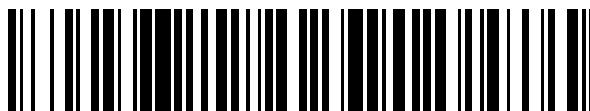


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 301**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2014** **PCT/EP2014/050654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014** **WO14111398**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2014** **E 14700640 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019** **EP 2945949**

54 Título: **Método para preparar un compuesto de piripiropeno**

30 Prioridad:

16.01.2013 EP 13151492

16.01.2013 US 201361753023 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2020

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)

Carl-Bosch-Strasse 38

67056 Ludwigshafen am Rhein , DE

72 Inventor/es:

BONNEKESSEL, MELANIE;

REICHERT, WOLFGANG;

HOOCK, RALF;

KAEDING, THOMAS;

KORADIN, CHRISTOPHER;

PLETSCH, ANDREAS;

EHRESMANN, MANFRED y

SCHRÖDER, HARTWIG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

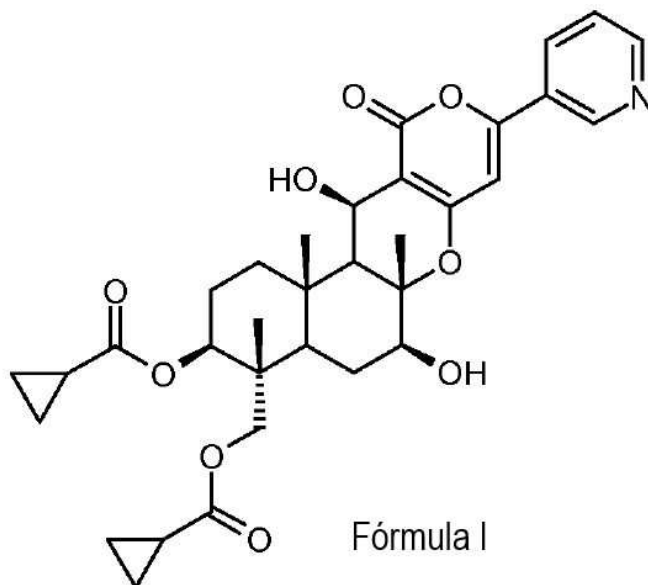
ES 2 742 301 T3

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

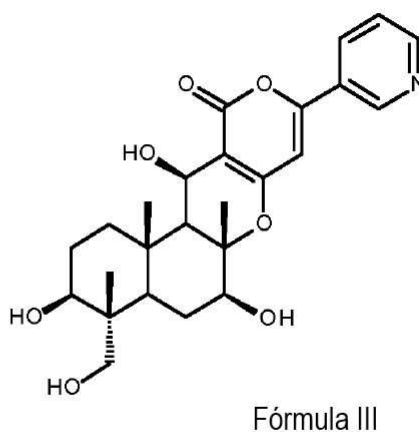
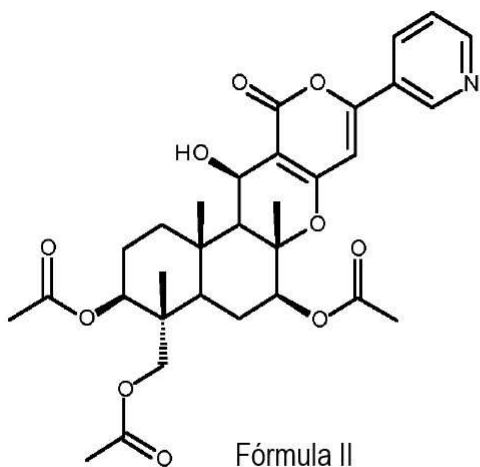
Método para preparar un compuesto de piripiropeno

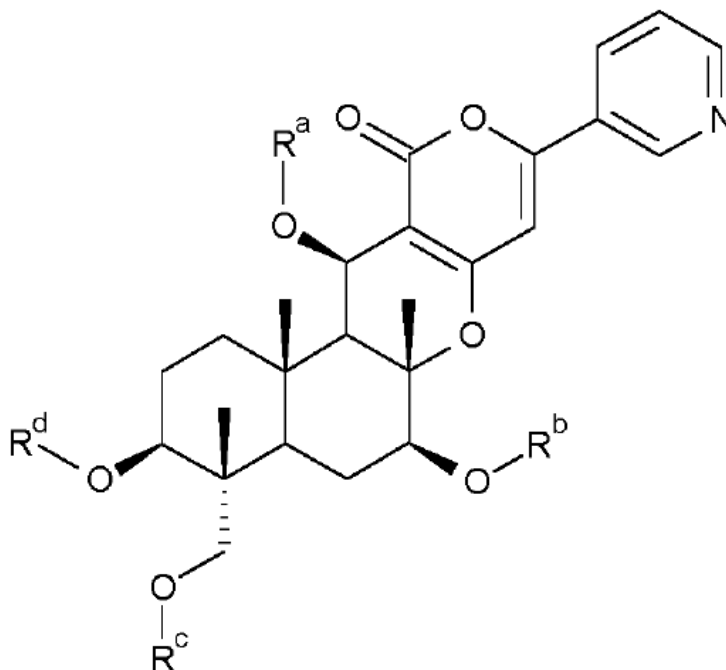
La presente invención se refiere a un método para preparar el compuesto de piripiropeno de fórmula I.



- 5 El compuesto de piripiropeno de fórmula I, también denominado 1,11-di-O-ciclopropanocarbonil-1,7,11-triedeacetilpiripiropeno A, es un nuevo compuesto pesticida que tiene actividades insecticidas prometedoras (véanse por ejemplo los documentos EP 1889540, EP 2119361 y EP 2223599).

- 10 La síntesis del compuesto de piripiropeno de fórmula I, tal como se describe en el documento EP 1889540, incluye la hidrólisis de un compuesto de 1,7,11-tri-O-aceto de fórmula II para obtener el compuesto de 1,7,11-tridesaceto de fórmula III, seguido por reacción del compuesto de fórmula III con ácido ciclopropanocarbónico para proporcionar el compuesto de 1,7,11-tri-O-ciclopropilcarbonilo de fórmula IVa (= compuesto de fórmula IV, en la que $R^a = H$, $R^b = R^c = R^d =$ ciclopropilcarbonilo), que se somete posteriormente a una hidrólisis parcial para proporcionar el compuesto de fórmula I junto con otros subproductos.





