

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 940**

51 Int. Cl.:

C07C 51/36 (2006.01)
C07C 57/26 (2006.01)
C07C 67/303 (2006.01)
C07C 69/608 (2006.01)
C07D 493/18 (2006.01)
C07D 493/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2010 PCT/IB2010/002566**
87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11030223**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2010 E 10782673 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2475635**

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

30 Prioridad:

11.09.2009 US 241744 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2017

73 Titular/es:

**HUVEPHARMA ITALIA S.R.L. (100.0%)
Via R. Lepetit no. 142
12075 Garessio (CN), IT**

72 Inventor/es:

**KRAFT, VOLKER;
KRETZSCHMAR, GERHARD y
ROSSEN, KAI**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

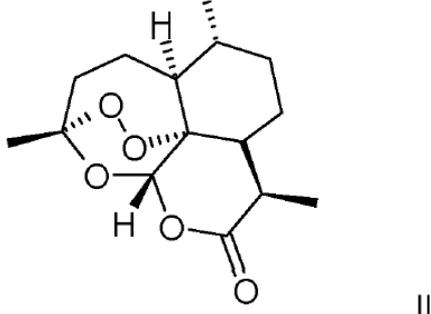
ES 2 634 940 T3

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 la producción de intermedios de artemisinina

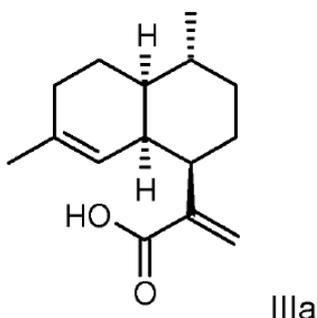
5 **[0001]** La malaria es una enfermedad tropical y es común en África, el sudeste asiático y América del Sur. Aproximadamente 300-500 millones de personas están infectadas por la malaria, por lo que es una de las principales enfermedades infecciosas del mundo. En 2006, se estima que de 1,5 a 2,7 millones de personas murieron de malaria y la mayoría de las muertes se produjeron en niños menores de cinco años de edad. El control de la enfermedad se ve obstaculizada por la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos del parásito *Plasmodium falciparum*. Por lo tanto, un objetivo importante de la salud mundial es desarrollar nuevos fármacos contra la malaria, y procedimientos alternativos de producción de medicamentos contra la malaria. Uno de estos fármacos contra la malaria es la artemisinina de la fórmula II,



15
20
25 un endoperóxido de lactona de sesquiterpeno que es un componente de la hierba medicinal tradicional china *Artemisia annua*. Se ha utilizado para controlar los síntomas de la fiebre en China desde hace más de 1.000 años. En la literatura científica, la artemisinina también se refiere a veces por su nombre chino Qinghaosu. Se han hecho avances recientes en la comprensión de las propiedades y la estructura de esta molécula. El compuesto se aisló por primera vez en 1972. Su actividad contra la malaria fue descubierta en 1979. La primera síntesis total de la molécula se consiguió por los químicos de Hoffmann-La Roche en 1983 (G. Schmidt, W. Hofheinz, J. Am. Chem Soc., 105, 624 (1983)). La artemisinina es altamente eficaz contra *Plasmodium spp.* resistente a múltiples fármacos, pero es escasa y está fuera del alcance de la mayoría de los enfermos de malaria. La producción de artemisinina se puede lograr a través de varias rutas.

35 **[0002]** Un procedimiento implica la extracción de artemisinina de *Artemisia annua*. Un inconveniente de este procedimiento es el bajo e inconsistente rendimiento (0,001-0,8%) de la artemisinina de la planta (Wallaart et al, Planta Med; 66, 57 (2000); Abdin et al, Planta Med; 69, 289 (2003)).

40 **[0003]** Un procedimiento de preparación alternativo para la artemisinina implica extraer la molécula precursora biosintético de ácido artemisinico molécula de fórmula IIIa,



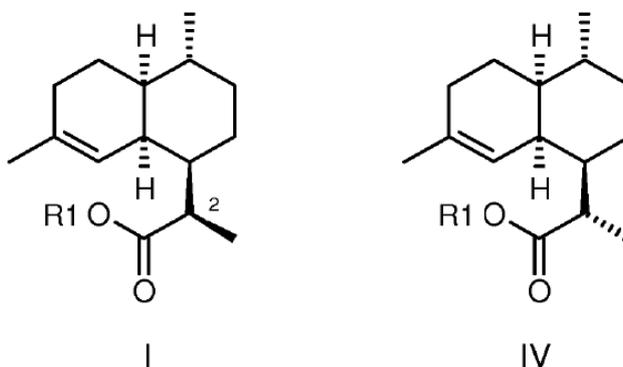
45
50
55 de *Artemisia annua* y, a continuación, la conversión sintética de esta molécula en varias etapas sintéticas en artemisinina. Debido a que el ácido de fórmula IIIa puede estar presente en *Artemisia annua* a niveles aproximadamente 10 veces mayor que la artemisinina, la conversión del anterior en el fármaco contra la malaria ha recibido una gran atención. Sin embargo, los rendimientos del compuesto IIIa de *Artemisia annua* son variables y a pesar del crecimiento rápido de *Artemisia annua*, se estima actualmente que el suministro mundial de la planta cumpliría con menos del 10% de la demanda mundial para el ácido artemisinico y la artemisinina (WO 2006/128.126).

60
65 **[0004]** Otro procedimiento de producción alternativo es la síntesis total de la artemisinina. Sin embargo, dicha síntesis total implica un gran número de etapas de síntesis y no es eficiente y rentable para proporcionar grandes cantidades del fármaco deseado.

