



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 210**

51 Int. Cl.:
C07H 5/06 (2006.01)
C07H 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07711266 .2**
96 Fecha de presentación : **13.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1996602**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Derivados de lactosamina novedosos.**

30 Prioridad: **13.03.2006 DK 2006 00355**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2011

73 Titular/es: **Glycom A/S**
Danmarks Tekniske Universitet Bygning 201
2800 Lyngby, DK

72 Inventor/es: **Dekany, Gyula;**
Agoston, Karoly;
Bajza, István;
Bøjstrup, Marie y
Kröger, Lars

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 210 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

Derivados de lactosamina novedosos

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona derivados de lactosamina novedosos y se refiere a procedimientos adecuados para la preparación de N-acetil-lactosamina, lactosamina, numerosas sales de lactosamina y diversos oligosacáridos que contienen lactosamina. La presente invención también proporciona nuevos procedimientos económicos para la producción a gran escala de N-acetil-lactosamina, lactosamina y numerosas sales de lactosamina.

Antecedentes de la invención

10 La lactosamina es uno de los componentes más comunes de oligosacáridos naturales que desempeña papeles esenciales en acontecimientos biológicos importantes. En las estructuras de glicoconjugados y oligosacáridos naturales, el grupo amino de residuos de lactosamina se acila proporcionando N-acetil-lactosamina o derivados de lactosamina acilados N-lipófilos. Varias estructuras de glicosaminoglicanos combinan componentes de lactosamina en formas N-sulfatadas que también están implicadas en el desarrollo de numerosas enfermedades humanas.

15 La preparación química de derivados de lactosamina suponen más bien un reto por medio de la química de glicosilación debido a la nucleofilicidad extremadamente baja de grupos hidroxilo en la posición C-4 de derivados de N-acetilglucosamina. Los rendimientos de procedimientos basados en la 4-O-galactosilación de derivados de glucosamina son siempre bajos independientemente de la química de glicosilación aplicada.

20 La propia N-acetil-lactosamina ha sido con frecuencia la diana sintética principal para químicos. Así, se han descrito numerosos enfoques diferentes proporcionando el compuesto seleccionado como diana por medio de cromatografía durante síntesis de múltiples etapas de productos intermedios protegidos.¹⁻³ En todos los casos, el rendimiento global sigue siendo bajo y los procedimientos sintéticos ineficaces.

Se han descrito enfoques enzimáticos para la preparación de N-acetil-lactosamina usando tanto glicosidasas como glicosiltransferasas, que podrían no proporcionar la misma base de procedimientos de producción a gran escala económicos.²⁻⁹

25 La presente invención proporciona un excelente procedimiento para la sustitución de la 4-O-galactosilación de bajo rendimiento de aceptores de glucosamina usando lactulosa como precursor para la preparación de numerosos derivados de lactosamina.

30 Se sabe a partir de la bibliografía que la reestructuración de Heyns de cetosilaminas da como resultado la formación de aldosaminas en diversos rendimientos¹⁰⁻¹². La estereoselectividad de la reacción depende principalmente de la estructura de aminas usada para la formación de cetosilaminas.

La secuencia de reacción se ha realizado usando bencilamina y en la mezcla de productos sólo estaba presente el gluco-isómero.¹²

35 La presente invención proporciona derivados de lactosamina novedosos que pueden prepararse a partir de la mezcla de reacción bruta después de la reestructuración de Heyns con un modo sumamente económico. Los productos novedosos formados podrían usarse para la fabricación de lactosamina, N-acetil-lactosamina y diversas sales de lactosamina a escalas industriales.

Sumario de la invención

El primer aspecto de la presente invención proporciona derivados de n-bencilo opcionalmente sustituidos novedosos de lactosamina, y sus numerosas sales.

40 El segundo aspecto de la presente invención proporciona procedimientos novedosos adecuados para la preparación y el uso de derivados de N-bencilo sustituidos y no sustituidos de lactosamina y sales de los mismos.

El tercer aspecto de la presente invención proporciona procedimientos novedosos para la fabricación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina usando precursores de N-bencil-lactosamina opcionalmente sustituidos novedosos.

45 El cuarto aspecto de la presente invención proporciona derivados de N-benciloxicarbonilo opcionalmente sustituidos novedosos de lactosamina.

El quinto aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para la preparación y el uso de derivados de N-benciloxicarbonilo opcionalmente sustituidos de lactosamina tales como la preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina.

50 El sexto aspecto de la presente invención proporciona derivados de N-Dmc novedosos de lactosamina.

El séptimo aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para la preparación y el uso de derivados de N-Dmc de lactosamina tales como la preparación de lactosamina, sus sales y N-acetil-lactosamina.

El octavo aspecto de la presente invención proporciona derivados de amida vinílogos acíclicos novedosos de lactosamina.

- 5 El noveno aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para la preparación y el uso de derivados de amida viníloga acíclica de lactosamina especialmente para la preparación de lactosamina y N-acetil-lactosamina.

El décimo aspecto de la presente invención proporciona nuevas utilidades de lactosamina, sus sales y N-acetil-lactosamina como alimento funcional, aditivo alimentario funcional, agente prebiótico, componente de preparado para lactantes y componente de alimento para bebés.

- 10 El undécimo aspecto de la presente invención proporciona nuevas utilidades para lactosamina, sus sales y N-acetil-lactosamina como agente de potenciación de secreción de insulina, agente de potenciación de secreción de GLP1 y agente de potenciación del sistema inmunitario de mamífero.

- 15 El duodécimo aspecto de la presente invención proporciona utilidades novedosas de lactosamina, sus sales y N-acetil-lactosamina como componente activo de composiciones farmacéuticas caracterizadas por propiedades antimicrobianas e inhibidoras de galectina.

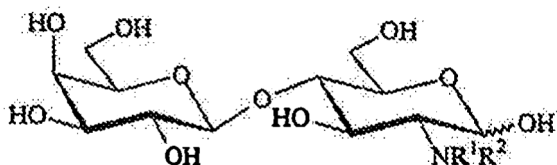
Descripción detallada de la invención

- 20 La lactosamina y sus derivados desempeñan papeles importantes en sistemas biológicos. Este residuo disacárido simple puede hallarse en muchos oligosacáridos biológicamente activos tales como antígenos de grupos sanguíneos, antígenos de superficies celulares y oligosacáridos de la leche humana. Existe una demanda significativa de producción económica y a gran escala de lactosamina, N-acetil-lactosamina y numerosos otros derivados de lactosamina como productos intermedios o unidades estructurales de estructuras más complejas.

El objeto principal de la presente invención es proporcionar varios derivados de lactosamina novedosos diferentes y procedimientos para la preparación y el uso de estas sustancias.

- 25 El primer aspecto de la presente invención proporciona derivados de N-bencilo sustituidos y no sustituidos novedosos de lactosamina y sus numerosas sales aislando los compuestos novedosos caracterizados por la fórmula general 1 a partir de la mezcla de reacción de reestructuración de Heyns. El uso de benzohidrilamina, tritilamina, naftilmetilamina en la reestructuración de Heyns se cree que es también una característica novedosa de la presente invención. Estos sustituyentes voluminosos en las estructuras de lactosamina ocupan posiciones exclusivamente ecuatoriales haciendo que la propia reestructuración sea estereoselectiva.

- 30 Estos compuestos no se han aislado nunca, al menos de los inventores, ni caracterizado completamente debido a las dificultades del aislamiento. La presente invención representa el primer caso que estos compuestos pudieron aislarse, caracterizarse y usarse para químicas adicionales en sus formas puras



Fórmula general 1

- 35 en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en acilo opcionalmente sustituido y alquilocarbonilo opcionalmente sustituido; y

R² se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido, benzohidrido opcionalmente sustituido, tritilo opcionalmente sustituido y naftilmetilo opcionalmente sustituido.

Definiciones

- 40 En el presente contexto, el término "alquilo" pretende significar un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, terc-butilo, iso-butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, etc.

El término "acilo" significa "C₁₋₁₉-C(=O)-, C₁₋₁₉OC(=O)-".

Para el objeto de la presente memoria descriptiva con reivindicaciones, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión o bien puede llevar un sustituyente o bien puede estar no sustituido.

Para el fin de esta memoria descriptiva con reivindicaciones, el término “sustituido” en las definiciones de R^1 , R^2 y en las definiciones de otros sustituyentes dentro de esta memoria descriptiva, significa que el sustituyente está sustituido en sí mismo con un grupo que modifica las características químicas generales de la cadena. Los sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, halógeno, nitro, amino, azido, oxo, hidroxilo, tiol, carboxilo, éster carboxílico, carboxamida, alquilamino, alquilditio, alquiltio, alcoxilo, acilamido, aciloxilo o aciltio, cada uno de 1 a 3 átomos de carbono. Tales sustituyentes pueden usarse para modificar características de la molécula en su conjunto, tal como la estabilidad, solubilidad y capacidad para formar cristales. El experto en la técnica será consciente de otros sustituyentes adecuados de tamaño y características de carga similares, que podrían usarse como alternativas en una situación dada.

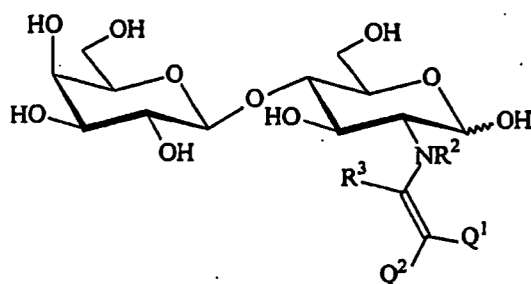
Más generalmente en relación con los términos “alquilo” y “acilo” la expresión “opcionalmente sustituido” pretende significar que el grupo en cuestión puede estar sustituido una o varias veces, preferiblemente 1-3 veces, con grupo(s) seleccionado(s) del grupo constituido por hidroxilo (que cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma ceto tautomérica), alcoxilo C_{1-6} (es decir alquioxilo C_{1-6}), alqueniloxilo C_{2-6} , carboxilo, oxo (que forma una funcionalidad ceto o aldehído), alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , formilo, arilo, ariloxicarbonilo, ariloxilo, arilamino, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxicarbonilo, heteroariloxilo, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, mono y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquil(C_{1-6})-aminocarbonilo, mono y di(alquil C_{1-6})amino-alquil(C_{1-6})-aminocarbonilo, alquil(C_{1-6})-carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alquil(C_{1-6})-sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alcanoiloxilo C_{1-6} , alquil(C_{1-6})-sulfonilo, alquil(C_{1-6})-sulfinilo, alquil(C_{1-6})-sulfoniloxilo, nitro, alquiltio C_{1-6} , halógeno, en los que cualquier arilo y heteroarilo puede estar sustituido tal como se describe específicamente a continuación para “arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido”, y cualquier sustituyente que representa alquilo, alcoxilo y similares puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , alqueniloxilo C_{1-6} , amino, mono y di(alquil C_{1-6})amino, carboxilo, alquil(C_{1-6})-carbonilamino, halógeno, alquiltio C_{1-6} , alquil(C_{1-6})-sulfonil-amino o guanidino.

Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por hidroxilo (que cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma ceto tautomérica), alcoxilo C_{1-6} (es decir alquioxilo C_{1-6}), alqueniloxilo C_{2-6} , carboxilo, oxo (que forma una funcionalidad ceto o aldehído), alquilcarbonilo C_{1-6} , formilo, arilo, ariloxilo, arilamino, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxilo, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquil C_{1-6})amino; carbamoilo, mono y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquil(C_{1-6})-aminocarbonilo, mono y di(alquil C_{1-6})amino-alquil(C_{1-6})-amino-carbonilo, alquil(C_{1-6})-carbonilamino, guanidino, carbamido, alquil(C_{1-6})-sulfonil-amino, alquil(C_{1-6})-sulfonilo, alquil(C_{1-6})-sulfinilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno, en los que cualquier arilo y heteroarilo puede estar sustituido tal como se describe específicamente a continuación para “arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido”.

Ciertos ejemplos especialmente sustituidos son hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , alqueniloxilo C_{2-6} , amino, mono y di(alquil C_{1-6})amino, carboxilo, alquil(C_{1-6})-carbonilamino, halógeno, alquiltio C_{1-6} , alquil(C_{1-6})-sulfonil-amino y guanidino.

El segundo aspecto de la presente invención proporciona un grupo absolutamente nuevo de compuestos de lactosamina caracterizados por la fórmula general 2.

Es una realización importante de la presente invención que reactivos vinílogos acíclicos puedan reaccionar con derivados de lactosamina N-sustituidos proporcionando estructuras de fórmula general 2. Estos derivados de lactosamina vinílogos acíclicos novedosos podrían separarse fácilmente con frecuencia de la mezcla de reacción de reestructuración de Heyns de múltiples componentes por medio de cristalización, precipitación selectiva o por medio de cromatografía simple. Estos compuestos novedosos pueden proporcionar una herramienta de purificación esencial para incluso procedimientos de producción a escala de múltiples toneladas.



Fórmula general 2

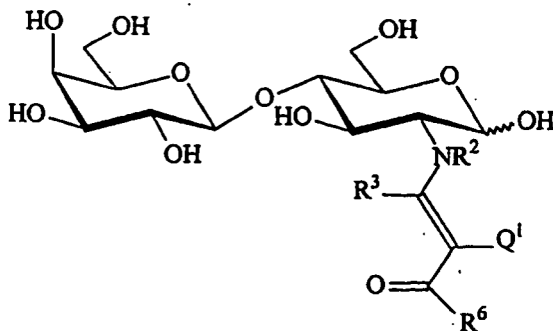
en la que

R^2 es tal como se define en la fórmula general 1, o R^2 es hidrógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, acilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, e hidrógeno y

Q^1 y Q^2 se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes aceptores de electrones, tales como CN, C=OOH, C=OOR⁴, C=OR⁴, C=ONH₂, C=ONHR⁴, C=ONR⁴R⁵, arilo opcionalmente sustituido, CF₃, CCl₃, SOR⁴, SO₂R⁴, acilo opcionalmente sustituido; en los que R⁴ y R⁵ son alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido.

- 5 En una realización preferida, los derivados de lactosamina N-sustituidos novedosos se caracterizan por la fórmula general 3:



Fórmula general 3

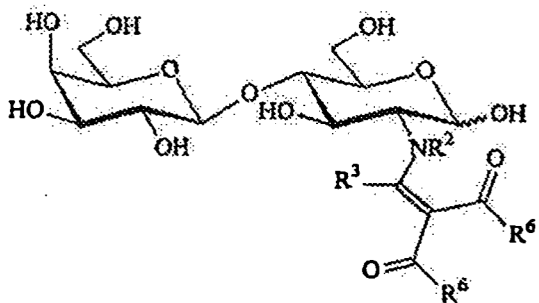
en la que

R² es tal como se define en la fórmula general 1, o R² es hidrógeno;

- 10 R³ y Q¹ son tal como se definen para la fórmula general 2; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en R⁴, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, y NHR⁴R⁵; en los que R⁴ y R⁵ son tal como se definen en la fórmula general 2.

En una realización adicional preferida, los derivados de lactosamina N-sustituidos novedosos se caracterizan por la fórmula general 4:



Fórmula general 4

15

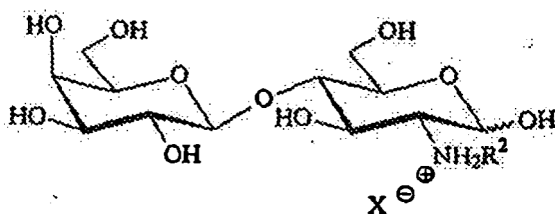
en la que

R² es tal como se define en la fórmula general 1, o R² es hidrógeno;

R³ es tal como se define en la fórmula general 2; y

R⁶ es tal como se define en la fórmula general 3.

- 20 Aún en una realización preferida adicional, los derivados de lactosamina N-sustituidos novedosos se caracterizan por la fórmula general 5:



Fórmula general 5

en la que

R^2 es tal como se define en la fórmula general 1; y

X es cualquier anión inorgánico u orgánico conocido en la técnica.

5 El anión, X, puede ser mono o multivalente, y puede formar una sal compleja. Ciertos ejemplos de aniones son haluros, aniones de ácidos orgánicos, aniones de ácidos minerales, etc. Ciertos de ejemplos de los mismos son cloruro (Cl-), bromuro (Br-), yoduro (I-), acetato, lactato, maleato, fumarato, oxalato, sulfato, hidrogenosulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, etc.

10 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona procedimientos novedosos adecuados para la preparación de derivados de N-bencilo, N-benzohidrilo, N-tritilo, N-naftilmetilo sustituidos o no sustituidos de lactosamina y sales de los mismos.

15 No se han aislado nunca en forma pura ni caracterizado derivados opcionalmente sustituidos de N-bencil, derivados opcionalmente sustituidos de N-benzohidrilo, derivados opcionalmente sustituidos de N-tritilo y derivados opcionalmente sustituidos de N-naftilmetil-lactosamina. La presente invención proporciona una separación cromatográfica simple de los compuestos titulados usando eluyentes sumamente básicos que contienen amoníaco acuoso. La degradación de estos compuestos sensibles como bases libres podría evitarse por la presencia de amoníaco y se hace posible el aislamiento adicional mediante evaporación, liofilización, precipitación selectiva.

La preparación de base libre de lactosamina N-sustituída dio acceso directo a formación de numerosas sales de lactosamina o bien en disoluciones acuosas o bien en disoluciones anhidras usando los ácidos correspondientes.

20 Así, por ejemplo, pudo obtenerse N-bencil-lactosamina en rendimiento excelente usando la reestructuración de Heyns de N-bencil-lactulosilamina. La separación cromatográfica posterior proporcionó N-bencil-lactosamina como base pura. Las formaciones de sales adicionales con ácidos, tales como HCl acuoso, HCl anhidro en MeOH, ácido sulfúrico, etc. dieron las sales N-sustituídas novedosas de lactosamina en rendimientos cuantitativos.

La presente invención proporciona procedimientos novedosos para el uso de lactosaminas N-sustituídas purificadas caracterizadas por la fórmula general 5.

25 Una de las aplicaciones más importantes de compuestos novedosos de fórmula general 5 es la eliminación del sustituyente R^2 mediante hidrogenólisis o cualquier otro procedimiento conocido en la técnica para producir diferentes sales de lactosamina. La reacción podría catalizarse con numerosos catalizadores metálicos de Pd, Ni u otros conocidos en la técnica en un intervalo amplio de temperatura y presión. El producto hidrogenolizado tiene excelente pureza y no requiere purificación adicional.

30 La N-acilación es también una derivatización importante de compuestos novedosos caracterizados por la fórmula general 5 proporcionando derivados de N-acil-lactosamina descritos en la fórmula general 1.

Normalmente, la reacción se lleva a cabo o bien en disolución acuosa o anhidra con el uso de un agente acilación en presencia/ausencia de una base. Se incluyen disolventes, pero no se limitan a acetona, metanol, agua, 1,4-dioxano, DMF, tetrahidrofurano, alcoholes, etc. y las mezclas de los mismos.

35 Los agentes de acilación son ácidos orgánicos activados conocidos en la técnica. Normalmente, anhídridos de ácido, como anhídrido acético, o haluros de ácido como cloruro de acetilo se usan como agentes de acilación. La base usada para la reacción son bases inorgánicas u orgánicas conocidas en la técnica. Normalmente, bases inorgánicas aplicadas para la reacción son carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, bases orgánicas son piridina, trietilamina o diisopropiletilamina. El tiempo de reacción para la acilación normalmente varía desde 30 min. hasta 24 horas dependiendo de las estructuras de sustratos, la temperatura fijada y la naturaleza del agente de acilación y la base usados. Los productos se obtienen normalmente en altos rendimientos del 80% al 95%.

45 Un procedimiento preferido de la presente invención, adecuado para la preparación de derivados de N-bencil-lactosamina novedosos es la carbamoilación de la amina libre. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en disolución con un agente de carbamoilación en presencia, o ausencia de una base. Pueden usarse disolventes incluyendo, pero sin limitarse a, acetona, metanol, agua, 1,4-dioxano, DMF, tetrahidrofurano, etc. y las mezclas de los mismos para tal transformación química.

50 Los agentes de carbamoilación son carbamatos acíclicos activados conocidos en la técnica. Normalmente podrían usarse como agentes de acilación haluros de acilo tales como cloruro de benciloxycarbonilo, cloruro de tricloroetiloxycarbonilo, ésteres activos de ácido carbónico O-alkil-sustituído conocidos en la técnica. Ciertos catalizadores básicos aplicados para la reacción de acilación son bases inorgánicas u orgánicas conocidas en la técnica. Normalmente, bases inorgánicas aplicadas para la reacción son carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, bases orgánicas son piridina, trietilamina o diisopropiletilamina. El tiempo de reacción para la carbamoilación normalmente varía desde 30 min. hasta 24 horas dependiendo de las estructuras de

sustratos, la temperatura de fijación y la naturaleza del agente de carbamoylación y la base usados. Los productos se obtienen normalmente en altos rendimientos del 80% al 95%.