Fórmula IV

El documento EP 2186815 da a conocer un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, que comprende hidrolizar el resto acetilo en la posición 7 del compuesto de fórmula II con una base, proteger el grupo hidroxilo así formado en la posición 7, luego hidrolizar los grupos acetilo en las posiciones 1 y 11, acilar las posiciones 1 y 11 con cloruro de ciclopropanocarbonilo y luego eliminar el grupo protector. Debido al gran número de etapas de reacción, el procedimiento es tedioso y la desacetilación en la posición 7 tiene que realizarse cuidadosamente para lograr la selectividad requerida.

El documento EP 2426124 da a conocer un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, que comprende la acilación directa del compuesto de fórmula III en la posición 1 y la posición 11. Aunque los cuatro grupos hidroxilo en el compuesto de fórmula III muestran actividad significativamente diferente, la acilación no es muy selectiva con respecto al compuesto de fórmula I y pueden producirse tanto acilación incompleta, acilación de los grupos OH incorrectos como reacciones secundarias tales como eliminación de agua. Además, el compuesto de partida de fórmula III puede contener también impurezas que pueden reaccionar en la reacción de acilación. Por tanto, el producto sin procesar obtenido contiene cantidades significativas de subproductos de los cuales tiene que separarse el compuesto de fórmula I. Por tanto, es necesario purificar el producto de acilación obtenido mediante cromatografía o cristalización dando como resultado una pérdida considerable de producto y los rendimientos obtenidos son bajos, es decir por debajo del 45%. Además, las purezas obtenidas son solo moderadas y se requiere cristalización adicional dando como resultado una pérdida adicional de productos valiosos.

El documento WO 2011/108155 da a conocer un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I acilando selectivamente el hidroxilo en las posiciones 1 y 11 de compuestos de fórmula III usando un agente acilante.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I, que proporcione el compuesto de fórmula I con buenos rendimientos y también alta pureza. Además, el procedimiento debe permitir la reducción del tiempo de reacción time y debe ser factible a escala industrial.

Se encontró sorprendentemente que estos y otros objetivos se solucionan mediante el procedimiento descrito a continuación en el presente documento. En particular, se encontró que las aguas madre de una cristalización del producto sin procesar obtenido a partir de la reacción de acilación del compuesto de fórmula III con cloruro de ciclopropanocarbonilo contiene cantidades significativas de compuestos de piriropeno, que pueden saponificarse para dar el compuesto de fórmula III. Por tanto, la fracción de compuestos de piriropeno contenidos en las aguas madre pueden usarse como material de partida adicional además del compuesto de fórmula II para la producción del compuesto de fórmula I reciclando esta fracción de compuestos de piriropeno a la saponificación del compuesto de fórmula II y usando la mezcla así obtenida en la reacción de acilación posterior con cloruro de ciclopropanocarbonilo. Sorprendentemente, la recirculación de la fracción de compuestos de piriropeno contenidos en las aguas madre no es perjudicial con respecto a la pureza y los rendimientos del compuesto de piriropeno obtenido de fórmula I. Más bien, la recirculación permite mayores concentraciones y tiempos de reacción más cortos

en la reacción de acilación del compuesto de fórmula III. Además, la recirculación reduce las pérdidas de rendimiento ya que se recuperan subproductos de la reacción de acilación.

Por tanto, la presente invención se refiere a un método para preparar el compuesto de piripiropeno de fórmula I, método que comprende las siguientes etapas:

- 5 i) someter un compuesto de piripiropeno de fórmula II (piripiropeno A) a una hidrólisis alcalina para producir un compuesto de piripiropeno de fórmula III,
 - ii) hacer reaccionar el compuesto de piripiropeno de fórmula III obtenido en la etapa i) con cloruro de ciclopropanocarbonilo para producir un producto sin procesar que contiene el compuesto de piripiropeno de fórmula I;
 - 10 iii) someter el producto sin procesar de la etapa ii) a cristalización para producir un compuesto de piripiropeno cristalino de fórmula I y unas aguas madre; y
 - iv) recircular las aguas madre o una fracción que contiene compuesto de piripiropeno de las mismas a la hidrólisis alcalina de la etapa i).
- El procedimiento de la invención comienza a partir del compuesto de 1,7,11-tri-O-acetilo de fórmula II, que es una sustancia que se produce de manera natural, concretamente piripiropeno A, y que puede prepararse en analogía a los métodos descritos en los documentos WO 94/09147, EP 1889540, WO 2004/060065, EP 2186815 y la técnica anterior citada en los mismos.
- En etapa i) el compuesto de 1,7,11-tri-O-acetilo de fórmula II se saponifica/hidroliza para obtener el compuesto de 1,7,11-tridesacilo de fórmula III. Según la presente invención, las aguas madre de una ejecución previa o una fracción que contiene compuesto de piripiropeno de las mismas se recirculan a la reacción de saponificación de dicha etapa i) para obtener cantidades adicionales del compuesto de 1,7,11-tridesacilo de fórmula III mediante saponificación/hidrólisis de los compuestos de piripiropeno contenidos en las aguas madre.
- La recirculación de las aguas madre o una fracción que contiene compuesto de piripiropeno de las mismas a la saponificación de la etapa i) puede lograrse combinando las aguas madre o una fracción que contiene compuesto de piripiropeno de las mismas con compuesto de fórmula II nuevo y sometiendo la mezcla así obtenida a condiciones de saponificación. La recirculación de las aguas madre o de una fracción que contiene compuesto de piripiropeno de las mismas se logra preferiblemente sometiendo en primer lugar los compuestos de piripiropeno contenidos en las aguas madre a una reacción de saponificación/hidrólisis para lograr una hidrólisis al menos parcial de los grupos éster presentes en los compuestos de piripiropeno contenidos en las aguas madre, añadiendo a la mezcla así obtenida compuesto de fórmula II nuevo y continuando la saponificación/hidrólisis para producir el compuesto de fórmula III. Por supuesto, también es posible someter en primer lugar el compuesto de fórmula II a una reacción de saponificación/hidrólisis para lograr una hidrólisis al menos parcial de los grupos éster presentes en el mismo, añadir a la mezcla así obtenida los compuestos de piripiropeno contenidos en las aguas madre y continuar la saponificación/hidrólisis para producir el compuesto de fórmula III.
- En particular las cantidades relativas del compuesto de piripiropeno nuevo de fórmula II y las aguas madre o fracción que contiene compuesto de piripiropeno recirculadas a la hidrólisis alcalina de etapa i) se eligen de manera que la razón molar de los compuestos de piripiropeno recirculados, contenidos en las aguas madre o en la fracción de las mismas, y el piripiropeno nuevo de fórmula II esté en el intervalo de desde 1 : 5 hasta 5 : 1 y en particular desde 1 : 3 hasta 3 : 1.
- Los compuestos de piripiropeno contenidos en las aguas madre comprenden habitualmente al menos un compuesto de fórmula IV, en la que al menos uno, en particular 1, 2 o 3 de los radicales R^a, R^b, R^c y R^d son ciclopropilcarbonilo, mientras que los otros de R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno. En particular, el compuesto de piripiropeno contenido en las aguas madre comprende dos o más compuestos de fórmula IV, seleccionados de
- a) el compuesto de 1,7,11-tri-O-ciclopropilcarbonilo de fórmula IVa, es decir de fórmula IV, en la que R^a = H y en la que R^b = R^c = R^d = ciclopropilcarbonilo;
 - b) los compuestos de 1-, 7- y 11-mono-O-ciclopropilcarbonilo de fórmula IVb, es decir de fórmula IV, en la que R^a = H y en la que uno de R^b, R^c y R^d es ciclopropilcarbonilo, mientras que los otros dos de R^b, R^c y R^d son hidrógeno;
 - c) los compuestos de 1,7-, 1,11- y 7,11-di-O-ciclopropilcarbonilo de fórmula IVc, es decir de fórmula IV, en la que R^a = H y en la que dos de R^b, R^c y R^d son ciclopropilcarbonilo, mientras que los otros de R^b, R^c y R^d son hidrógeno.
- Los compuestos de piripiropeno contenidos en las aguas madre comprenden frecuentemente al menos el compuesto de fórmula II y al menos otro compuesto de fórmula IV, en la que al menos uno, en particular 1, 2 o 3 de los radicales R^a, R^b, R^c y R^d son ciclopropilcarbonilo, mientras que los otros de R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno. Los compuestos de piripiropeno contenidos en las aguas madre comprenden habitualmente al menos el compuesto de fórmula II y al menos otro compuesto de fórmula IV, seleccionado de los compuestos IVa, IVb y IVc.