[0005] Por otro lado, su semisíntesis a partir de un valioso precursor biosintético, como el ácido artemisinico de la fórmula IIIa, que se produce por la fermentación de un microorganismo genéticamente modificado, podría ser una fuente rentable, ecológica, de alta calidad y fiable de artemisinina. Un gran avance en este sentido se ha logrado por científicos de Amyris Inc. y la Universidad de California, Berkeley en 2006, que desarrollaron un proceso de fermentación con levadura manipulada que produce títulos elevados de ácido artemisinico de la fórmula IIIa, utilizando una vía del mevalonato modificada, amorfadieno sintasa, y una citocromo P450 monooxigenasa nueva de *Artemisia annua* que realiza una oxidación en tres etapas de amorfa-4,11-dieno al intermedio de fórmula IIIa (J.D. Keasling et al., Nature, 440, 940 (2006)). Dos años más tarde, los títulos se incrementaron a niveles aún más altos e incluso más económicos (R. Regentin et al., Biotechnol. Prog.; 24, 1026 (2008)).

[0006] La reducción regioselectiva y estereoselectiva del ácido artemisinico o ésteres de ácido artemisinico puede realizarse usando los procedimientos siguientes:

a) La reducción con hidruro de boro y litio (LiBH_4) y cloruro de níquel (NiCl_2), una combinación de reactivos referida a menudo como boruro de níquel, genera una mezcla del ácido dihidroartemisinico diastereomérico o (2R)-isómero I del éster de ácido dihidroartemisinico deseado y el (2S)-isómero IV no deseado,



en una proporción de 85:15, que tiene una estereoselectividad insuficiente (X. Xu et al, Tetrahedron; 42, 819 (1986)). Además, se requiere un gran exceso del reactivo de hidruro, lo que hace que la manipulación y los procedimientos de tratamiento final difíciles a gran escala. Además, el procedimiento de reducción se limita a los compuestos de la fórmula III, en los que R1 no es H, y no se ha descrito que sea susceptible al ácido libre de la fórmula IIIa (véase el documento WO 2006/128126). En un trabajo anterior, se ha descrito la estereoselectividad completa para esta transformación (M. Jung et al.; Synlett; 74 (1990)), sin embargo, la alta diastereoselectividad no pudo reproducirse y confirmarse más tarde por otros (véase el documento WO 2006/128126). De hecho, la proporción de producto no excedía los resultados de la reducción con boruro de níquel. También se describen algunas modificaciones de este procedimiento que sufren de los mismos inconvenientes que se han descrito anteriormente (por ejemplo, por RJ Roth et al., US 4.992.561).

b) La hidrogenación regioselectiva y diastereoselectiva homogénea catalítica, que ha sido desarrollada por Knowles y Noyori (W.S. Knowles et al, J. Am Chem Soc, 99, 5946 (1977), R. Noyori et al, J. Am. Chem. Soc, 102, 7932 (1980)), usa un catalizador de metal de transición, que puede ser quiral, para lograr la hidrogenación diastereoselectiva o enantioselectiva de un alqueno, respectivamente. Por ejemplo, K. Reiling et al. (WO 2006/128126) realizó la conversión deseada del ácido de la fórmula IIIa en el ácido de fórmula I (es decir, un compuesto de la fórmula I, en la que R1 es hidrógeno) mediante el uso de un catalizador de tipo Wilkinson a base de rodio aquiral para dar una mezcla de los estereoisómeros (2R)/(2S) con una proporción de solamente 85:15.

La hidrogenación catalítica homogénea que utiliza complejos de metal de transición son, sin embargo, extremadamente costosos en vista de los metales preciosos (por ejemplo, rodio o rutenio) y los ligandos orgánicos complejos, el metal elaborado y la recuperación de ligando, la baja frecuencia de cargas y tasas de sustitución de sustrato con respecto a catalizador, la susceptibilidad de la reacción a envenenamiento en trazas del catalizador y la necesidad de costosos equipos de reactores de alta presión, por ejemplo operando a una presión de hidrógeno de hasta 60 bar a gran escala.

[0007] También se describe la preparación de la artemisinina y sus precursores, tales como el ácido dihidroartemisinico, en la que la artemisinina puede reaccionar con hidracina y un catalizador, tal como el perclorato de 5-etil-3-metilaminoflavino, para dar los productos hidrogenados correspondientes (WO2009/088404).

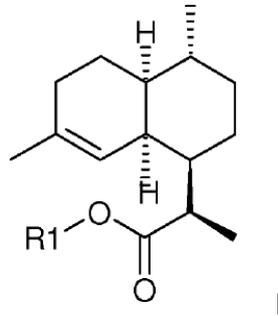
[0008] Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, a partir de materiales o compuestos disponibles en el mercado ya descritos en la literatura, preparándose ellos mismos fácilmente a partir de materiales disponibles en el mercado. Se pueden utilizar reactivos y disolventes simples y compatibles con el medio ambiente para proporcionar altos rendimientos globales y una buena pureza de los productos y que se pueda realizar a escala industrial.

[0009] El compuesto de la fórmula I puede obtenerse mediante la hidrogenación (reducción) de un compuesto de la fórmula III mediante el uso de diimina como agente de hidrogenación (reductor). El proceso da lugar a un alto rendimiento y una buena regioselectividad y diastereoselectividad.

5

[0010] También se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I

10



15

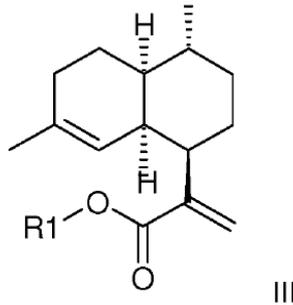
20

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III

25



30

35

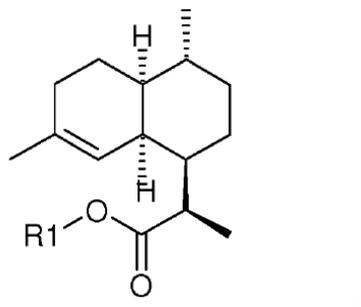
con diimina.

40

[0011] La presente invención es como se define en las reivindicaciones 1-10. En algunas realizaciones, R1 es hidrógeno.