5 La presente invención también proporciona procedimientos para la preparación de derivados de lactosamina N-sustituidos (N-bencilo, N-naftil-metilo, N-benzohidrilo, N-tritilo, etc.) novedosos por medio de la protección de la amina N-sustituida con reactivos vinílogos acíclicos.

Normalmente, la reacción se lleva a cabo en disolución con el uso de un reactivo vinílico activado en presencia o ausencia de una base. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo pero sin limitarse a acetona, metanol, agua, 1,4-dioxano, DMF, tetrahidrofurano, etc. y las mezclas de los mismos.

10 Preferiblemente, el grupo saliente de los reactivos vinílogos aplicados podrían ser alcoxilo, ariloxilo, alquilamino y dialquilamino, grupos preparados a partir de derivados de metileno activos con ortoformiato de trialquilo o dimetilacetil de N,N-dimetilformamida. La base usada para la reacción son bases inorgánicas u orgánicas conocidas en la técnica. Normalmente, bases inorgánicas aplicadas para la reacción carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, bases orgánicas son piridina, trietilamina o diisopropil-etilamina. El tiempo de reacción normalmente varía desde 30 min. hasta 24 horas dependiendo de las estructuras de sustratos, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo y la base usados. Los productos se obtienen normalmente en
15 altos rendimientos del 80% al 95%.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona procedimientos novedosos para la preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina y otros derivados de lactosamina usando derivados de N-lactosamina opcionalmente sustituidos novedosos caracterizados por las fórmulas generales 1-5.

20 Un procedimiento preferido para la preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina y otros derivados de lactosamina está implicado en una hidrogenólisis catalizada con metal de una sustancia de fórmulas generales 1 - 5 en presencia de ácido.

Pueden usarse para tal transformación química disolventes usados para la reducción incluyendo, pero sin limitarse a metanol, etanol, agua, ácido acético, acetato de etilo, etc. y las mezclas de los mismos.

25 El metal usado para la reacción incluye, pero sin limitarse a paladio, platino o níquel, en cualquier forma como paladio en carbón, óxido de platino, níquel Raney.

El ácido usado para la reacción puede ser ácidos inorgánicos, como HCl, y ácidos orgánicos como ácido acético. La presión aplicada para la reacción varía entre 1 bar y 50 bar.

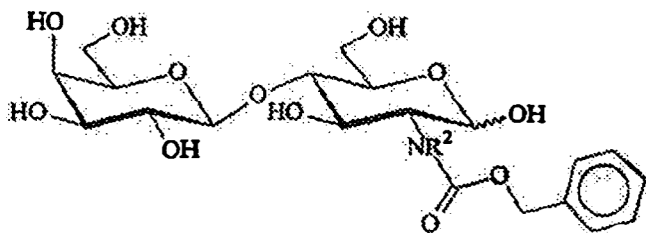
30 Otro procedimiento preferido para la preparación de lactosamina, sales de lactosamina, N-acetil-lactosamina y numerosos otros derivados de lactosamina está implicado en una hidrogenación catalizada con metal de una sustancia caracterizada por las fórmulas generales 2 - 4 en presencia de ácido, seguido de eliminación de la amida viníloga acíclica mediante nucleófilos de nitrógeno o mediante gas halógeno. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a metanol, etanol, agua, ácido acético, acetato de etilo, etc. y las mezclas de los mismos.

35 El metal usado para la reacción incluye, pero sin limitarse a paladio, platino o níquel, en cualquier forma como paladio en carbón, óxido de platino, níquel Raney. El ácido usado para la reacción puede ser ácidos inorgánicos, como HCl, y ácidos orgánicos como ácido acético. La presión aplicada para la reacción varía entre 1 bar y 50 bar.

40 La eliminación de la amida viníloga acíclica se realiza normalmente usando aminas primarias acuosas o anhidas, como etilamina, butilamina, etc., o hidrazinas, como hidrato de hidrazina, acetato de hidrazina, etc., derivados de hidroxilamina o disolución acuosa de amoníaco o gas amoníaco en condiciones anhidas.

La presente invención también proporciona procedimientos usando gas cloro para la eliminación de grupos protectores de amida viníloga acíclica proporcionando clorhidrato de lactosamina en una etapa funcional.

Una realización preferida de la presente invención proporciona derivados de N-benciloxicarbonil-lactosamina novedosos caracterizados por la fórmula general 6:



Fórmula general 6

en la que

R² es tal como se define en la fórmula general 1.

5 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona procedimientos para la preparación y el uso de derivados de N-benciloxycarbonilo opcionalmente sustituidos de lactosamina de fórmula general 6 tales como la preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina.

Un procedimiento preferido para la preparación de derivados de N-benciloxycarbonilo opcionalmente sustituidos de lactosamina incluye la protección de N-benciloxycarbonilo de la mezcla bruta obtenida mediante hidrogenólisis de un producto de la reestructuración de Heyns seguido de purificación del producto.

10 Pueden usarse para tal transformación química disolventes usados para la reacción incluyendo, pero sin limitarse a metanol, etanol, agua, ácido acético, acetato de etilo, DMF, THF, etc. y las mezclas de los mismos.

Los agentes reactivos usados para la reacción son derivados de carbobenciloxilo (Z) activados, como Z-Cl, o Z-OSu.

15 La base usada para la reacción son bases inorgánicas u orgánicas conocidas en la técnica. Normalmente, bases inorgánicas aplicadas para la reacción son carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, bases orgánicas son piridina, trietilamina o diisopropiletilamina. El tiempo de reacción normalmente varía desde 30 min. hasta 24 horas dependiendo de las estructuras de sustratos, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo y la base usados. Los productos se obtienen normalmente en altos rendimientos del 80% al 95%.

Una realización preferida usa el derivado de N-bencilo purificado de lactosamina en condiciones de reacción similares descritas anteriormente.

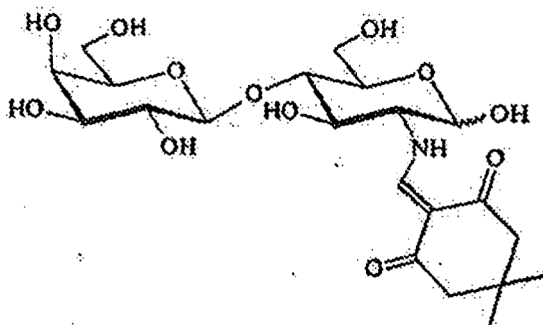
20 Una de las realizaciones preferidas más importantes de la presente invención es adecuada para la preparación a gran escala de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina usando hidrogenólisis catalizada con metal de una sustancia caracterizada por la fórmula general 6 en presencia de ácido.

Pueden usarse para tal transformación química disolventes usados para la reducción incluyendo, pero sin limitarse a metanol, etanol, agua, ácido acético, acetato de etilo, etc. y las mezclas de los mismos.

25 El metal usado para la reacción incluye, pero sin limitarse a paladio, platino o níquel en cualquier forma como paladio en carbón, óxido de platino, níquel Raney. El ácido usado para la reacción puede ser ácidos inorgánicos, como HCl, y ácidos orgánicos como ácido acético. La presión aplicada para la reacción varía entre 1 bar y 50 bar.

En el caso de la preparación de N-acetil-lactosamina, la hidrogenólisis está seguida de una etapa de N-acetilación selectiva llevada a cabo en agua, metanol u otro disolvente adecuado con el tratamiento de anhídrido acético o cloruro de acetilo.

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona un derivado de N-Dmc novedoso de lactosamina caracterizado por la fórmula 7:



Fórmula general 7

35 El derivado de N-Dmc de lactosamina no se ha preparado nunca. Es extremadamente importante enfatizar, que la invención pone a prueba un procedimiento simple para la preparación de compuestos de fórmula 7 usando la reestructuración de Heyns seguida de una N-derivatización y cristalización. Este procedimiento podría ampliarse hasta proporcionar una base de producción a gran escala.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona procedimientos para la preparación y el uso de use de derivado de N-Dmc de lactosamina de fórmula 7, tal como la preparación de lactosamina, sus sales y N-acetil-lactosamina.

40 Un procedimiento preferido para la preparación de derivado de N-Dmc novedoso de lactosamina es la reacción de la

mezcla de reacción bruta obtenida mediante hidrogenación de un producto de la reestructuración de Heyns con reactivo vinílico acíclico preparado mediante la condensación de dimedona con dimetilacetal de N,N-dimetilformamida.

5 Normalmente la reacción se lleva a cabo en disolución con un reactivo de Dmc activado (grupos salientes son O-alquilo, O-arilo, N-alquilo, N,N-dialquilo) en presencia o ausencia de una base.

Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, agua, 1,4-dioxano, DMF, tetrahidrofurano, agua, metanol, etanol, etc. y las mezclas de los mismos.

Para la preparación de reactivos, la función metileno de la dimedona se activa con ortoformiato de trimetilo, o dimetilacetal de N,N-dimetilformamida

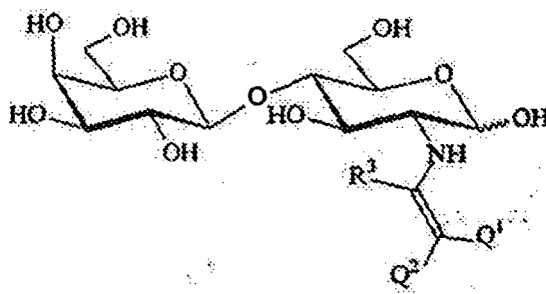
10 La base usada para la reacción son bases inorgánicas u orgánicas conocidas en la técnica. Normalmente, bases inorgánicas aplicadas para la reacción son carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, bases orgánicas son piridina, trietilamina o diisopropilamina.

15 El tiempo de reacción normalmente varía desde 30 min. hasta 24 horas dependiendo de las estructuras de sustratos, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo y la base usados. Los productos se obtienen normalmente en altos rendimientos del 80% al 95% sin ninguna cromatografía. Los disolventes usados para la precipitación selectiva son etanol (99%-96%) o metanol.

20 Un procedimiento preferido adicional para la preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina a partir de lactosamina protegida con Dmc novedosa se basa en la eliminación del grupo protector Dmc con nucleófilos de nitrógeno o con halógeno gas. Los disolventes usados para la reacción de desprotección incluyen pero no se limitan a metanol, etanol, agua, ácido acético, acetato de etilo, etc. y las mezclas de los mismos.