La saponificación o hidrólisis del compuesto de 1,7,11-tri-O-acetilo de fórmula II y la fracción de compuestos de piriropeno contenidos en las aguas madre pueden lograrse según métodos convencionales tal como se describe por ejemplo en el documento EP 1889540.

La saponificación en la etapa i) se logra habitualmente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II o la fracción de compuestos de piriropeno contenidos en las aguas madres recirculadas o la mezcla de los mismos con una base seleccionada de hidróxido de metal alcalino, hidróxidos de metales alcalinotérreos, alcóxidos C₁-C₄ de metales alcalinos y alcóxidos C₁-C₄ de metales alcalinotérreos. Bases preferidas son hidróxidos de metales alcalinos y metóxidos de metales alcalinos, en particular hidróxido de sodio y metóxido de sodio. La cantidad de base es generalmente de desde 0,2 hasta 2 equivalentes, en particular desde 0,2 hasta 1,5 equivalentes, basándose en la cantidad total de grupos éster presentes en el compuesto de fórmula II y los compuestos de piriropeno recirculados a la etapa i). Preferiblemente, la cantidad de base se elige de manera que el valor de pH de la mezcla de reacción resultante a de 20 a 50°C, por ejemplo a 20°C, no exceda pH 13 y en particular esté en el intervalo de pH 10 a pH 13.

La reacción de saponificación puede realizarse en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de un disolvente orgánico con agua. Preferiblemente, la saponificación se realiza en un disolvente orgánico o en una mezcla de un disolvente orgánico con agua. En particular, el disolvente usado para la saponificación comprende al menos el 90% en peso, basándose en la cantidad total de disolvente, de un disolvente orgánico.

La concentración de compuestos de piriropeno durante la saponificación es generalmente de desde el 1 hasta el 50% en peso, en particular desde el 5 hasta el 40% en peso, basándose en el peso total de la mezcla de reacción.

Disolventes orgánicos adecuados para la saponificación son cualquier disolvente orgánico, que sea inerte en las condiciones de reacción. Los disolventes orgánicos adecuados para la saponificación incluyen alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, éteres alifáticos o alicíclicos tales como dietil éter, di-n-propil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, etil terc-butil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno o etilbenceno y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico para la saponificación comprende al menos un alcohol C₁-C₄, especialmente metanol. En particular, los disolventes orgánicos para la saponificación comprenden al menos un alcohol C₁-C₄, especialmente metanol, y al menos un hidrocarburo aromático, especialmente tolueno y/o etilbenceno. Más preferiblemente, los disolventes orgánicos para la saponificación son una mezcla de al menos un alcohol C₁-C₄, especialmente metanol, y al menos un hidrocarburo aromático, especialmente tolueno y/o etilbenceno. Especialmente, la saponificación se realiza en disolvente, que comprende al menos el 90%, basándose en la cantidad total de disolvente, de una mezcla de al menos un alcohol C₁-C₄, especialmente metanol, y al menos un hidrocarburo aromático, especialmente tolueno y/o etilbenceno. En otra realización especial, la saponificación se realiza en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, que es una mezcla de al menos un alcohol C₁-C₄, especialmente metanol, y al menos un hidrocarburo aromático, especialmente tolueno y/o etilbenceno. En una realización especial adicional, la saponificación se realiza en una mezcla de agua y al menos un alcohol C₁-C₄, especialmente metanol.

La saponificación de la etapa i) se realiza generalmente a una temperatura en el intervalo de desde 10 hasta 100°C, en particular desde 15 hasta 60°C, especialmente desde 20 hasta 50°C.

En la etapa ii) del procedimiento de la presente invención el compuesto de piriropeno de fórmula III, que se obtiene en la etapa i), se hace reaccionar con cloruro de ciclopropanocarbonilo para producir un producto sin procesar que contiene el compuesto de piriropeno de fórmula I.