[0012] También se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

45



50

55

en la que

R1 es alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono,

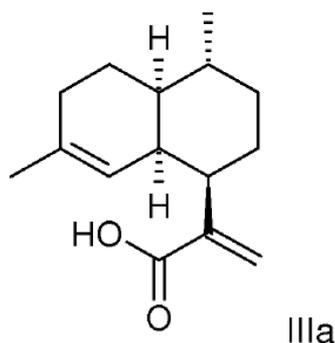
que comprende esterificar un compuesto de la fórmula IIIa

65

5

10

15

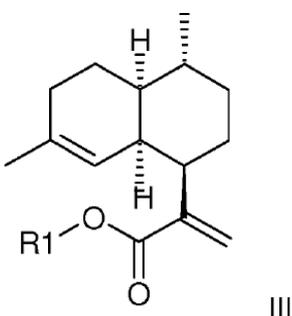


para producir un compuesto de la fórmula III

20

25

30



en la que R1 es alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, y posteriormente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con diimina.

35

[0013] La diimina es un reactante reactivo que también se llama diimida o diaceno y tiene la fórmula química $\text{NH}=\text{NH}$.

40

[0014] En algunas realizaciones, la diimina se genera *in situ*. Algunos procedimientos para la preparación de diimina implican (i) la oxidación de hidracina con un oxidante, tal como peróxido de hidrógeno u oxígeno, opcionalmente en presencia de un catalizador de Cu (I), (ii) la descarboxilación catalizada por ácido de azodicarboxilato, por ejemplo, la descarboxilación de azodicarboxilato disódico o dipotásico con ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido oxálico, (iii) tratamiento de hidroxilamina con un éster de ácido acético, por ejemplo, acetato de metilo o acetato de etilo, (iv) tratamiento de ácido hidroxilamina-O-sulfónico con una base, o (v) tratamiento del ácido hidroxilamina-O-sulfónico y de hidroxilamina con una base, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o metilato de sodio, etanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de potasio, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico o una amina, tal como trietilamina, tributilamina o N-metilalanina. Numerosos procedimientos para generar diimina están fácilmente disponibles y se resumen, por ejemplo, en D.J. Pasto, R.T. Taylor, *Organic Reactions*, 40, 91-155, 1991.

50

[0015] Opcionalmente, el compuesto de la fórmula I se puede aislar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización, que, en algunas realizaciones, pueden aumentar aún más la pureza diastereomérica del producto.

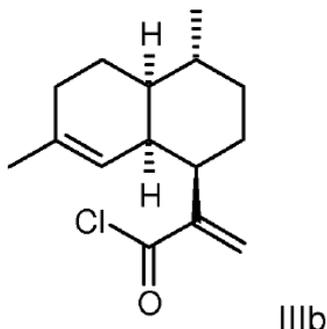
55

[0016] La esterificación del compuesto de la fórmula IIIa se puede realizar por un procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, tal como se describe por W. Greene et al.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience tercera ed., Capítulo 5 (1999). Por ejemplo, las reacciones de esterificación pueden llevarse a cabo mediante los siguientes procedimientos:

60

- (i) haciendo reaccionar el compuesto IIIa con un compuesto R1-X, en el que X es F, Cl, Br, o I, y en algunas realizaciones, X es Cl o Br; o
- (ii) haciendo reaccionar el compuesto IIIa con un diazoalcano (por ejemplo, con diazometano para proporcionar el éster metílico); o
- (iii) mediante la preparación de un cloruro de ácido de la fórmula IIIb a partir del compuesto IIIa

65



mediante procedimientos conocidos en la técnica, y posteriormente hacer reaccionar el cloruro de ácido con un alcohol de fórmula R1-OH; o

(iv) mediante condensación de un compuesto de la fórmula IIIa con el alcohol respectivo de fórmula R1-OH en presencia de carbonildiimidazol, una carbodiimida o un cloroformiato.

[0017] Se ha descubierto que el ácido artemisinico IIIa o sus derivados de éster de la fórmula general III se pueden hidrogenar (reducir) en condiciones suaves y con un alto rendimiento con una excelente regioselectividad y diastereoselectividad, sin metales preciosos y ligandos caros mediante el uso de diimina preparada *in situ*.

[0018] Están disponibles cantidades suficientes de ácido artemisinico IIIa de varias fuentes, por ejemplo, de la extracción de plantas de *Artemisia annua* (R.J. Roth et al, *Planta Med.*; 53, 501 (1987)), o del proceso de fermentación de la levadura, tal como se describe por J.D. Keasling et al. (*Nature*, 440, 940 (2006)). Los compuestos de la fórmula III, en la que R1 es alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, se pueden preparar por esterificación de ácido artemisinico IIIa mediante procedimientos generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, X. Xu et al., *Tetrahedron* 42, 819 (1986), describe la síntesis de éster metílico del ácido artemisinico (un compuesto de la fórmula III en la que R1 es metilo) mediante la reacción de ácido artemisinico con CH₂N₂, por ejemplo, en éter a 0°C. Zhou et al. (*Huaxue Xuebao* 43 (9), 845-851, 1985) describe la síntesis del éster terc-butílico del ácido artemisinico mediante la generación de un anhídrido mixto de ácido artemisinico con cloruro de pivaloilo y el tratamiento del producto con terc-butanolato de sodio. Se proporcionan ejemplos adicionales de procedimientos para la transformación de ácidos en ésteres, por ejemplo en W. Greene et al.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience tercera ed., Capítulo 5 (1999).

[0019] El compuesto de la fórmula I se puede oxidar a artemisinina de la fórmula II mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe por X. Xu et al. (*Tetrahedron*; 42, 819 (1986)), R.J. Roth et al. (US 4.992.561) y K. Reiling et al. (WO 2006/128126), es decir, mediante la oxigenación de un compuesto de la fórmula I con peróxido de hidrógeno y dihidrato de molibdato de sodio, seguido por una segunda oxidación con oxígeno en presencia de trifluorometanosulfonato de cobre (II) para producir la artemisinina de la fórmula II.

[0020] En el compuesto de la fórmula I, en la que R1 es alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, el compuesto éster puede ser previamente escindido a un compuesto de la fórmula I, en la que R1 es H, mediante procedimientos conocidos en la técnica, tal como se describe por W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience tercera ed., por ejemplo, mediante reacción de dicho compuesto con una base.

