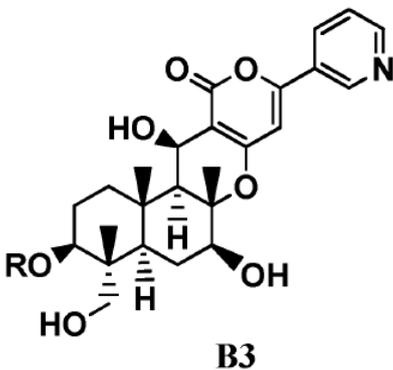


10

en la que R es tal como se define en la fórmula C en la reivindicación 1;

transferir acilo en la posición 11 del compuesto B2 a un hidroxilo en la posición 1 para proporcionar el compuesto B3 representado por la fórmula B3:

[Fórmula química 5]



15

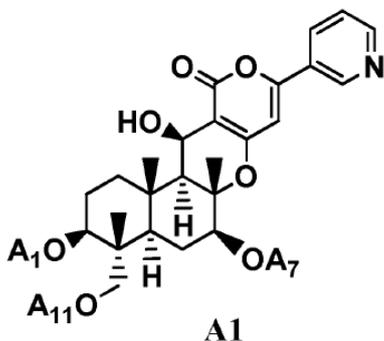
en la que R es tal como se define en la fórmula C en la reivindicación 1; y

acilar un grupo hidroxilo en la posición 11 del compuesto B3.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además, como etapa de producción del compuesto B1, hidrolizar grupos acilo en la posición 1, la posición 7 y la posición 11 del

compuesto A1 representado por la fórmula A1:

[Fórmula química 6]



en la que A<sub>1</sub>, A<sub>7</sub> y A<sub>11</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan acetilo o propionilo,

- 5 en presencia de una base.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la acilación se lleva a cabo en ausencia de una base.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base usada en la acilación de hidroxilo en la posición 1 y/o la posición 11 del compuesto B1 es 2,4,6-colidina o 2,6-lutidina.
- 10 8. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que se usa la base en la etapa de producción del compuesto B2 y en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2, siendo la cantidad de la base usada en la etapa de producción del compuesto B2 de 1,0 a 3,0 equivalentes basada en el compuesto B1, la cantidad total de la base usada en la etapa de producción del compuesto B2 y siendo la base usada en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2 de 2,0 a 4,5 equivalentes.
- 15 9. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el agente de acilación se usa en la etapa de producción del compuesto B2 y en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2, siendo la cantidad del agente de acilación usado en la etapa de producción del compuesto B2 de 1,0 a 3,5 equivalentes basada en el compuesto B1, siendo la cantidad total del agente de acilación usado en la etapa de producción del compuesto B2 y el agente de acilación usado en la etapa de acilar adicionalmente hidroxilo en la posición 1 del compuesto B2 de 2,0 a 4,5 equivalentes.
- 20 10. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la etapa de producción del compuesto B3 a partir del compuesto B2 se lleva a cabo en presencia de una base.
- 25 11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que se usa N-metil-2-pirrolidonona o N,N-dimetilacetamida como disolvente en la etapa de producción del compuesto C directamente a partir del compuesto B1 o en la etapa de producción del compuesto B2 a partir del compuesto B1.
12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que se usa N,N-dimetilacetamida como disolvente en la etapa de producción del compuesto C directamente a partir del compuesto B1 o en la etapa de producción del compuesto B2 a partir del compuesto B1.
- 30 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además la etapa de aislar y purificar el compuesto C a partir de una disolución de reacción que contiene el compuesto C mediante cristalización.

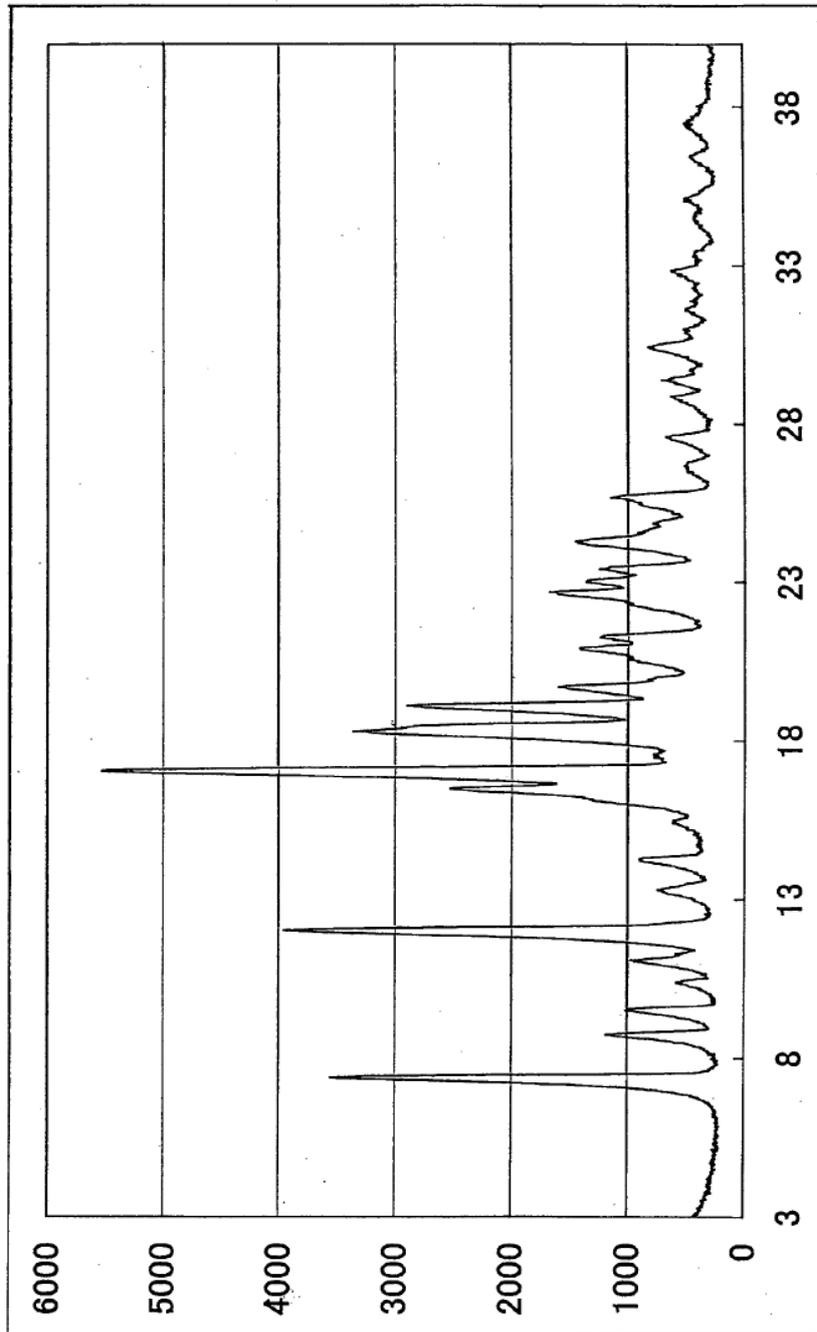


Fig. 1