La reacción de la etapa ii) se realiza habitualmente en una disolución o suspensión del compuesto de fórmula III en un disolvente aprótico polar. Disolventes apróticos polares son en particular amidas apróticas polares, por ejemplo N-alquil C₁-C₃-lactamas tales como N-metilpirrolidona o N-etilpirrolidona, N,N-di-alquil C₁-C₃-amidas de ácidos alcanoicos C₁-C₄ tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, N,N'-di-alquil C₁-C₃-imidazolin-2-onas tales como N,N-dimetilimidazolin-2-ona, y N,N,N',N'-tetra-alquil C₁-C₃-ureas tales como N,N,N',N'-tetrametilurea y mezclas de las mismas. En particular, los disolventes apróticos polares se seleccionan de N-metilpirrolidona y N,N-dimetilacetamida. Especialmente, el disolvente aprótico polar es N,N-dimetilacetamida. Frecuentemente, las cantidades relativas del compuesto de fórmula III y el disolvente aprótico polar se eligen de manera que la razón en peso de disolvente aprótico polar con respecto a compuesto III sea de desde 6 : 1 hasta 1 : 1 y en particular desde 4 : 1 hasta 2 : 1 y especialmente desde 3 : 1 hasta 2,2 : 1.

Frecuentemente, la cantidad de cloruro de ciclopropilcarbonilo en la etapa ii) es de desde 2 mol hasta 5 mol, en particular desde 2,5 hasta 4 mol, especialmente desde 2,8 hasta 3,2 mol, per mol del compuesto de fórmula III. Preferiblemente, el cloruro de ciclopropilcarbonilo se añade a una disolución o suspensión del compuesto de fórmula I en el disolvente polar aprótico. Preferiblemente, la adición se realiza de una manera controlada de modo que la temperatura en el recipiente de reacción no exceda 15°C, en particular 10°C.

La reacción de la etapa ii) se realiza generalmente a una temperatura en el intervalo de desde -15 hasta +15°C, en particular desde -10 hasta +10°C, especialmente desde -5 hasta +5°C. El tiempo de reacción es generalmente de desde 10 hasta 80 h, en particular desde 15 hasta 48 h, especialmente desde 20 hasta 45 h.

La reacción de la etapa ii) se detiene preferiblemente (es decir, se extingue) mediante adición de agua o mediante adición de una base acuosa. Las bases adecuadas incluyen en particular bases inorgánicas, por ejemplo hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio o potasio, e hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o potasio. Bases preferidas son hidrogenocarbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos, en particular hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de sodio, especialmente carbonato de sodio. La cantidad de base se elige generalmente de manera que el pH resultante de la mezcla de reacción esté en el intervalo de desde pH 1 hasta pH 8, en particular desde pH 2 hasta pH 7.

Generalmente, la mezcla de reacción así obtenida, opcionalmente extinguida de la etapa ii) se somete a un tratamiento final acuoso. Para el tratamiento final acuoso, la mezcla de reacción opcionalmente extinguida de la etapa ii) se reparte habitualmente entre un disolvente orgánico de solubilidad limitada en agua y una fase acuosa. La fase acuosa sirve como extractante para subproductos polares de las mezclas de reacción tales como sales y el disolvente aprótico polar. Los disolventes orgánicos adecuados para el tratamiento final acuoso incluyen generalmente los que tienen una solubilidad en agua de no más de 100 g/l a 20°C, en particular ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácidos alcanoicos C₁-C₄, especialmente ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido acético o ácido propiónico, tal como acetato de etilo, acetato de butilo, o propionato de etilo, y alquil C₁-C₄-bencenos tales como tolueno y etilbenceno, así como mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el tratamiento final acuoso comprende una extracción acuosa de la mezcla de reacción opcionalmente extinguida de la etapa ii) con un extractante acuoso ácido. Extractantes acuosos adecuados son disoluciones acuosas de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico o ácido acético. Los extractantes acuosos ácidos preferidos contienen ácido fosfórico. Extractantes ácidos particularmente preferidos son disoluciones acuosas de ácido fosfórico. Preferiblemente, la concentración del ácido en el extractante acuoso ácido es de desde 0,01 hasta 1 mol/l, en particular desde 0,02 hasta 0,5 mol/l.

La extracción ácida se realiza habitualmente tal como sigue: La mezcla de reacción opcionalmente extinguida se diluye con un disolvente orgánico de solubilidad limitada en agua, generalmente los que tienen una solubilidad en agua de no más de 100 g/l a 20°C, en particular ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácidos alcanoicos C₁-C₄, especialmente ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido acético o ácido propiónico, tales como acetato de etilo, acetato de butilo o propionato de etilo, y alquil C₁-C₄-bencenos tales como tolueno y etilbenceno, así como mezclas de los mismos. La dilución así obtenida se extrae entonces con el extractante ácido. La extracción ácida puede ir seguida por extracción de la dilución orgánica con agua y/o extracción con una disolución acuosa de una base, tal como una disolución acuosa de carbonato de metal alcalino o hidrogenocarbonato de metal alcalino. La fase acuosa, opcionalmente tras la neutralización a pH > 6, en particular a un pH en el intervalo de pH 6,5 a pH 9, puede volver a extraerse con un disolvente orgánico o mezcla de disolventes que tienen una solubilidad en agua de no más de 100 g/l a 20°C tal como se describió anteriormente. La fase orgánica reextraída puede combinarse con las aguas madre de la cristalización posterior.

La extracción ácida y opcionalmente extracciones adicionales se realizan generalmente a una temperatura entre el punto de congelación y el punto de ebullición de la mezcla de disolvente/agua. Frecuentemente, la extracción ácida y opcionalmente extracciones adicionales se realizan generalmente a una temperatura en el intervalo de desde 5 hasta 90°C, en particular desde 10 hasta 70°C y especialmente desde 15 hasta 55°C.

Según la invención, el compuesto de fórmula I se obtiene sometiendo el producto sin procesar de la etapa ii) a una cristalización con el fin de producir compuesto de piriropeno de fórmula I en forma cristalina. Adicionalmente, se obtienen unas aguas madre que contienen los compuestos de piriropeno de fórmula IV mencionados anteriormente y opcionalmente compuesto de fórmula III sin reaccionar.