25 La eliminación del grupo Dmc se realiza normalmente usando aminas primarias, como etilamina, butilamina, etc., o hidrazinas, como hidrato de hidrazina, acetato de hidrazina, etc., disolución acuosa de amoníaco o gas amoníaco en condiciones anhidras. El grupo protector Dmc puede escindirse usando gas cloro proporcionando clorhidrato de lactosamina en una etapa funcional. Los productos se obtienen normalmente mediante precipitación selectiva añadiendo disolventes apolares como dietil éter, diisopropil éter, hexano, acetato de etilo, acetona, etc., en altos rendimientos del 80% al 95%, sin ninguna cromatografía.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona derivados de amida vinílogos acíclicos novedosos de lactosamina caracterizados por la fórmula general 8:



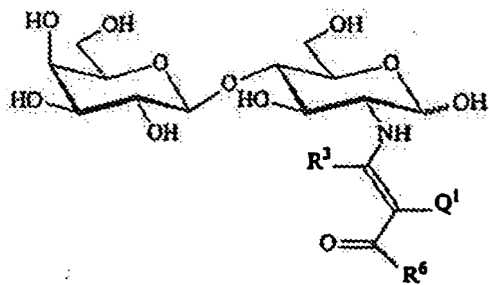
Fórmula general 8

30 en la que

R^3 , Q^1 y Q^2 son tal como se definen en la fórmula general 2.

35 La preparación de derivados de lactosamina novedosos caracterizados por la fórmula general 8 podría producirse o bien mediante la protección de amidas vinílogas de la propia lactosamina, tratamiento con reactivos vinílogos de la mezcla de reacción de reestructuración de Heyns o por medio de hidrogenólisis de compuestos vinílogos caracterizados por las fórmulas generales 2-4 y la fórmula general 6.

Una realización preferida de la presente invención proporciona derivados de lactosamina novedosos caracterizados por la fórmula general 9:

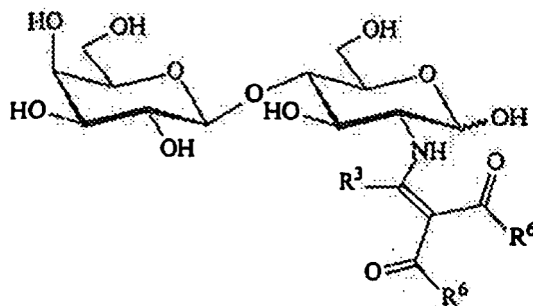


Fórmula general 9

en la que R^3 y Q^1 son tal se definen en la fórmula general 2; y

R^6 es tal como se define para la fórmula general 3.

- 5 Una realización preferida adicional de la presente invención proporciona derivados de lactosamina novedosos caracterizados por la fórmula general 10:



Fórmula general 10

en la que

R^3 es tal como se define en la fórmula general 2; y

R^6 es tal como se define para la fórmula general 3. R^6 se define para la fórmula general 3.

- 10 El siguiente aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para la preparación y el uso de derivados de lactosamina de amida viníloga acíclica de la fórmula general 10, especialmente para la preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina.

- 15 Un procedimiento preferido para la preparación de derivados de amida vinílogos acíclicos novedosos de lactosaminas de fórmula general 10 implica el tratamiento de lactosamina libre o la propia mezcla de reestructuración de Heyns mediante reactivos vinílogos acíclicos activados.

Normalmente, la reacción se lleva a cabo en disolución con un reactivo vinílogo activado en presencia o ausencia de base. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, agua, 1,4-dioxano, DMF, tetrahidrofurano, alcoholes, acetonitrilo, etc. y las mezclas de los mismos.

- 20 Para la preparación de los reactivos vinílogos requeridos, la función de metileno de compuestos de metileno activos se activa con ortoformiato de trimetilo o dimetilacetal de N,N-dimetilformamida o cualquier otro reactivo conocido por un experto en la técnica.

- 25 La base usada para la reacción son bases inorgánicas u orgánicas conocidas en la técnica. Normalmente, bases inorgánicas aplicadas para la reacción son carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, bases orgánicas son piridina, trietilamina o diisopropilamina. El tiempo de reacción normalmente varía desde 30 min. hasta 24 horas dependiendo de las estructuras de sustratos, la temperatura fijada y la naturaleza del agente vinílogo reactivo y la base usados. Los productos se obtienen normalmente en altos rendimientos del 80% al 95% sin ninguna cromatografía.

- 30 Una realización preferida adicional describe procedimientos para la preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina a partir de derivados de amida vinílogos acíclicos novedosos de lactosamina mediante la eliminación del grupo protector de amida viníloga con nucleófilos de nitrógeno o halógeno gas.

Pueden usarse para tal transformación química disolventes usados para la reacción incluyendo, pero sin limitarse a metanol, etanol, agua, ácido acético, acetato de etilo, acetonitrilo, etc. y las mezclas de los mismos.

La eliminación del resto de amida viníloga se realiza normalmente usando aminas, como etilamina, butilamina, etc. o hidrazinas, como hidrato de hidrazina, acetato de hidrazina etc., disolución acuosa de amoníaco o gas amoníaco en condiciones anhidras. El procedimiento de tratamiento final habitual podría basarse en la evaporación de la mezcla de reacción hasta sequedad o basarse en la precipitación selectiva mediante adición de disolventes apolares tal como hexano, éter, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, etc. a la mezcla de reacción bruta.

No es necesaria la separación cromatográfica para el aislamiento de lactosamina como base libre, y/o cualquier sal de lactosamina a partir de la mezcla de reacción de la reacción de desprotección de amida viníloga acíclica.

El resto protector de amida viníloga también puede escindirise usando gas cloro.

Los productos se obtienen normalmente mediante precipitación selectiva añadiendo disolventes apolares como dietil éter, diisopropil éter en altos rendimientos del 80% al 95%, sin ninguna cromatografía.

Diversos usos

Los compuestos definidos en el presente documento y los productos que pueden obtenerse mediante los procedimientos según la presente invención se creen que tienen una gran cantidad de usos dentro de la industria farmacéutica y usos como componentes nutricionales. Varios de estos usos previstos residen en la hipótesis de que los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina) se cree que son inhibidores de galectina. Por tanto, la presente invención también se refiere a:

El uso de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina como alimento funcional, aditivo alimentario funcional, alimento funcional no calórico, alimento funcional para personas mayores.

El uso de lactosamina, sales de lactosamina como componente de preparados para lactantes.

El uso de lactosamina, sales de lactosamina como componente de alimentos para bebés.

El uso de N-acetil-lactosamina como componente de preparados para lactantes.

El uso de N-acetil-lactosamina como componente para alimentos para bebés.

El uso de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina como material de alimentación.

El uso de lactosamina e clorhidrato de lactosamina como agente prebiótico.

El uso de N-acetil-lactosamina como agente prebiótico.

El uso de lactosamina y sales de lactosamina como agente de potenciación de secreción de la insulina.

El uso de N-acetil-lactosamina como agente de potenciación de secreción de la insulina.

El uso de lactosamina y sales de lactosamina como agente de potenciación de secreción de GLP1.

El uso de N-acetil-lactosamina como agente de secreción de GLP1.

El uso de lactosamina y sales de lactosamina como agente de potenciación del sistema inmunitario.

El uso de N-acetil-lactosamina como agente de potenciación del sistema inmunitario.

El uso de lactosamina y sales de lactosamina como agente antimicrobiano activo de composiciones farmacéuticas.

El uso de N-acetil-lactosamina como agente antimicrobiano activo de composiciones farmacéuticas.

El uso de lactosamina y sales de lactosamina como inhibidores de galectina de composiciones farmacéuticas.

El uso de N-acetil-lactosamina como inhibidor de galectina de composiciones farmacéuticas.

Referencias

1. a) H. Paulsen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl 1990, 29, 823-938; b) K. Toshima, K. Tatsuta, Chem. Rev. Ed. Engl. 1993, 93, 1503-1531; c) R.R. Schmidt, W. Kinzy, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1994, 50, 21-123; d) P.J. Garegg, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1997, 52, 179-266; e) P.P. Deshpande, H.M. Kim, A. Zatorski, T.-K. Park, G. Ragupathi, P.O. Livingston, D. Live, S.J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1600-1614; f) A. K. Sakar, J. R. Brown, J. D. Esko, Carbohydr. Res., 2000, 329, 287 - 300.

2. a) C.-H. Wong, R.L. Halcomb, Y. Ichikawa, Angew. Chem. 1995, 107, 569-593; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 521-546, y bibliografía en el mismo; b) R.L. Halcomb en Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (Eds.: K. Drauz,

H. Waldmann), VCH, Weinheim, 1995, páginas 279-315.

3. a) R. Kuhn, W. Kirschenlohr, Liebigs Ann. Chem. 1956, 600, 135-143; b) T.A. Lee, Y.C. Lee, Carbohydr. Res. 1979, 77, 270-274; c) J. Alais, A. Veyrières, Carbohydr. Res. 1981, 93, 164-165; d) E. Lattová, L. Petrus, Carbohydr. Res. 1992, 235, 289-293; e) E. Kaji, F.W. Lichtenthaler, J. Carbohydr. Chem. 1995, 14, 791-803; f) G. Kretschmar, W. Stahl, Tetrahedron 1998, 54, 6341-6358.
4. a) K. Sakai, R. Katsumi, H. Ohi, T. Usui, Y. Ishido, J. Carbohydr. Chem. 1992, 11, 553-565; b) T. Usui, S. Kubota, H. Ohi, Carbohydr. Res. 1993, 244, 315-323; c) G.F. Hermann, Y. Ichikawa, C. Wandrey, F.C.A. Gaeta, J.C. Parson, C.-H. Wong, Tetrahedron Lett. 1993, 34, 3091-3094; d) J. Fang, W. Xie, J. Li, P.G. Wang, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 919-922.
5. T. Kimura, S. Takayama, H. Huang, C.-H. Wong, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2348-2350.
6. G.F. Hermann, U. Kragl, C. Wandrey, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1342-1343.
7. J.H. Yoon, J.S. Rhee, J. Carbohydr. Chem., 2000, 327, 377-383.
8. a) C.-H. Wong, S. L. Haynie, G.M. Whitesides, J. Org. Chem., 1982, 47, 5416-5418; b) J. Thiem, T. Wiemann, Synthesis, 1992, 141-145; c) Y. Ichikawa, Y.-C. Lin, D. P. Dumas, G.-J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, J. C. Paulson, C.-H. Wong, J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 9283-9298.
9. A. Zervosen, L. Elling, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 1836-1840.
10. K. Heyns, K.-H. Meinecke, Chem. Ber., 1953, 86, 1453-1462.
11. K. Heyns, K.-W. Pflughaupt, D. Müller, Chem. Ber., 1968 101, 2807-2814,
12. T.M. Wrodnigg, A.E. Stütz, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38, 827-828.