[0021] También se proporciona un proceso para la preparación de artemisinina de la fórmula II en la que un compuesto de la fórmula IIIa se hace reaccionar con diimina para producir un compuesto de la fórmula Ia, y, posteriormente, el compuesto Ia es oxidado a la artemisinina de la fórmula II, tal como se describió anteriormente.

[0022] Las siguientes realizaciones de la presente invención comprenden procedimientos para la generación de diimina *in situ* que se encontraron que eran útiles para el proceso de hidrogenación (reducción) descrito en este documento. Se proporcionan a modo de ilustración y no a modo de limitación, ya que los expertos en la técnica reconocerán fácilmente que otros procedimientos experimentales son igualmente aplicables para generar diimina *in situ* y darán resultados similares, siendo las condiciones de reacción detalladas dependiente del procedimiento elegido para llevar a cabo la generación de diimina.

[0023] Los intervalos se entiende que incluyen todos los puntos del medio e incluyendo los puntos finales especificados. Por ejemplo, un intervalo de temperatura de aproximadamente 15°C a 25°C incluye todos y cada una de las temperaturas de entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 25°C. Del mismo modo, un intervalo de tiempo de 1 a 3 horas incluye todos y cada uno de los puntos de tiempo entre 1 y 3 horas.

[0024] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula III se disuelve en agua. En algunas realizaciones, cuando R1 en el compuesto de la fórmula III es hidrógeno, el compuesto de fórmula III es ácido artemisinico, el compuesto de fórmula IIIa. Opcionalmente, se puede añadir un codisolvente orgánico elegido entre un disolvente miscible con agua, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dioxano, tetrahidrofurano y dimetilformamida. En algunas realizaciones, se añade un alcohol de bajo punto de ebullición, tal como metanol, etanol o isopropanol. En algunas realizaciones, se añade metanol o etanol. En algunas realizaciones, se puede añadir una base para ajustar el valor de pH entre 4 y 14, tal como entre 8 y 10. Ejemplos de la base son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, otros hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, metilato de sodio, etanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de potasio, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico o una amina, tal como trietilamina, tributilamina o N-metilnilina. Como ejemplo de los procedimientos disponibles para la formación de diimina, se añaden hidroxilamina y ácido hidroxilamina-O-sulfónico (H_2N-OSO_3H , HOSA) al medio de reacción mientras se mantiene el pH constante en un intervalo entre 6 y 14, mediante la adición de al menos una de las bases mencionadas anteriormente. En algunas realizaciones, el pH se mantiene constante en un intervalo de entre 8 y 10. En algunas realizaciones, se utiliza al menos un equivalente o un exceso, por ejemplo, de 1,0 a 7,0 equivalentes de cada uno de hidroxilamina y HOSA para realizar el proceso. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción varía de $-60^{\circ}C$ a $120^{\circ}C$. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción varía de $-20^{\circ}C$ a $60^{\circ}C$. Los tiempos de reacción son variables y dependen de la escala de reacción, la base, el disolvente y la temperatura seleccionada para este proceso. Los tiempos de reacción pueden variar de 0,5 horas a 24 horas cuando la temperatura de reacción varía de $60^{\circ}C$ a $-20^{\circ}C$. La conversión de la reacción puede controlarse mediante el control de la reacción, por ejemplo usando técnicas de cromatografía líquida de alta presión de fase inversa (RP-HPLC), antes de someter la mezcla al procedimiento de tratamiento final. Después del consumo completo del sustrato, el compuesto de la fórmula I obtenido mediante el proceso puede aislarse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Estos procedimientos pueden incluir un tratamiento final acuoso de la mezcla de reacción o una cromatografía de la mezcla de reacción. Un ejemplo de un procedimiento de tratamiento final conveniente implica la acidificación de la mezcla de reacción, por ejemplo con ácido clorhídrico, y después la extracción del producto deseado de la fórmula I, por ejemplo, mediante una extracción estándar con un disolvente inmiscible en agua, tal como 2-metil-tetrahidrofurano, diclorometano, metil-terc-butil éter (MTBE), tolueno, acetato de etilo, heptano, ciclohexano, metil-isobutilcetona, benceno o acetato de isobutilo. En algunas realizaciones, el disolvente inmiscible en agua es diclorometano o MTBE. Los procedimientos de tratamiento final acuoso estándar permiten el aislamiento del compuesto de fórmula I. Alternativamente, el producto deseado puede obtenerse mediante una purificación cromatográfica o mediante cristalización. La proporción diastereomérica de los productos en bruto de fórmulas I:IV que se puede alcanzar por este procedimiento sin cristalización es típicamente mejor que 90%:10% y puede aproximarse a una proporción de 99%:1%. Además, la pureza diastereomérica del producto puede mejorarse hasta el 100% mediante cristalización.

[0025] En algunas realizaciones, se añade HOSA en porciones o de forma continua al medio de reacción que contiene un compuesto de la fórmula III y una base en un disolvente, tal como se describe a continuación. En algunas realizaciones, el medio de reacción contiene ácido artemisinico IIIa. Se usan al menos un equivalente o un exceso, por ejemplo 1,0 a 7,0 equivalentes de HOSA para realizar el proceso. Una base para llevar a cabo la reacción puede ser, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, otros hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, metilato de sodio, etanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de potasio, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico o una amina, tal como trietilamina, tributilamina o N-metilnilina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, opcionalmente con la adición de un disolvente miscible con agua, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, dioxano, tetrahidrofurano o dimetilformamida. En algunas realizaciones, se añade un alcohol de bajo punto de ebullición, tal como metanol, etanol o isopropanol. En algunas realizaciones, se añade metanol o etanol. La temperatura de reacción varía de $10^{\circ}C$ y $120^{\circ}C$, dependiendo de la temperatura de ebullición del disolvente. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción varía entre $20^{\circ}C$ y la temperatura de ebullición del disolvente, tal como metanol o etanol acuosos, respectivamente. El tiempo de reacción puede variar entre 1 hora y 24 horas cuando la temperatura de reacción varía de $65^{\circ}C$ en metanol a $30^{\circ}C$ en el mismo disolvente. La conversión de la reacción puede controlarse mediante el control de la reacción antes de someter la mezcla al procedimiento de tratamiento final. Después del consumo completo del sustrato, tal como se determina mediante, por ejemplo, técnicas de cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (RP-HPLC), el producto de la fórmula I obtenido mediante el proceso puede aislarse mediante procedimientos indicados anteriormente. La proporción diastereomérica de los productos en bruto de fórmulas I:IV que se puede alcanzar por este procedimiento es típicamente mejor que 90%:10% para el diastereómero deseado y puede aproximarse hasta una proporción de 99%:1% o más.