La cristalización del producto sin procesar puede comprender una única etapa de cristalización o dos o más etapas de cristalización.

La cristalización del producto sin procesar puede efectuarse habitualmente a partir de una disolución del producto sin procesar en un disolvente orgánico adecuado. Los disolventes orgánicos adecuados para la cristalización incluyen por ejemplo ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácidos alcanoicos C₁-C₄, especialmente ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido acético o ácido propiónico, tal como acetato de etilo, acetato de butilo o propionato de etilo, y alquil C₁-C₄-bencenos tales como tolueno y etilbenceno, así como mezclas de los mismos y mezclas de los mismos con uno o más codisolventes tales como hidrocarburos alifáticos C₅-C₁₀ o cicloalifáticos C₅-C₁₀, por ejemplo hexanos, heptanos, ciclohexano, metilciclohexano, etc. Preferiblemente, el disolvente comprende al menos el 45% en peso, en particular al menos el 55% en peso, por ejemplo del 45 al 80% en peso, en particular del 55 al 80% en peso, basándose en la cantidad total de disolvente, de al menos un disolvente aprótico seleccionado de disolvente de hidrocarburo aromático, acetatos de alquilo C₁-C₄ y mezclas de los mismos. Se seleccionan disolventes preferidos particulares para la cristalización de acetato de etilo, tolueno, etilbenceno y mezclas de los mismos y mezclas de los mismos con uno o más codisolventes tales como ciclohexano. Especialmente, el disolvente comprende al menos el 45% en peso, en particular al menos el 55% en peso, por ejemplo del 45 al 80% en peso, en particular del 55 al 80% en peso, basándose en la cantidad total de disolvente, de un disolvente seleccionado de acetato de etilo, tolueno,

etilbenceno y mezclas de los mismos. La disolución del producto sin procesar puede ser la disolución obtenida tras el tratamiento final acuoso de la mezcla de reacción de la etapa ii). La disolución del producto sin procesar puede obtenerse disolviendo un producto sin procesar concentrado o secado del tratamiento final acuoso en un disolvente orgánico adecuado tal como se describió anteriormente.

- 5 La concentración del producto sin procesar en la disolución antes de la cristalización es generalmente de desde el 10 hasta el 40% en peso, en particular desde el 12 hasta el 35% en peso, especialmente desde el 15 hasta el 30% en peso, basándose en la cantidad total de disolvente y producto sin procesar.

- La cristalización del compuesto de fórmula I se logra generalmente enfriando una disolución del producto sin procesar o concentrando una disolución del producto sin procesar o mediante medidas combinadas. Preferiblemente, la cristalización se efectúa a partir de la disolución que tiene una primera temperatura enfriando la disolución hasta una segunda temperatura que está al menos 10 K, en particular al menos 20 K, por ejemplo desde 10 hasta 80 K, en particular desde 20 hasta 60 K, por debajo de la primera temperatura. La primera temperatura está preferiblemente en el intervalo de desde 40 hasta 90°C, en particular desde 45 hasta 80°C, especialmente desde 50 hasta 70°C, mientras que la segunda temperatura está preferiblemente en el intervalo de desde -15 hasta 50°C, en particular desde 0 hasta 40°C, especialmente desde 5 hasta 35°C. Preferiblemente, la velocidad de enfriamiento no excede 20 K/h y está en particular en el intervalo de desde 1 hasta 20 K/h, especialmente desde 2 hasta 15 K/h.

- La cristalización puede promoverse añadiendo cristales simiente del compuesto de fórmula I a la disolución para la cristalización. Preferiblemente, se añaden cristales simiente a una temperatura en el intervalo de desde 30 hasta 70°C, especialmente en el intervalo de desde 40 hasta 60°C. La cantidad de cristales simiente añadida es generalmente de desde el 0,1 hasta el 10% en peso, en particular desde el 0,2 hasta el 5% en peso, basándose en la cantidad de producto sin procesar sólido contenido en la disolución para la cristalización.

El compuesto cristalino obtenido de fórmula I se separa entonces de sus aguas madre. La separación puede lograrse mediante técnicas adecuadas para separar líquidos de sólidos, por ejemplo mediante filtración o centrifugación.

- 25 El material cristalino así obtenido puede lavarse con un disolvente orgánico adecuado con el fin de eliminar residuos de las aguas madre que se adhieren al material cristalino. El disolvente usado para lavar puede combinarse con las aguas madre de la cristalización, ya que contiene una determinada cantidad del compuesto de fórmula I. Los disolventes adecuados para lavar incluyen los disolventes mencionados como disolventes adecuados para la cristalización. Preferiblemente, el disolvente para lavar comprende al menos el 50% en peso, en particular al menos el 80% en peso, basándose en la cantidad total de disolvente, de al menos un disolvente aprótico seleccionado de disolvente de hidrocarburo aromático, acetatos de alquilo C₁-C₄ y mezclas de los mismos. Se seleccionan disolventes preferidos particulares para lavar de acetato de etilo, tolueno, etilbenceno y mezclas de los mismos y mezclas de los mismos con uno o más codisolventes tales como ciclohexano. Especialmente, el disolvente para lavar comprende al menos el 50% en peso, en particular al menos el 80% en peso, basándose en la cantidad total de disolvente, de un disolvente seleccionado de acetato de etilo, tolueno, etilbenceno y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el lavado se realiza a una temperatura de no más de 40°C, en particular no más de 30°C, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de desde -15 hasta 40°C, en particular desde 0 hasta 30°C.

- La cristalización puede repetirse una o más veces, en particular una o dos veces, es decir el material cristalino obtenido puede cristalizarse de nuevo, con el fin de aumentar adicionalmente la pureza del compuesto de fórmula I. La recristalización puede realizarse del mismo modo que se describió para la cristalización del producto sin procesar. Las aguas madre y los lavados obtenidos de ese modo se combinan preferiblemente con las aguas madre y los lavados obtenidos en la cristalización del producto sin procesar y se recirculan juntos de nuevo a la etapa i) del procedimiento de la invención.