20 Ejemplos

Procedimiento general para la preparación de diamidas de ácido malónico opcionalmente sustituidas:

Se mezclaron 1 mmol de éster dimetílico del ácido malónico y 2 mmol de alquilamina en un matraz de fondo redondo y se agitó la mezcla hasta que los compuestos de partida reaccionaron completamente. El tiempo de reacción varió entre 30 min. y 24 h y la temperatura entre t.a. y la temperatura de reflujo. Cuando finalizó la reacción se aisló el producto como un cristal/sólido blanco.

Los rendimientos eran desde el 80% hasta el cuantitativo.



Se mezclaron 6 g de éster dimetílico del ácido malónico y 10 g de bencilamina en un matraz de fondo redondo y se agitó la mezcla durante 20 min. a 110°C. Cuando finalizó la reacción se aisló el producto como un cristal blanco (12 g).

RMN-¹H. (CDCl₃) δ: 7,77 (sa, 2 H, NH), 7,25 (m, 10 H, aromático), 4,35 y 4,32 (s, 4 H, 2 × -CH₂Ph), 3,19 (s, 2 H, COCH₂CO).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 167,69 (2 × CO), 137,99, 128,90, 127,86, 127,86, 127,70 y 127,70 (aromático), 43,76, 43,76 y 43,13 (2 × -CH₂Ph y COCH₂CO).



Se mezclaron 13,2 g del éster dimetílico del ácido malónico y 21,9 g de butilamina en un matraz de fondo redondo y se agitó la mezcla durante 2 h a 85°C. Cuando finalizó la reacción se aisló el producto como un cristal blanco (29 g).

RMN-¹H. (CDCl₃) δ: 7,56 (sa, 2 H, NH), 3,18 (m, 6 H, COCH₂CO y 2 But), 1,38 (m, 8 H, But), 0,88 (t, 6H, 2 × -CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 167,56 (2 × CO), 43,00 (COC-H₂CO), 39,24, 31,20, 19,95 y 13,61 (Butilo).



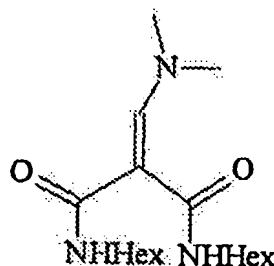
Se mezclaron 13,2 g del éster dimetílico del ácido malónico y 25,2 g de hexilamina en un matraz de fondo redondo y se agitó la mezcla durante 3 h a 70°C. Cuando finalizó la reacción se aisló el producto como un cristal blanco (31 g).

- 5 RMN-¹H. (CDCl₃) δ: 7,51 (sa, 2 H, NH), 3,18 (m, 6 H COCH₂CO y 2 Hexilo), 1,48 (m, 4 H, Hexilo), 1,24 (m, 12 H, Hex), 0,83 (m, 6 H, 2 × -CH₃).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 167,84 (2 × CO), 43,9 (COCH₂CO), 39,88, 31,66, 29,44, 26,79, 22,75 y 14,21 (Hexilo).

Procedimiento general para la preparación de derivados del ácido malónico alcoximetilado y dialquilaminometilado:

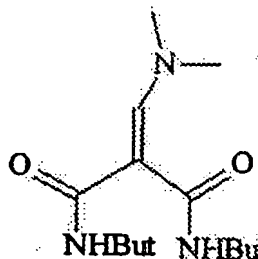
- 10 Se disolvió 1 mmol de derivado de ácido malónico en disolvente orgánico anhidro y se añadió dimetilacetil de dimetilformamida u ortoformiato de trimetilo a la mezcla y se agitó hasta que se formó el producto. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a DCM, tolueno, cloroformo, MeCN, acetona, EtOAc, dioxano, DMF, THF, etc. y las mezclas de los mismos. La temperatura de la reacción varió entre -10°C y la temperatura de reflujo del reactivo. El tiempo de reacción normalmente varió desde 10 min. hasta 2 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aislaron los productos en altos rendimientos desde el 75% hasta el 90%.



- 20 A una disolución de dihexilamida del ácido malónico (500 mg) en la mezcla de DCM (5 ml), tolueno (2 ml) y MeCN (5 ml), se añadió lentamente dimetilacetil de N,N-dimetilformamida (250 μl). Entonces se calentó la mezcla hasta 50°C y se agitó durante 5 h. Se aisló el producto después de la concentración de la mezcla seguido de cristalización (250 mg).

RMN-¹H. (CDCl₃) δ: 7,44 (s, 1 H, -CH=), 7,29 y 6,54 (2 sa, cada 1H, 2 × NH), 3,25 (m, 4 H, Hexilo), 2,90 (s, 6 H, 2 × -NCH₃), 1,50 (m, 4 H, Hexilo), 1,25 (m, 12 H, Hex), 0,85 (m, 6 H, 2 × -CH₃).

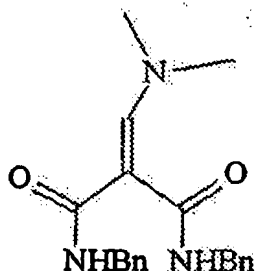
- 25 RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 169,46 y 167,74 (2 × CO), 150,69 (-HN-CH=), 98,09 (C cuat.), 43,57 y 39,94 (2 × -NCH₃), 39,83, 39,77, 31,78, 31,73, 29,95, 29,89, 26,96, 26,82, 22,80, 22,78, 14,27 y 14,24 (Hexilo).



A una disolución de dibutilamida del ácido malónico (500 mg) en DCM (5 ml), se añadió lentamente dimetilacetil de N,N-dimetilformamida (310 μl). Entonces se agitó la mezcla a t.a durante 2 d. Se aisló el producto después de la concentración de la mezcla seguido de cristalización (310 mg).

- 30 RMN-¹H. (CDCl₃) δ: 7,32 y 7,10 (2 sa, cada 1 H, 2 × NH), 7,30 (s, 1 H, -CH=), 3,22 y 3,12 (2 m, cada 2 H, 2 × But), 2,81 (s, 6 H, 2 × -NCH₃), 1,40 y 1,25 (2 m, cada 4 H, But), 0,81 (m, 6 H, 2 × -CH₃).

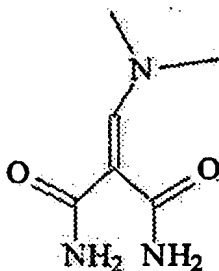
RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 169,38 y 167,89 (2 × CO), 150,53 (-HN-CH=), 97,50 (C cuat.), 43,42 y 43,42 (2 × -NCH₃), 39,63, 39,37, 32,01, 31,99, 20,54, 20,37, 13,97 y 13,89 (Butilo).



- 5 A una disolución de dibencilamida del ácido malónico (500 mg) en la mezcla de DCM (5 ml), tolueno (2 ml) y MeCN (2 ml), se añadió lentamente dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (240 μl). Entonces se agitó la mezcla a t.a. durante 2 d. Se aisló el producto después de la concentración de la mezcla seguido de cristalización (320 mg).

RMN-¹H. (CDCl₃) δ: 8,00 y 7,80 (2 sa, cada 1H, 2 × NH), 7,44 (s, 1H, -CH=), 7,25 (m, 10 H, aromático), 4,49 y 4,43 (2 m, cada 2 H, 2 × -CH₂Ph), 2,73 (sa, 6 H, 2 × -NCH₃).

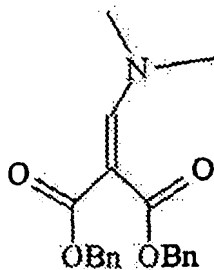
- 10 RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 169,12 y 167,92 (2 × CO), 151,53 (-HN-CH=), 97,02 (C cuat.), 43,78, 43,78, 43,60 y 62,62 (2 × -CH₂Ph y 2 × -NCH₃).



A una disolución de diamida de ácido malónico (1 g) en DMF (15 ml), se añadió lentamente dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (1,4 g). Entonces se calentó la mezcla hasta 50°C y se agitó durante 3 h. Se aisló el producto después de la concentración de la mezcla seguido de cristalización (410 mg).

- 15 RMN-¹H. (DMSO d₆) δ: 7,45 y 7,02 (cada sa, 4 H, 2 × -NH₂), 7,40 (s, 1 H, -CH=), 2,94 y 2,89 (2 × s, cada 3 H, 2 × -NCH₃).

RMN-¹³C (DMSO d₆) δ: 169,16 y 169,15 (2 × CO), 151,08 (-HN-CH=), 96,37 (C cuat.), 43,07 y 42,95 (2 × NCH₃).



- 20 A una disolución de malonato de dibencilo (2 g) en DMF (10 ml), se añadió lentamente dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (904 mg). Entonces se calentó la mezcla hasta 110°C y se agitó durante 30 min. Se aisló el producto después de la concentración de la mezcla seguido de cristalización (910 mg).

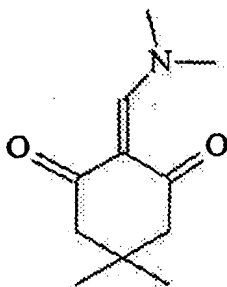
RMN-¹H. (CDCl₃) δ: 7,60 (s, 1 H, -CH=), 7,30 (m, 10 H, aromático), 5,22 (s, 4 H, 2 × -C-H₂Ph), 2,80 (sa, 6 H, 2 × -NCH₃).

RMN-¹³C. (CDCl₃) δ: 167,41 (2 × CO), 154,70 (-HN-CH=), 92,38 (C cuat.), 66,72 y 65,91 (2 × -CH₂Ph y 2 × -NCH₃).

Procedimiento general para la preparación de derivados de 1,3-ciclohexenodiona alcoximetilados y dialquilaminometilados:

Se disolvió 1 mmol de derivado de 1,3-ciclohexenodiona en disolvente orgánico anhidro y se añadió a la mezcla dimetilacetal de dimetilformamida u ortoformiato de trimetilo y se agitó hasta que se formó el producto.

- 5 Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a DCM, tolueno, cloroformo, MeCN, acetona, EtOAc, dioxano, DMF, THF, etc. y las mezclas de los mismos. La temperatura de la reacción varió entre 10°C y la temperatura de reflujo del reactivo. El tiempo de reacción normalmente varió desde 10 min. hasta 2 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aíslan los productos en altos rendimientos desde el 75% hasta el 90%.