[0026] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula III se disuelve en agua, opcionalmente con la adición de cantidades variables de un disolvente alcohólico miscible con agua, tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol. En algunas realizaciones, cuando R1 en el compuesto de la fórmula III es hidrógeno, el compuesto de la fórmula III es ácido artemisinico, por ejemplo, el compuesto de fórmula IIIa. En algunas realizaciones, se añaden de forma simultánea una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, por ejemplo una solución al 10% a 70% en agua, y una solución acuosa de hidrato de hidracina, por ejemplo una solución al 64% en agua, mientras se mantiene la temperatura de reacción en un intervalo entre $-40^{\circ}C$ y $80^{\circ}C$. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es entre $-20^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$. En algunas realizaciones, se utiliza al menos un equivalente o un exceso, por ejemplo 1,0 a 7,0 equivalentes, de cada hidrato de hidracina y peróxido de hidrógeno para realizar el proceso.

[0027] La conversión de la reacción se controla mediante el control de la reacción, por ejemplo mediante el uso de técnicas de cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (RP-HPLC) antes de someter la mezcla a un procedimiento de tratamiento final. La proporción diastereomérica de los productos en bruto de fórmulas I:IV que se puede alcanzar por este procedimiento es típicamente mejor que 90%:10% para el diastereoisómero deseado y puede aproximarse hasta una proporción de 99%:1% o más, dependiendo de las condiciones de reacción.

[0028] Las velocidades de reacción dependen de la temperatura de reacción, los disolventes y las condiciones de mezclado aplicadas a los componentes reactivos en el medio de reacción. Las técnicas de micromezclado pueden ser útiles para lograr tasas de conversión ventajosas de sustratos. Después de la conversión completa del sustrato respectivo, la mezcla de reacción se diluye con agua y con un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo MTBE, ciclohexano, metil-ciclohexano, tolueno o cualquier otro disolvente orgánico inmiscible en agua que no forma peróxidos con el peróxido de hidrógeno en exceso potencialmente restante. Si está presente algún exceso de peróxido de hidrógeno en la fase orgánica, puede destruirse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, con catalasa o por lavado con una solución acuosa de sulfato de hierro. El producto se aísla a continuación de la solución orgánica por cromatografía o directamente por cristalización a partir de disolventes o mezclas de disolventes, tales como MTBE, heptano, tolueno, éter diisopropílico, acetato de etilo, metanol, etanol, propanol y agua.

[0029] En algunas realizaciones, se añade un compuesto de la fórmula III a una suspensión de la sal disódica o dipotásica del ácido azodicarboxílico en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, dioxano, isopropanol, terc-butanol, metanol, etanol, etilenglicol-monometil éter o etilenglicol-dimetil éter. En algunas realizaciones, cuando R1 en el compuesto de la fórmula III es hidrógeno, el compuesto de fórmula III es ácido artemisinínico, por ejemplo, el compuesto de fórmula IIIa. En algunas realizaciones, el disolvente es etanol, metanol o isopropanol. En algunas realizaciones, la diimina se produce *in situ* en la mezcla de reacción por la descomposición de la sal de sodio o de potasio del ácido azodicarboxílico con un ácido débil, tal como ácido cítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido oxálico o ácido fórmico, a una temperatura de reacción de aproximadamente -10°C a 100°C, dependiendo del disolvente utilizado. Los tiempos de reacción son variables desde varios minutos a varias horas, dependiendo de la escala de reacción y la temperatura de reacción. En algunas realizaciones, se utiliza al menos un equivalente o un exceso, por ejemplo, de 1,0 a 7,0 equivalentes, de la sal de sodio o de potasio del ácido azodicarboxílico para realizar el proceso. El control de la reacción y los procedimientos de tratamiento final son los mismos que se describe anteriormente.

[0030] En algunas realizaciones, el ácido artemisinínico IIIa se disuelve en dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), o N,N-dimetilacetamida (DMA) y se hace reaccionar con una solución que contiene hidroxilamina y acetato de etilo o acetato de metilo en DMF, NMP o DMA. En algunas realizaciones, el ácido artemisinínico IIIa se disuelve en DMF y se hace reaccionar con una solución que contiene hidroxilamina y acetato de etilo o acetato de metilo en DMF. En algunas realizaciones, la reacción se mantiene en un intervalo entre 20°C y 120°C. En algunas realizaciones, la reacción se mantiene en un intervalo entre 50°C y 100°C. En algunas realizaciones, se utiliza al menos un equivalente o un exceso, por ejemplo, de 1,0 a 20 equivalentes, de cada uno de hidroxilamina y el éster de etilo para realizar el proceso. La conversión de la reacción se controla mediante el control de la reacción, por ejemplo mediante el uso de técnicas de cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (RP-HPLC), antes de someter la mezcla al procedimiento de tratamiento final. La proporción diastereomérica de los productos en bruto de fórmulas Ia:IVa (es decir, los compuestos de fórmula I y IV, respectivamente, en los que R1 es hidrógeno) que se puede alcanzar por este procedimiento es típicamente mejor que 90%:10%. Las velocidades de reacción dependen de la temperatura de reacción, los disolventes y las condiciones de mezclado aplicadas a los componentes reactivos en el medio de reacción. En algunas realizaciones, después de la conversión completa, la mezcla de reacción se acidifica, por ejemplo, con ácido clorhídrico diluido y el producto se extrae con un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo MTBE, ciclohexano, metil-ciclohexano, o tolueno. El producto a continuación se aísla convencionalmente de la solución orgánica por cromatografía o cristalización.