- Mediante el procedimiento de la presente invención, el compuesto de fórmula I se obtiene en altos rendimientos y altas purzas de generalmente > 90%, en particular > 95%.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

Experimentos:

Las siguientes abreviaturas y términos se usan en los siguientes ejemplos:

DMAC: N,N-dimetilacetamida

- 50 MeOH Metanol

% e.p.: % en peso

v/v volumen por volumen

Ejemplo de referencia 1:

Se suspendieron 250 g del compuesto de fórmula III (pureza del 95%, 0,52 mol) en 625 g de DMAC (pureza del 100%, 7,17 mol) y se enfrió la disolución hasta -3°C. Se añadieron 166 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo (pureza del 98%, 1,56 mol) en 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Se agitó la reacción durante 33 h a 0°C y luego se añadió la mezcla de reacción a una mezcla de 962 g de carbonato de sodio (al 10% e.p. en agua, 0,91 mol) y 2110 g de tolueno (22,91 mol) a 20°C (pH 7). Se purgó el recipiente con 50 g de una mezcla 1 : 1 (v/v) de DMAC : tolueno. Tras la separación de fases a 23°C, se lavó la fase orgánica sucesivamente dos veces con ácido fosfórico acuoso (0,2 M, 750 ml, pH 2,3-2), una vez con ácido fosfórico acuoso (0,035 M, 760 ml, pH 2,2), una vez con carbonato de sodio acuoso (al 1% en peso, 745 ml, pH 7,3) y una vez con agua (250 ml). La concentración de la fase orgánica a vacío (70°C, 100 mbar) produjo 666 g de una disolución al 25,2% e.p. del compuesto de fórmula I (0,28 mol, rendimiento del 54%), que puede someterse a cristalización.

Ejemplo de referencia 2:

Se suspendieron 250 g del compuesto de fórmula III (pureza del 95%, 0,52 mol) en 625 g de DMAC (pureza del 100%, 7,17 mol) y se enfrió la disolución hasta -3°C. Se añadieron 166 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo (pureza del 98%, 1,56 mol) en 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Se agitó la reacción durante 32 h a 0°C y luego se añadió la mezcla de reacción a una mezcla de 957 g de carbonato de sodio (al 10% en agua, 0,91 mol) y 2110 g de tolueno (100%, 22,91 mol) a 20°C (pH 6,3). Se purgó el recipiente con 50 g de una mezcla 1 : 1 (v/v) de DMAC : tolueno. Tras la separación de fases a 23°C, se lavó la fase orgánica sucesivamente dos veces con ácido fosfórico acuoso (0,2 M, 750 ml, pH 2,1-1,8), una vez con ácido fosfórico acuoso (0,035 M, 760 ml, pH 2,7), una vez con carbonato de sodio acuoso (al 1% e.p., 745 ml, pH 7,2) y una vez con agua (250 ml). La concentración de la fase orgánica a vacío (70°C, 100 mbar) dio 666 g de una disolución al 25% e.p. del compuesto de fórmula I. Se calentaron 630 g de dicha disolución hasta 55°C, se sembraron con 0,80 g del compuesto de fórmula I y se enfriaron hasta 0°C con 5 K/h y se agitaron durante 12 h adicionales. Se filtró el sólido obtenido (162 g, humedecido con tolueno) y se lavó con tolueno (360 ml) a 0°C, produciendo 726 g de aguas madre 1. Se suspendieron 159 g del sólido en humedecido con tolueno en 356 ml de acetato de etilo, se calentaron durante 2 h hasta 70°C para obtener una suspensión que se enfrió después de eso hasta 20°C con 10 K/h.

De ese modo cristalizó el compuesto de fórmula I. Se separaron los cristales por filtración, se lavaron con acetato de etilo (341 g de aguas madre 2) y se secaron a vacío, produciendo de ese modo 126 g del compuesto de fórmula I (pureza del 98%, 0,21 mol, rendimiento del 40%).

Ejemplo 1 (primera ejecución):

Se suspendieron 250 g del compuesto de fórmula III (pureza del 95%, 0,52 mol) en 625 g de DMAC (pureza del 100%, 7,17 mol) y se enfrió la disolución hasta -3°C. Se añadieron 166 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo (pureza del 98%, 1,56 mol) en el plazo de 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Se agitó la reacción durante 43 h a 0°C y luego se añadió la mezcla de reacción a una mezcla de 962 g de carbonato de sodio (al 10% e.p. en agua, 0,91 mol) y 2110 g de tolueno (22,91 mol) a 15°C (pH 7,1). Se purgó el recipiente con 50 g de una mezcla 1 : 1 (v/v) de DMAC: tolueno. Tras la separación de fases a 15°C, se lavó la fase orgánica sucesivamente dos veces con ácido fosfórico acuoso (0,2 M, 750 ml, pH 2,1-2,0), una vez con ácido fosfórico acuoso (0,035 M, 760 ml, pH 2,4), una vez con carbonato de sodio acuoso (al 1% e.p., 745 ml, pH 7,3) y una vez con agua (250 ml). La concentración de la fase orgánica a vacío (70°C, 100 mbar) dio 666 g de una disolución al 25,4% e.p. del compuesto de fórmula I. Se calentaron 640 g de dicha disolución hasta 55°C, se sembraron con 0,84 g del compuesto de fórmula I y se enfriaron hasta 0°C con 5 K/h y se agitaron durante 12 h adicionales. Se separó el sólido obtenido por filtración, se lavó con tolueno (280 ml y 80 ml), produciendo otros 729 g de aguas madre 1 y 187 g del compuesto de fórmula I (humedecido con tolueno). Se suspendieron 175 g del sólido humedecido con tolueno en 350 ml de acetato de etilo, se calentaron durante 2 h hasta 70°C para obtener una suspensión que se enfrió después de eso hasta 20°C con 10 K/h. De ese modo cristalizó el compuesto de fórmula I. Se separaron los cristales por filtración, se lavaron con 140 ml de acetato de etilo y se secaron a vacío, produciendo de ese modo 123 g del compuesto de fórmula I (pureza del 98%, 0,21 mol, rendimiento del 40%) y 399 g de aguas madre 2. Se neutralizaron la fase acuosa y tres fases de ácido combinadas (3951 g) a pH 7,3 con 53 g de carbonato de sodio (100%, 0,5 mol) y volvieron a extraerse tres veces con 400 g de tolueno a 70°C produciendo 1082 g de aguas madre 3.