- 10 Se disolvió dimedona (10 g) en CHCl_3 (60 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C, se añadió a la mezcla lentamente dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (9,5 ml) en CHCl_3 (20 ml). Entonces se calentó la mezcla hasta reflujo durante 30 min. Se aisló el producto mediante la concentración de la mezcla seguido de cristalización en EtOAc:hexano (1:10, 50 ml) proporcionando 12,8 g de cristal amarillo.

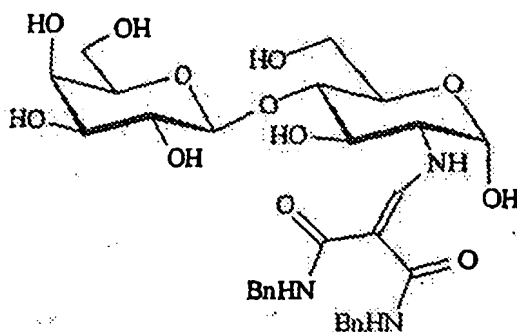
- 15 RMN- ^1H . (DMSO d_6) δ : 8,01 (s, 1H, -CH=), 3,40 y 3,18 (2 x s, cada 3H, 2 x NCH_3), 2,36 (s, 4H, 2 x CH_2), 1,08 (s, 6H, 2 x CH_3).

RMN- ^{13}C (DMSO d_6) δ : 195,71 y 195,70 (2 x CO), 161,92 (-HN-CH=), 108,28 (C cuat.), 52,34 (2 x CH_2), 48,44 y 44,93 (2 x NCH_3), 31,14 y 31,05 (2 x CH_3), 28,66 C- CH_3).

Procedimiento general para la preparación de derivados de amida vinílogos acíclicos de lactosamina:

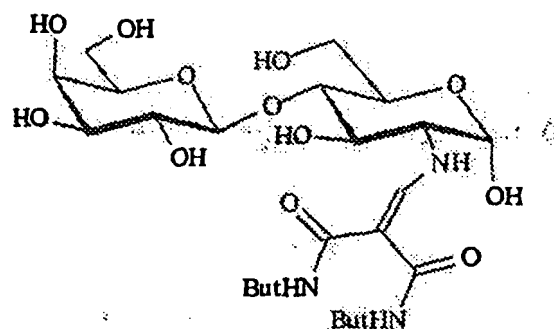
- 20 Se llevó a cabo la reacción normalmente en disolución mediante tratamiento de lactosamina con un reactivo de amida vinílogo activado en presencia o ausencia de una base. La lactosamina de partida puede ser una sustancia pura o una mezcla después de la reacción de reestructuración de Heyns. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, etanol, agua, dioxano, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. El grupo metileno del reactivo de amida vinílogo se activa con ortoformiato de trimetilo o dimetilacetal de N,N-dimetilamida. La base usada para la reacción son bases inorgánicas (como: K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , etc.) o bases orgánicas (como piridina, trietilamina, base de Hünig, etc.). La temperatura de la reacción varió entre -10°C y la temperatura de reflujo de los disolventes. El tiempo de reacción normalmente varió desde 10 min. hasta 2 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aíslan los productos en altos rendimientos desde el 75% hasta el 90%.

- 30 Para fines analíticos, podrían haberse acetilado los productos en piridina y Ac_2O .



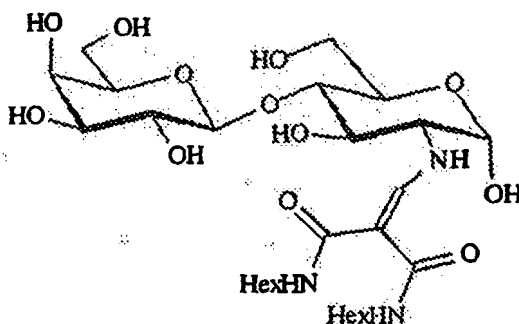
Se disolvió lactosamina (500 mg) en MeOH (5 ml) y se añadió TEA (430 μl). Se añadió a la mezcla dibencilamida de ácido malónico activada (500 mg) y se agitó durante 2 h; entonces se concentró y se aisló el producto mediante

cromatografía en columna.

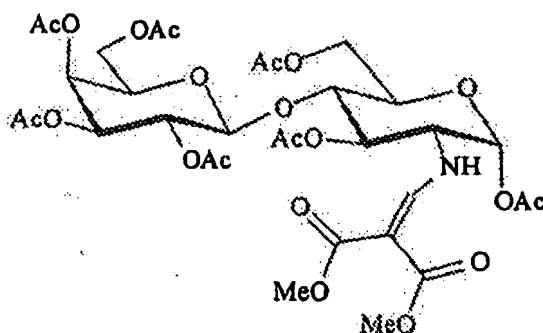


5

Se disolvió lactosamina (500 mg) en MeOH (5 ml) y se añadió TEA (430 μ l). Se añadió a la mezcla dibutilamida de ácido malónico activada (560 mg) y se agitó durante 2 h; entonces se concentró y se aisló el producto mediante cromatografía en columna.



Se disolvió lactosamina (500 mg) en MeOH 5 ml) y se añadió TEA (430 μ l). Se añadió a la mezcla dihexilamida de ácido malónico activada (500 mg) y se agitó durante 2 h; entonces se concentró y se aisló el producto mediante cromatografía en columna.



10

Se disolvió la mezcla bruta de la reacción de reestructuración de Heyns (530 mg) en MeOH (5 ml) y se añadió TEA (430 μ l). Se añadió a la mezcla éster dimetílico del ácido metoximetilmalónico (324 mg) y se agitó durante 2 h; entonces se concentró y se aisló el producto mediante cromatografía en columna. Para el análisis: se disolvió el compuesto (20 mg) en piridina (2 ml), entonces se añadió AC₂O (1 ml) y se agitó durante 12 h. Se concentró la mezcla y se cromatografió dando el producto completamente acetilado.

15

RMN-¹H. (CDCl₃) δ : 9,09 (dd, 1 H, $J_{\text{NH,HC}} = 13,45$ Hz, $J_{\text{NH,2}} = 9,85$ Hz, NH), 7,92 (d, 1 H, -CH=), 6,18 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3,70$ Hz, H-1), 5,35 (m, 2 H, H-3 y H-4'), 5,12 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 7,83$ Hz, $J_{2,3} = 10,34$ Hz, H-2'), 4,97 (dd, 1 H, H-3'), 4,49 (d, 1 H, $J_{1,2} = 7,85$ Hz, H-1), 3,94 (m, 1 H, H-4), 3,78 y 3,72 (2 \times s, cada 3 H, 2 \times OCH₃), 3,54 (m, 1 H, H-2), 2,26, 2,17, 2,12, 2,08, 2,05, 2,05 y 1,97 (7 \times s, cada 3 H, 7 \times OAc).

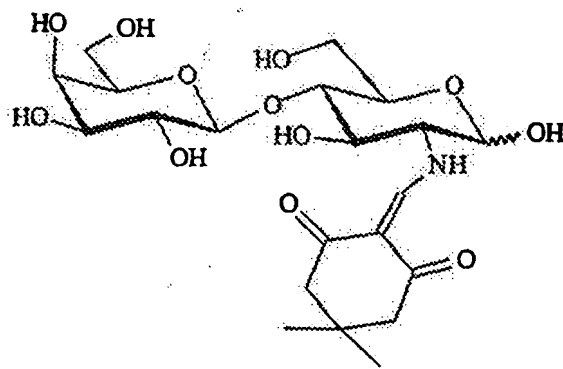
20

RMN-¹³C (CDCl₃) δ : 170,25, 170,14, 170,04, 170,04, 169,99, 169,38, 168,99, 168,7 y 165,08 (9 \times CO), 158,55 (-HN-CH=), 100,98 (C-1'), 91,93 (C cuat.), 90,18 (C-1), 75,19 (C-5), 70,19 (C-5'), 70,55 (C-4), 70,54 (C-3'), 70,5 (C-3),

68,92 (C-2') 66,38 (C-4'), 61,40, 60,95 y 60,56 (C-2, C-6 y C-6') 51,41 y 51,34 (2 × OCH₃), 20,76, 20,73, 20,59, 20,58, 20,57, 20,57 y 20,43 (7 × OAc).

Procedimiento general para la preparación de derivados de 2-metilidinitil-1,3-ciclohexenodiona de lactosamina:

- 5 Se llevó a cabo la reacción normalmente en disolución con un reactivo de amida vinílogo activado en presencia o ausencia de una base. La lactosamina de partida puede ser un producto puro o una mezcla después de la reacción de reestructuración de Heyns. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, etanol, agua, dioxano, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. El grupo metileno del derivado de 1,3-ciclohexenodiona se activa con ortoformiato de trimetilo, o dimetilacetal de N,N-dimetilamida. La base usada para la reacción son bases inorgánicas (como: K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, etc.) o bases orgánicas (como piridina, trietilamina, base de Hünig, etc.). La temperatura de la reacción varió entre -10°C y la temperatura de reflujo de los disolventes. El tiempo de reacción normalmente varió desde 10 min. hasta 2 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aíslan los productos en altos rendimientos desde el 75% hasta el 90%



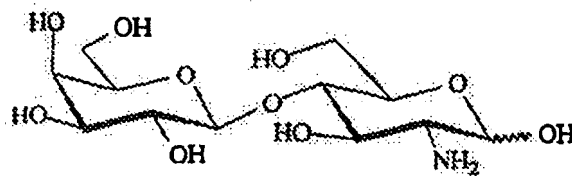
- 15 Se disolvió lactosamina (8 g) en MeOH (30 ml) seguido de la adición de TEA (3 ml). Entonces se añadió el derivado de dimedona dialquilaminometilada (4,16 g) en MeOH (5 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h. Cuando la CCF mostró la conversión completa, se concentró la mezcla y se aisló el producto mediante cristalización en EtOH dando 2,6 g de cristal blanco.
- 20 RMN-¹H. (D₂O) δ: 8,02 (s, 1 H, -CH= α), 7,99 (s, 1 H, -CH= β), 5,17 (d, 1 H, J_{1,2} 3,60 Hz, H-1 α), 4,78 (d, 1 H, J_{1,2} 8,16 Hz, H-1 β), 3,43 (m, 1 H, H-2 α), 3,34 (m, 1 H, H-2'), 3,11 (m, 1 H, H-2 β), 2,24 (m, 2 × CH₂), 0,84 y 0,83 (2 × s, cada 3 H, 2 × -CH₃).
- RMN-¹³C (D₂O) δ: 202,42 y 201,22 (2 × CO), 159,70 (-HN-CH=), 107,76 (C cuat.), 102,98 (C-1'), 93,73 (C-1 β), 90,56 (C-1 α), 77,82, 75,44, 72,57, 71,05, 70,57, 69,72 68,64, 63,93, 61,15 y 57,47 (C-2,3,4,5,6, C-2',3',4', 5',6', todo α), 50,45 y 50,09 (2 × -CH₂), 27,38 y 27,38 (2 × -CH₃).
- 25