Abreviaturas:

[0031]

DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
g	gramo
h	hora
HOSA	ácido hidroxilamina-O-sulfónico
KOH	hidróxido de potasio
MHz	Megahertz
MTBE	metil-terc-butil éter
MeOH	metanol
Pf	punto de fusión
NaOH	hidróxido de sodio
RMN	resonancia magnética nuclear

ppm partes por millón
 RP-HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
 TMS tetrametilsilano

5 Ejemplos

[0032] Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración solamente y no a modo de limitación. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros que podrían cambiarse o modificarse para producir resultados similares.

[0033] Las asignaciones de RMN son sólo para ilustración basadas en el análisis de los espectros unidimensionales de ¹³C RMN y ¹H-RMN, tal como se realiza por los expertos en la técnica. Un análisis más detallado de los espectros puede conducir a reasignaciones menores de algunos picos de RMN, lo que no cambia la asignación general. Todos los espectros de ¹H-RMN se registran en un instrumento de 500 MHz, los desplazamientos son en relación con TMS en [ppm], y el disolvente es DMSO-d₆.

[0034] Además de los análisis de RMN, se utilizó un procedimiento de análisis HPLC/MS para determinar la proporción diastereomérica de los compuestos de fórmulas I y IV:

Condiciones experimentales del análisis por HPLC:

[0035]

Columna Atlantis T3 longitud 150 mm * 4,6 mm; porosidad: 3 μm

Eluyente A agua con 0,04% v/v de ácido fórmico

Eluyente B acetonitrilo con 0,05% v/v de ácido fórmico

inyección 10 μl

Detección 205 nm

Temperatura 35°C

Gradiente

[0036]

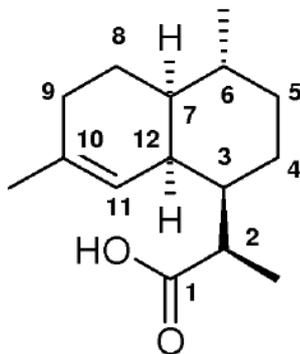
Tiempo (min)	% A	% B	Velocidad de flujo (ml/min)
0	50	50	1,5
2	50	50	1,5
21	5	95	1,5
25	5	95	1,5
Tiempo posterior 5 min			

Ejemplo 1: Síntesis de ácido dihidroartemisínico mediante la generación de diimina a partir de HOSA y metilato de sodio a 65°C en metanol

[0037] Se disolvieron 0,248 g (0,001 mol) de ácido artemisínico IIIa en 10 ml de MeOH. A continuación, se añadieron 0,432 g (0,008 mol) de metilato de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (65°C) y se añadieron en porciones 0,628 g (0,005 mol) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional a la misma temperatura hasta que el análisis por RP-HPLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2. El producto se extrajo con MTBE, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para dar 0,22 g (93%) del compuesto del título que cristalizó en reposo. La proporción diastereomérica en el producto no purificado tal como se determina por análisis de ¹H-RMN y HPLC/MS fue de >96:4 a favor del estereoisómero deseado la.

(2R)-estereoisómero la:

[0038]



[0039] Pf 137-138°C (lit.: 136-137°C, T.E. Wallaart et al., J. Nat. Prod. 1999, 62, 430-433). RMN ¹H (DMSO-d₆):

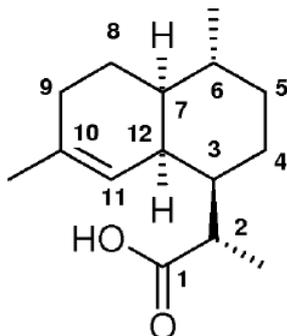
12,0 (s, 1H, OH), 5,14 (s, 1H, H-11), 2,52 (m, 1H, H-2), 2,54 (m, 1H, H-12), 1,95 y 1,84 (m, 2H, H-9), 1,98 y 1,59 (m, 2H, H-8), 1,66 (m, 1H, H-3), 1,46, 1,16 (m, 2H, H-4), 1,65 (s, 3H, 10-Me), 1,63 y 1,00 (m, 2H, H-5), 1,46 (m, 1 H, H-6), 1,28 (m, 1 H, H-7), 1,22 (d, 2H, 2-Me), 0,89 (d, 3H, 6-Me).

¹³C RMN (DMSO-d₆):

184,01 (C-1), 42,24 (C-2), 15,05 (2-Me), 43,55 (C-3), 27,40 (C-4), 35,22 (C-5), 27,65 (C-6), 19,68 (6-Me), 41,71 (C-7), 25,76 (C-8), 26,60 (C-9), 136,00 (C-10), 23,81 (10-Me), 119,29 (C-11), 36,33 (C-12).

(2S)-estereoisómero IVa:

[0040]



[0041] RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,0 (s, 1 H, OH), 5,33 (s, 1 H, H-11)

45 Ejemplo 2: Síntesis de ácido dihidroartemisínico la mediante la generación de diimina a partir de hidroxilamina y HOSA en metanol a 40-50°C

[0042] Se añadieron de forma continua 5,3 g (0,08 mol) de hidroxilamina (50% en agua) y 15,1 g (0,12 mol) de HOSA (disuelto en 25 ml de agua) a una solución de 4,69 g (0,02 mol) de ácido artemisínico IIIa en 10 ml de MeOH, manteniendo el valor de pH constante a pH 9 con una solución acuosa de NaOH 5N. El intervalo de temperatura fue entre 40°C y 50°C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional hasta que no era detectable el cambio de pH. El consumo completo del ácido artemisínico la se confirmó con el análisis por RP-HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2. El producto se extrajo con MTBE, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para dar 4,8 g (100%) del compuesto del título que cristalizó en reposo. La proporción diastereomérica en el producto no purificado determinado por análisis ¹H-RMN y LC/MS fue de 96:4 a favor del compuesto del título.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido dihidroartemisínico la mediante la generación de diimina a partir de hidroxilamina y HOSA/NaOH en metanol a -5°C a 0°C

[0043] Se disolvieron 2,34 g (0,01 mol) de ácido artemisínico IIIa en 20 ml de MeOH. A continuación se añadieron de forma continua 1,98 g (0,03 mol) de hidroxilamina (50% en agua) y 5,65 g (0,045 mol) de HOSA (disuelto en 10 ml de agua), mientras se mantuvo un pH de 9 con una solución acuosa de NaOH al 32%. La temperatura se ajustó a entre -5°C y 0°C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional hasta que no era detectable el cambio de pH. El consumo completo del ácido artemisínico se confirmó con el análisis por RP-HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2. El

producto se extrajo con MTBE, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para dar 2,25 g (95%) del compuesto del título que cristalizó en reposo. La proporción diastereomérica en el producto no purificado, tal como se determina por análisis ¹H-RMN y LC/MS fue de 98:2 a favor del estereoisómero deseado la.