Ejemplo 2: Recuperación del compuesto de fórmula III mediante saponificación conjunta

Las aguas madre 2 del ejemplo 1 se evaporaron a 60°C y 100 mbar hasta sequedad. Entonces se evaporaron sucesivamente de manera continua las aguas madre 1 y 3 del ejemplo 1 hasta que se obtuvieron 358 g de una disolución. Se diluyó la disolución con MeOH (357 g) y se tomaron 118 g de la mezcla de MeOH/tolueno resultante que contenía 0,043 mol del compuesto de fórmula I y derivados IV para la siguiente saponificación. Se añadieron 470 g de MeOH a la mezcla y se calentó la mezcla hasta 30°C. Se añadieron 7,5 g de hidróxido de sodio (50%, 0,094 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 10 h (pH 12,9). Luego se añadieron 170 g de una disolución del compuesto de fórmula II en tolueno (al 17,5% e.p., 0,051 mol) y se continuó agitando durante 4 h. Tras enfriar hasta 22°C, se filtró la mezcla y se lavó 2 veces con MeOH (30 ml cada una) a 0°C. Tras secar a 100°C a vacío, se obtuvieron 41,8 g del compuesto de fórmula III (pureza del 91,8%, 0,084 mol, rendimiento del 89%).

Ejemplo 3 (primera ejecución):

Se suspendieron 60 g del compuesto de fórmula III (pureza del 95%, 0,12 mol) en 150 g de DMAC (pureza del 100%, 1,72 mol) y se enfrió la disolución hasta -3°C. Se añadieron 40 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo (pureza del 98%, 0,37 mol) en el plazo de 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 43 h a 0°C y luego se añadió a una mezcla de 232 g de carbonato de sodio acuoso (al 10% e.p. en agua, 0,03 mol) y 850 g de etilbenceno (8,02 mol) a 15°C (pH 7). Se purgó el recipiente de reacción con 15 g de DMAC. Tras la separación de fases a 70°C, se lavó la fase orgánica sucesivamente tres veces con ácido fosfórico acuoso diluido (0,1 M, 180 ml, pH 3,2-2,3) y una vez con agua (180 ml, pH 2,8). La concentración de la fase orgánica a vacío (70°C, 90 mbar) dio una disolución al 18% e.p. del compuesto de fórmula I. Se calentó la disolución hasta 55°C, se sembró con el compuesto de fórmula I y se enfrió hasta 0°C con 5 K/h. Se separó el sólido obtenido por filtración y se lavó con etilbenceno (50 ml), produciendo 205 g de aguas madre 1 y 44 g de sólido humedecido con etilbenceno. Se suspendieron 44 g del sólido humedecido con etilbenceno en 88 ml acetato de etilo, se calentaron hasta 70°C durante 2 h y después de eso se enfriaron hasta 20°C con 10 K/h. De ese modo cristalizó el compuesto de fórmula I. Se separaron los cristales por filtración, se lavaron con 50 ml acetato de etilo (82 g de aguas madre 2) y se secaron a vacío, produciendo de ese modo 31,5 g del compuesto de fórmula I (97% de pureza, 0,05 mol, rendimiento del 41%).

Ejemplo 4: Recuperación del compuesto de fórmula III mediante saponificación conjunta

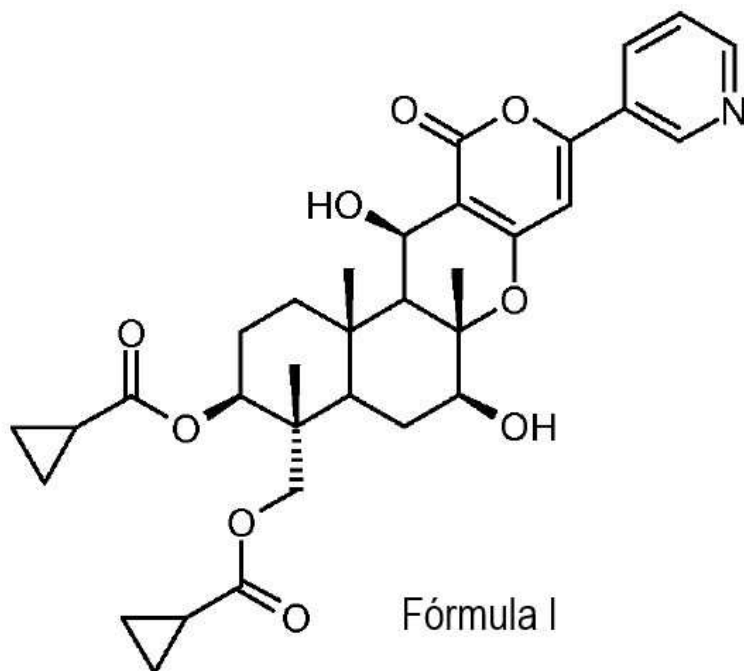
Se evaporaron 82 g de las aguas madre 2 del ejemplo 3 hasta sequedad a 80°C (200 → 20 mbar). Al residuo obtenido se le añadieron 205 g de aguas madre 1 y se concentró la mezcla obtenida hasta 80 g a 40 mbar y 65°C. La disolución así obtenida se diluyó con 720 g de MeOH para producir una disolución que contenía 55 mmol del compuesto de fórmula I y derivados. Se calentó la disolución hasta 30°C y se añadieron 5 g de hidróxido de sodio (50%, 62,5 mmol) (pH 12,2) y se agitó la mezcla resultante durante 24 h. Entonces se añadieron sucesivamente 300 g de una disolución del compuesto de fórmula II en etilbenceno (al 22,4% e.p., 115 mmol) y 6 g de hidróxido de sodio acuoso (al 50% e.p., 75,0 mmol). After 3 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 22°C. Se separó el precipitado por filtración y se lavó dos veces con MeOH (60 ml cada una). El secado de los sólidos a 25 mbar y 100°C produjo 73 g del compuesto de fórmula III (pureza del 94,4%, 151 mmol, rendimiento del 88%).