Procedimiento general para la preparación de lactosamina mediante el uso de derivados de amida vinílogos acíclicos de lactosamina:

- Se llevó a cabo la reacción normalmente en disolución, usando aminas, hidrazinas o amoníaco.
- 30 Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, etanol, agua, dioxano, DMSO, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. Las aminas como etilamina, butilamina, bencilamina, etc., hidrazinas, como acetato de hidrazina, hidrato de hidrazina, etc., o amoníaco como amoníaco acuoso, o amoníaco anhidro en disolvente (como: metanol, dioxano, etc.), o gas amoníaco se han usado para escindir el grupo protector de amida viníloga. Los productos se obtienen normalmente mediante precipitación selectiva añadiendo disolventes apolares como dietil éter, diisopropil éter, acetona, etanol, isopropanol, etc., en altos rendimientos del 80% al 95%, sin ninguna cromatografía.
- 35 Se disolvieron derivados de amida vinílogos acíclicos de lactosamina (200 mg) en DMSO (1 ml) y se añadió a la mezcla bencilamina (200 mg) y se agitó a t.a. durante 1 h. Se aisló el producto mediante precipitación con dietil éter (20 ml).
- 40 Se disolvieron derivados de amida vinílogos acíclicos de lactosamina (200 mg) en MeOH (10 ml) y se burbujó gas amoníaco a través de la disolución durante 1 h. Se aisló el producto mediante precipitación con dietil éter (20 ml).

Se disolvieron derivados de amida vinílogos acíclicos de lactosamina (500 mg) en MeOH (25 ml) y se burbujeó gas amoníaco a través de la disolución durante 2 h. Se aisló el producto mediante precipitación con dietil éter (50 ml).

Se añadieron derivados de amida vinílogos acíclicos de lactosamina (12 g) a una disolución de amoníaco en MeOH (420 ml, 8%) y se agitó la mezcla durante 3 h. Se aisló el producto mediante precipitación con dietil éter (900 ml).



5 RMN-¹H. (D₂O) δ: 5,23 (d, 1 H, J_{1,2} 3,10 Hz, H-1 α), 4,75 (d, 1 H, J_{1,2} 8,43 Hz, H-1 β), 4,25 (d, 1 H, J_{1,2} 7,25 Hz, H-1' α y β) 3,34 (m, 1 H, H-2' α y β), 3,14 (dd, 1 H, H-2 α), 2,83 (m, 1 H, H-2 β).

RMN-¹³C (D₂O) δ: 103,13 (C-1' β), 103,08 (C-1' α), 92,67 (C-1 α), 88,99 (C-1 β), 78,08, 75,51, 72,54, 71,05, 70,38, 68,62 68,45, 61,23, 59,74 y 54,13 (C-2,3,4,5,6, C-2',3',4',5',6', todo α).

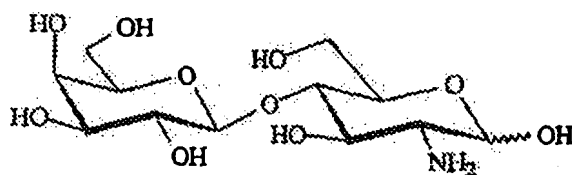
10 **Procedimiento general para la preparación de lactosamina mediante el uso de derivados de 2-metilidinitil-1,3-ciclohexenodiona de lactosamina:**

Se llevó a cabo la reacción normalmente en disolución, usando aminas, hidrazinas o amoníaco.

15 Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, etanol, agua, dioxano, DMSO, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. Las aminas como etilamina, butilamina, bencilamina, etc., hidrazinas, como acetato de hidrazina, hidrato de hidrazina, etc., o amoníaco como amoníaco acuoso, o amoníaco anhidro en disolvente (como: metanol, dioxano, etc.), o gas amoníaco se han usado para escindir el grupo protector de amida vinílogo. Los productos se obtienen normalmente mediante precipitación selectiva añadiendo disolventes apolares como dietil éter, diisopropil éter, acetona, etanol, isopropanol, etc.) en altos rendimientos del 80% al 95%, sin ninguna cromatografía.

20 Se disolvió derivado de (2-metilidinitil-1,3-ciclohexenodiona de lactosamina (200 mg) en DMF (1 ml) y se añadió a la mezcla bencilamina (1 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. Se aisló el producto mediante precipitación con acetona (10 ml).

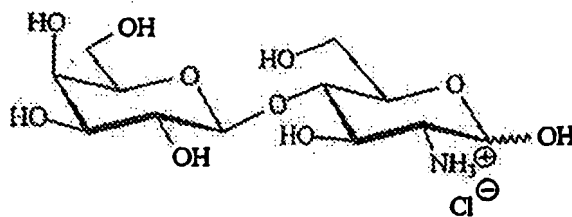
25 Se disolvió derivado de (2-metilidinitil-1,3-ciclohexenodiona de lactosamina (100 mg) en mezcla de etanol-metanol (10 ml, 1 ml respectivamente) y se burbujeó gas amoníaco a través de la disolución durante 45 min. Se aisló el producto mediante precipitación con dietil éter (5 ml).



Datos de RMN: véase el experimento anterior.

Preparación general de sales de lactosamina y derivados de lactosamina:

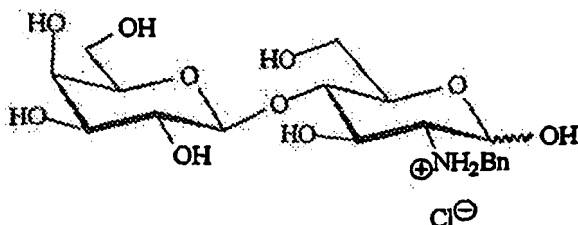
30 La formación de sales de lactosamina y derivados de lactosamina se llevó a cabo normalmente en disolución a partir de la forma amino libre de derivado de lactosamina usando sales o ácidos inorgánicos u orgánicos. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, etanol, agua, dioxano, DMSO, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. Los ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a HCl, H₂SO₃, HNO₃, H₃PO₄, etc. concentrados o diluidos en agua o cualquier otro disolvente tal como metanol, etanol, dioxano, etc. También pueden usarse las sales de estos ácidos. Los ácidos orgánicos incluyen ,
35 pero no se limitan a ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, etc., y sales de éstos. Los productos se obtienen normalmente mediante precipitación selectiva añadiendo disolventes apolares como dietil éter, diisopropil éter, acetona, etanol, isopropanol, etc., en altos rendimientos del 80% al 95%, o mediante cristalización en alto rendimiento del 80% al 95% sin ninguna cromatografía.



Se disolvió lactosamina (200 mg) en MeOH (3 ml), y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Entonces se añadió a la mezcla HCl en MeOH (430 μ l, 1,4 mmol/ml) y se agitó durante 10 min. Se aisló el producto añadiendo EtOH (3 ml) y acetona (20 ml) proporcionando 120 mg de polvo blanco.

- 5 RMN-¹H. (D₂O) δ : 5,23 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,10 Hz, H-1 α), 4,75 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8,43 Hz, H-1 β), 4,25 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7,25 Hz, H-1' α y β) 3,34 (m, 1 H, H-2' α y β), 3,14 (dd, 1 H, H-2 α), 2,83 (m, 1 H, H-2 β).

RMN-¹³C (D₂O) δ : 103,13 (C-1' β), 103,08 (C-1' α), 92,67 (C-1 α), 88,99 (C-1 β), 78,08, 75,51, 72,54, 71,05, 70,38, 68,62 68,45, 61,23, 59,74 y 54,13 (C-2,3,4,5,6, C-2',3',4',5',6', todo α).



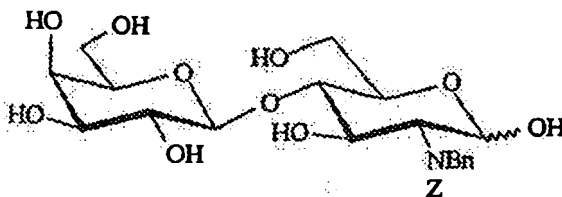
- 10 Se disolvió N-bencil-lactosamina (200, mg) aislada mediante cromatografía en columna después de la reacción de reestructuración de Heyns en MeOH (5 ml), y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Entonces se añadió a la mezcla HCl en MeOH (400 μ l, 1,4 mmol/ml) y se agitó durante 10 min. Se aisló el producto añadiendo EtOH (2 ml) y acetona (20 ml) proporcionando 100 mg de polvo blanco.

- 15 RMN-¹H. (D₂O) δ : 7,30 (m, 5 H, aromático), 5,33 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,57 Hz, H-1 α), 4,90 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8,40 Hz, H-1 β), 4,23 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7,69 Hz, H-1' α), 4,20 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7,43 Hz, H-1' β), 3,36 y 3,33 (m, 2 H, H-2' α y β), 3,10 (dd, 1 H, H-2 α), 2,83 (m, 1 H, H-2 β).

Procedimiento general para la preparación de derivados de N-benciloxycarbonilo de lactosamina:

Se llevó a cabo la reacción normalmente en disolución, usando derivados de lactosamina-lactosamina pura, o mezclas de reacción brutas después de la reestructuración de Heyns.

- 20 Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, etanol, agua, dioxano, DMSO, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. Los agentes reactivos usados para esta reacción son derivados de carbenciloxilo (Z) activados como Z-Cl, Z-OSu. La base usada para la reacción are bases inorgánicas (como: K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, etc.) o bases orgánicas (como piridina, trietilamina, base de Hüning, etc.). La temperatura de la reacción varió entre -10°C y la temperatura de reflujo de los disolventes. El tiempo de reacción normalmente varió desde 30 min. hasta 1 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aíslan los productos en altos rendimientos desde el 80% hasta el 95%.