5 Ejemplo 4: Síntesis de ácido dihidroartemisínico la mediante generación de diimina a partir de hidroxilamina y acetato de etilo

10 **[0044]** Se suspendieron 6,95 g (0,1 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en 10 ml de DMF y se añadieron 6,60 g de KOH en polvo. Después de 10 min a 30°C, se filtró la suspensión y se recogió el filtrado que contenía hidroxilamina. Tras enfriar con un baño de hielo, se añadieron 3,19 g (0,044 mol) de acetato de etilo a la solución de hidroxilamina. A continuación, esta solución se añadió gota a gota a una solución de 0,47 g (0,002 mol) de ácido artemisínico IIIa disuelto en 10 ml de DMF a 90°C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional hasta el consumo completo del ácido artemisínico confirmado mediante análisis por RP-HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2. El producto se extrajo con MTBE, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para dar 0,36 g (76%) del producto en bruto que cristalizó después de la cromatografía en columna (gel de sílice, 1:2 acetato de etilo:heptano como eluyente) para dar 0,26 g (55%) del compuesto del título purificado. La proporción diastereomérica en el producto de reacción en bruto sin purificar, tal como se determina por análisis ¹H-RMN y LC/MS fue de 95:5 a favor del estereoisómero deseado la.

20 Ejemplo 5: Síntesis de ácido dihidroartemisínico la mediante la generación de diimina a partir de hidroxilamina y HOSA/KOH

25 **[0045]** Se disolvieron 0,248 g (0,001 mol) de ácido artemisínico IIIa en 5 ml de MeOH. A continuación, se añadieron 2,24 g (0,02 mol) de KOH (50% en agua). La mezcla de reacción se calentó hasta 40°C y se añadieron simultáneamente en porciones 0,264 g (0,004 mol) de hidroxilamina y 0,754 g (0,006 mol) de ácido HOSA. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a la misma temperatura hasta que el análisis por RP-HPLC confirmó el consumo completo del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2. La proporción diastereomérica en el producto de reacción en bruto sin purificar, tal como se determina por análisis ¹H-RMN y LC/MS fue de 95:5 a favor del estereoisómero deseado.

35 Ejemplo 6: Síntesis de ácido dihidroartemisínico la mediante la generación de diimina a partir de hidracina y peróxido de hidrógeno

40 **[0046]** A una solución enfriada con hielo de 0,248 g (0,001 mol) de ácido artemisínico IIIa en 2 ml de EtOH absoluto y 0,821 g (0,0105 mol) de hidrato de hidracina (64% en agua) se le añadieron 0,641 ml (0,0063 mol) de una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% durante 1 h. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales hasta que el análisis por RP-HPLC confirmó el consumo completo del material de partida. A continuación, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2, el producto se extrajo con MTBE, se lavó una vez con una solución de FeSO₄ y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para dar 0,222 g (93%) del compuesto del título cristalino. La proporción diastereomérica en el producto no purificado, tal como se determina por análisis ¹H-RMN y LC/MS fue de 95:5 a favor del estereoisómero deseado la.

45 Ejemplo 7: Síntesis a gran escala de ácido dihidroartemisínico la mediante la generación de diimina a partir de hidroxilamina y HOSA

50 **[0047]** Se disolvieron 11,72 g (0,05 mol) de ácido artemisínico IIIa en 25 ml de MeOH caliente (aproximadamente 50°C). El pH se ajustó a 9 con una solución al 32% de NaOH en agua. Se añadieron de forma simultánea 13,2 g (0,2 mol) de hidroxilamina (solución al 50% en agua) y 25,1 g (0,2 mol) de HOSA (disuelto en 30 ml de agua), mientras se mantenía un pH de 9 con la solución al 32% de NaOH en agua. El intervalo de temperatura interna se mantuvo entre -5°C y 5°C mediante enfriamiento. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional hasta que el pH se mantuvo constante. El consumo completo del ácido artemisínico IIIa fue confirmado por el análisis por RP-HPLC. Se consumió un volumen total de aproximadamente 30 ml de NaOH (~ 6,5 equiv). A continuación, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2. El producto se extrajo con 100 ml de MTBE, se lavó una vez con 25 ml de agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para dar 11,1 g (93%) del compuesto del título cristalino. El análisis de RMN reveló MTBE como impureza. La proporción diastereomérica evaluada por análisis ¹H-RMN fue de > 97:3 a favor del compuesto del título deseado. Este material se purificó adicionalmente de la siguiente manera: se disolvieron 11 g del producto en bruto en 12 ml de etanol a reflujo y se añadieron 6 ml de agua en el calor. El enfriamiento lento generó cristales que se separaron por filtración después de agitar 30 min en un baño enfriado con hielo. La torta del filtro se lavó una vez con 20 ml de etanol/agua (1/1) enfriado en hielo, seguido de 30 ml de agua. El secado generó 9,0 g (76%) del producto deseado la, mientras que el diastereómero no deseado estaba por debajo del límite de detección por los procedimientos de RMN y HPLC aplicados.