Ejemplo 5: Preparación del compuesto de fórmula I usando el material recuperado del ejemplo 4

Se suspendieron 60 g del compuesto de fórmula III obtenido en el ejemplo 4 (pureza del 94,4%, 0,12 mol) en 150 g de DMAC (pureza del 100%, 1,72 mol) y se enfrió la suspensión hasta -3°C. Se añadieron 40 g de cloruro de ciclopropanocarbonilo (pureza del 98%, 0,37 mol) en el plazo de 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 41 h a 0°C y luego se añadió a una mezcla de 232 g de carbonato de sodio (al 10% e.p. en agua, 0,03 mol) y 852 g de etilbenceno (100%, 8,02 mol) a 15°C (pH 7). Se purgó el recipiente con 15 g de DMAC. Tras la separación de fases a 70°C, se lavó la fase orgánica sucesivamente tres veces con ácido fosfórico acuoso diluido (0,1 M, 180 ml, pH 2,8-2,3) y una vez con agua (180 ml, pH 2,9). La concentración de la fase orgánica a vacío (70°C, 90 mbar) dio una disolución al 18% e.p. del compuesto de fórmula I. Se calentó la disolución hasta 55°C, se sembró con el compuesto de fórmula I y se enfrió hasta 0°C con 5 K/h. Se separó el sólido obtenido por filtración y se lavó con etilbenceno (50 ml), produciendo 211 g de aguas madre 1 y 44 g de un sólido humedecido con etilbenceno. Se suspendieron 44 g del sólido humedecido con etilbenceno en 88 ml de acetato de etilo, se calentaron hasta 70°C durante 2 h y después de eso se enfriaron hasta 20°C con 10 K/h. De ese modo cristalizó el compuesto de fórmula I. Se separaron los cristales por filtración, se lavaron con 50 ml acetato de etilo (82 g de aguas madre 2) y se secaron a vacío, produciendo de ese modo 29,5 g del compuesto de fórmula I (pureza del 98%, 0,05 mol, rendimiento del 41%).

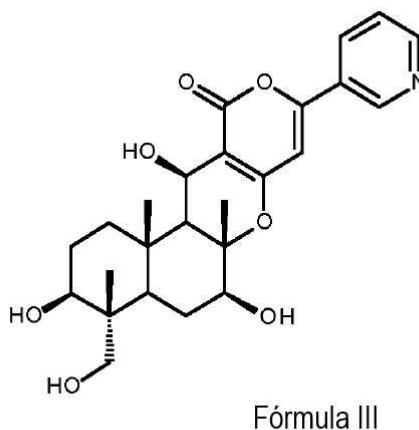
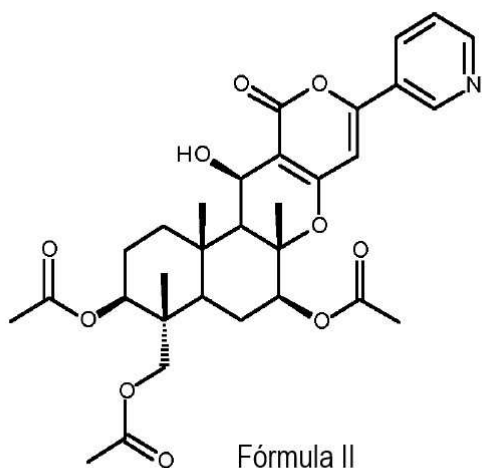
REIVINDICACIONES

1. Método para preparar el compuesto de piripiropeno de fórmula I,



comprendiendo el método las siguientes etapas:

- 5 i) someter un compuesto de piripiropeno de fórmula II a una hidrólisis alcalina para producir un compuesto de piripiropeno de fórmula III,



10

ii) hacer reaccionar el compuesto de piripiropeno de fórmula III obtenido en la etapa i) con cloruro de ciclopropanocarbonilo para producir un producto sin procesar que contiene el compuesto de piripiropeno de fórmula I;

iii) someter el producto sin procesar de la etapa ii) a cristalización para producir un compuesto de piripiropeno cristalino de fórmula I y unas aguas madre; y

- iv) recircular las aguas madre o una fracción que contiene compuesto de piripiropeno de las mismas a la hidrólisis alcalina de la etapa i).
2. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa ii) se realiza en una disolución o suspensión del compuesto de fórmula III en un disolvente aprótico polar, que se selecciona de N-metilpirrolidona y dimetilacetamida.
- 5 3. Método según la reivindicación 2, en el que la razón en peso de disolvente aprótico polar con respecto a compuesto III es de desde 6 : 1 hasta 1 : 1.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de reacción de la etapa ii) se somete a una extracción acuosa con un extractante acuoso ácido.
- 10 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de reacción de la etapa ii) se somete a un tratamiento final que comprende una neutralización de la mezcla de reacción y una extracción acuosa posterior con un extractante acuoso ácido.
6. Método según la reivindicación 4, en el que el extractante acuoso ácido contiene ácido fosfórico.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cristalización del producto sin procesar se logra a partir de una disolución del producto sin procesar en al menos un disolvente orgánico, disolvente que comprende al menos el 50%, basándose en la cantidad total de disolvente, de al menos un disolvente aprótico seleccionado de disolvente de hidrocarburo aromático, acetatos de alquilo C₁-C₄ y mezclas de los mismos.
- 15 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad relativa del compuesto de piripiropeno de fórmula II y aguas madre o fracción que contiene compuesto de piripiropeno recirculada a la hidrólisis alcalina de la etapa i) es tal que la razón molar del compuesto de piripiropeno recirculado y piripiropeno nuevo de fórmula II está en el intervalo de desde 1 : 5 hasta 5 : 1.
- 20 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la hidrólisis en la etapa i) se logra haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con una base seleccionada de hidróxido de metal alcalino, hidróxidos de metales alcalinotérreos, alcóxidos C₁-C₄ de metales alcalinos y alcóxidos C₁-C₄ de metales alcalinotérreos en un disolvente orgánico o en una mezcla de un disolvente orgánico con agua.
- 25 10. Método según la reivindicación 9, en el que el disolvente orgánico comprende al menos un alcohol C₁-C₄, especialmente metanol.
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9 u 11, en el que el disolvente orgánico comprende al menos el 90%, basándose en la cantidad total de disolvente orgánico, de una mezcla de al menos un disolvente de hidrocarburo aromático de alquilo, especialmente tolueno y/o etilbenceno, y al menos un alcohol C₁-C₄, especialmente metanol.
- 30