65

Ejemplo 8: Síntesis de ácido dihidroartemisinico la mediante la generación de diimina a partir de azodicarboxilato dipotásico

5 [0048] A una solución agitada de 4,22 g (0,035 mol) de KOH (40% en agua) a 5°C se añadieron 0,500 g (0,0043 mol) de azodicarbamida en pequeñas porciones. Después de agitar durante una hora adicional, el sólido amarillo brillante que precipitó, se separó por filtración y se lavó varias veces con metanol frío para dar 0,683 g (80%) del azodicarboxilato dipotásico. Esta sal y 0,234 g (0,001 mol) de ácido artemisinico IIIa se suspendieron en 5 ml de metanol absoluto. Tras agitación y enfriamiento con un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución de 0,36 g (0,006 mol) de ácido acético en 1 mL de metanol absoluto en 30 min. Después de agitar durante 4 horas a 10 temperatura ambiente, se añadieron agua y MTBE, la fase orgánica se lavó una vez con 10 ml de HCl acuoso 1 M y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente dio 0,23 (97%) del compuesto del título cristalino. La proporción diastereomérica en el producto no purificado, tal como se determina por análisis ¹H-RMN y LC/MS fue de 97:3 a favor del estereoisómero deseado la.

15 Ejemplo 9: Síntesis del éster metílico del ácido dihidroartemisinico (compuesto I, en el que R1 = metilo) mediante la generación de diimina a partir de hidracina y peróxido de hidrógeno

[0049] A una solución enfriada con hielo de 0,248 g (0,001 mol) de éster metílico del ácido artemisinico (compuesto III, en el que R1 = metilo), preparado mediante un procedimiento de la literatura (X. Xu et al., Tetrahedron 42, 819 20 1986), en 2 ml de etanol absoluto y 0,821 g (0,0105 mol) de hidrato de hidracina (solución al 64% en agua), se añadieron 0,641 ml (0,0063 mol) de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% durante 1 h. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales hasta que el análisis por RP-HPLC mostró el consumo completo del compuesto de partida. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2, el producto se extrajo con MTBE, se lavó una 25 vez con una solución de FeSO₄ y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 0,222 g (93%) del compuesto del título. La proporción diastereomérica, tal como se determina por análisis ¹H-RMN y LC/MS fue de 97:3 a favor del compuesto deseado. RMN ¹H (DMSO-d₆): 5,15 (s, 1 H, H-11), 3,60 (s, 3H, OMe), 1,62 (s, 3H, 10-Me), 1,05 (d, 2H, 2 Me), 0,84 (d, 3H, 6-Me); las señales correspondientes para el isómero menor aparecen en 5,25 (s, 1 H, H-11), 3,59 (s, 3H, OMe).

30 Ejemplo 10: Síntesis de éster terc-butílico del ácido dihidroartemisinico (compuesto I, en el que R1 = terc-butilo) mediante generación de diimina con hidracina y peróxido de hidrógeno.

[0050] A una solución enfriada con hielo de 0,290 g (0,001 mol) de éster terc-butílico del ácido artemisinico (compuesto III, en el que R1 = terc-butilo), preparado mediante un procedimiento de la literatura (W. Zhou et al., Huaxue Xuebao 43 (9), 845-851, 1985), en 2 ml de etanol absoluto y 0,821 g (0,0105 mol) de hidrato de hidracina (solución 64% en agua), se añadieron 0,641 ml (0,0063 mol) de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% durante 1 h. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales hasta que el análisis por RP-HPLC mostró el consumo completo del compuesto de partida. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 2, el producto se extrajo con MTBE, se lavó una vez con una solución de FeSO₄ y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 0,290 g (98%) del compuesto del título . 35 RMN ¹H (DMSO-d₆): 5,14 (s, 1 H, H-11), 1,58 (s, 3H, 10-Me), 1,44 (s, 9H, t-Bu), 1,02 (d, 2H , 2-Me), 0,88 (d, 3H, 6-Me). 40 45

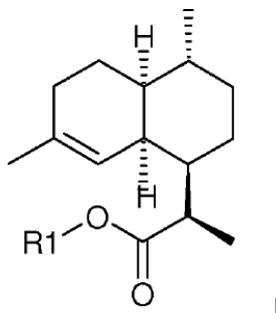
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I

5

10

15



en la que

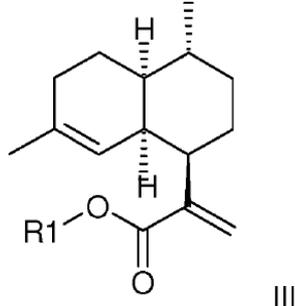
20

R1 es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III

25

30



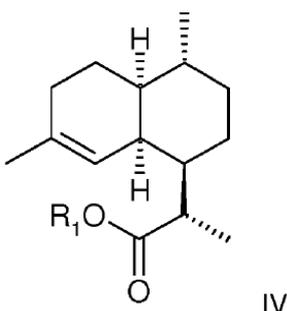
35

con diimina, en el que la diimina se genera a partir de hidroxilamina y ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de una base, a partir de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de una base, a partir de hidroxilamina y un éster de ácido acético, a partir de hidracina y peróxido de hidrógeno, o a partir de la descarboxilación catalizada por ácido de azodicarboxilato,

40

caracterizado por que la proporción diastereomérica de los productos en bruto del diastereómero I con respecto al diastereómero IV

45



50

es mejor que del 90% al 10%.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la proporción diastereomérica es de hasta el 99%:1%.

55

3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en el que la pureza diastereomérica aumenta hasta el 100% mediante cristalización.

4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la diimina se prepara *in situ*.

60

5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la diimina se genera a partir de hidroxilamina y ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de una base.

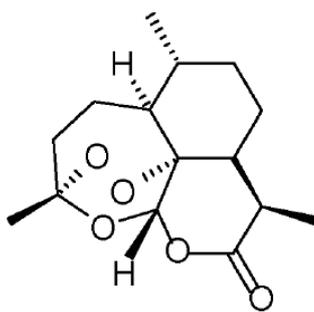
6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la diimina se genera a partir de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de una base.

7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la diimina se genera a partir de hidroxilamina y un éster de ácido acético.

5 8. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la diimina se genera a partir de hidracina y peróxido de hidrógeno.

9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la diimina se genera a partir de la

10 10. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además oxidar el compuesto de la formula I a artemisina II



II

15

20

25

30