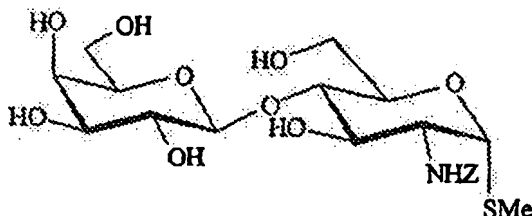


- 30 Se disolvió N-bencil-lactosamina (1 g, purificada mediante cromatografía en columna de la mezcla después de la reestructuración de Heyns) en MeOH (20 ml) y se añadió a la mezcla K₂CO₃ (500 mg). Z-Cl se añadió a una disolución a 0°C y se agitó durante 30 min, entonces se concentró. Se lavó el residuo sólido con terc-butilmetil éter (50 ml) para eliminar impurezas apolares. Se obtuvo el producto mediante lavado del polvo con EtCO/acetona (70

ml, 1:1). Se recogieron los lavados y se concentraron.

RMN-¹H. (D₂O) δ: 7,20 (m, 10 H, aromático), 4,38 (d, 1 H, J_{1,2} 7,46 Hz, H-1' α y β), 4,27 (d, 1 H, J_{1,2} 2,70 Hz, H-1 α), 4,23 (d, 1 H, J_{1,2} 7,02 Hz, H-1 β), 3,43 (m, 1 H, H-2' α y β), 3,35 (m, 1 H, H-2 α y β).

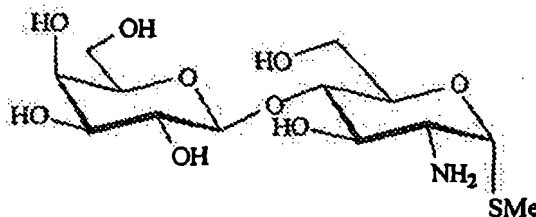
5 RMN-¹³C (D₂O) δ: 146,13 (CO), 94,86 y 94,08 (C-1 y C-1' α), 76,69, 75,06, 74,34, 73,00, 72,59, 71,95, 71,05, 69,01, 66,00, 61,71, 61,03 y 54,55 (C-2,3,4,5,6, C-2',3',4',5',6', y 2 × -CH₂ todo α).



10 Se disolvieron metil-1-desoxi-1-tio-α-D-lactosamina (150 mg, véanse datos de RMN a continuación) y NaHCO₃ (170 mg) en la mezcla de agua (2 ml) y MeCN (1 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió Z-Cl (170 μl) en MeCN (1 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a t.a. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna dando 100 mg de producto.

RMN-¹H. (CD₃OD) δ: 7,36 (m, 5H, aromático), 5,36 (d, 1H, J_{1,2} 5,36 Hz, H-1), 4,38 (d, 1H, J_{1,2} 7,16 Hz, H-2), 3,88 (m, 1 H, H-2), 3,54 (m, 1 H, H-2'), 2,05 (s, 3 H, SMe).

RMN-¹³C (CD₃OD) δ: 157,37 (CO), 103,94 (C-1'), 85,38 (C-1), 80,28, 75,90, 73,58, 71,40, 69,96, 69,07 y 66,37 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-3', C-4' y C-5'), 61,29 y 60,68 (C-6 y C-6'), 55,71 (C-2), 12,09 (SMe).

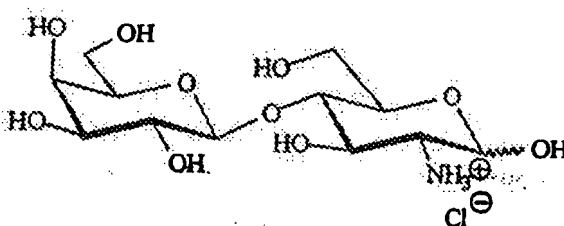


15 RMN-¹H. (D₂O) δ: 5,08 (d, 1 H, J_{1,2} 5,20 Hz, H-1), 4,27 (d, 1 H, J_{1,2} 7,72 Hz, H-1'), 3,97 (m, 1 H, H-5'), 3,73 (m, 1 H, H-4'), 3,71 (m, 2 H, H-6'), 3,57 (m, 2H, H-6), 3,55 (m, 1 H, H-5), 3,46 (m, 1H, H-3'), 3,44 (m, 1 H, H-4), 3,42 (m, 1 H, H-3), 3,35 (m, 1 H, H-2'), 2,94 (m, 1 H, H-2), 1,86 (s, 3 H, SMe).

20 RMN-¹³C (D₂O) δ: 103,12 (C-1'), 87,02 (C-1), 79,31 (C-4), 75,49 (C-5), 73,19 (C-3), 72,66 (C-3'), 71,28 (C-5'), 71,05 (C-2'), 68,64 (C-4'), 61,13 C-6'), 60,19 (C-6), 54,81 (C-2), 12,68 (SMe).

Procedimiento general para la preparación de lactosamina y derivados de la misma a partir de derivados de N-benciloxycarbonilo de lactosamina:

25 Se llevó a cabo la reacción normalmente en disolución usando H₂ como agente reductor. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a metanol, etanol, agua, dioxano, THF, alcoholes, y las mezclas de los mismos. La reacción podría catalizarse con numerosos catalizadores de metal de Pd, Ni, Pt u otros conocidos en la técnica en un amplio intervalo de temperatura y presión. La fuente de H₂ puede ser gas H₂, u otro reactivo como ácido fórmico o formiato de amonio. El tiempo de reacción normalmente varió desde 1 h hasta 3 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada, la presión fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aíslan los productos en altos rendimientos desde el 80% hasta el 95%.



30 Se disolvió N-bencil, N-benciloxycarbonil-lactosamina (200 mg) en MeOH (30 ml) y se añadió a la mezcla HCl en 20

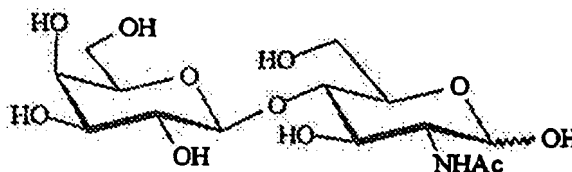
MeOH (400 μ l, 1,4 mmol/ml) seguido de adición de Pd/C (50 mg) y se agitó bajo H₂ (20 bar) durante 8 h. Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado proporcionando lactosamina (100 mg) como polvo blanco. Datos de RMN: véase el experimento anterior (preparación general de sales de lactosamina y derivados de lactosamina)

Procedimiento general para la preparación de NAc-lactosamina:

5 Se usaron dos procedimientos diferentes para preparar el compuesto diana.

El primer procedimiento era una N-acetilación selectiva. La reacción se llevó a cabo en disolución en presencia o ausencia de una base con un agente de acilación. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, etanol, agua, dioxano, DMSO, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. La base usada para la reacción son bases inorgánicas (como: K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, etc.) o bases orgánicas (como piridina, trietilamina, base de Hunig, etc.). Los agentes de acilación son derivados de ácido acético activados conocidos en la técnica. Normalmente se usaron anhídrido acético y cloruro de acetilo como agente de acilación. La temperatura de la reacción varió entre -10°C y la temperatura de reflujo de los disolventes. El tiempo de reacción normalmente varió desde 30 min. hasta 2 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aíslan los productos en altos rendimientos desde el 80% hasta el 90%.

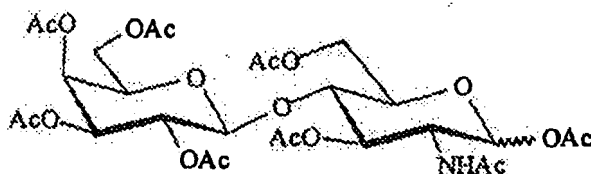
10 El segundo procedimiento era una per-acetilación seguido de una de-O-acetilación. La primera reacción se llevó a cabo en disolución en presencia o ausencia de una base con un agente de acilación. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, dioxano, DMSO, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. Las base usada para la reacción son bases inorgánicas (como: K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, etc.) o bases orgánicas (como piridina, trietilamina, base de Hünig, etc.). Los agentes de acilación son derivados de ácido acético activados conocidos en la técnica. Normalmente se usaron anhídrido acético y cloruro de acetilo como agente de acilación. La temperatura de la reacción varió entre -10°C y la temperatura de reflujo de los disolventes. El tiempo de reacción normalmente varió desde 30 min. hasta 2 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aíslan los productos en altos rendimientos desde el 75% hasta el 90%. La segunda reacción se llevó a cabo en disolución en presencia de una base. Pueden usarse para tal transformación química disolventes incluyendo, pero sin limitarse a acetona, metanol, etanol, agua, dioxano, DMSO, THF, DMF, alcoholes, MeCN, y las mezclas de los mismos. Las base usada para la reacción son bases inorgánicas (como: K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, etc.) o bases orgánicas (como NaOMe, NaOEt, etc.). La temperatura de la reacción varió entre 0°C y la temperatura de reflujo de los disolventes. El tiempo de reacción normalmente varió desde 30 min. hasta 1 d dependiendo de las estructuras, la temperatura fijada y la naturaleza del agente reactivo. Se aíslan los productos en altos rendimientos desde el 70% hasta el 90%.



Primer procedimiento: se disolvió lactosamina (50 mg) en MeOH (1 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Entonces se añadió a la mezcla Ac₂O (100 μ l) y se agitó a t.a. durante 20 min. Se aisló el producto mediante precipitación con acetona (1 ml) y hexano (1 ml) dando 30 mg de polvo blanco.

35 RMN-¹H. (D₂O) δ : 4,98 (d, 1 H, J_{1,2} 2,00 Hz, H-1 α), 4,49 (d, 1 H, J_{1,2} 7,29 Hz, H-1 β), 4,25 (d, 1 H, J_{1,2'} 7,71 Hz, H-1' α y β), 3,68 (dd, 1 H, H-2 α), 3,52 (m, 1 H, H-2 β), 3,34 (m, 1 H, H-2' α y β), 1,82 (s, 3 H, NHAc).

RMN-¹³C (D₂O) δ : 174,49 (CO), 102,87 (C-1' α y β), 94,90 (C-1 β), 90,59 (C-1 α), 78,74, 75,41, 72,53, 71,01, 70,31, 69,32 68,59, 61,10, 59,95 y 53,76 (C-2,3,4,5,6, C-2',3',4',5',6', todo α).



40 Segundo procedimiento: se disolvió lactosamina (1 g) en piridina (6 ml) y se añadió a la mezcla Ac₂O (3 ml) y se conservó durante 5 h. Entonces se concentró la mezcla y se concentró conjuntamente con tolueno. Se aisló el producto mediante cromatografía en columna.

RMN-¹H. (CDCl₃) δ: 6,06 (d, 1 H, J_{1,2} 3,61 Hz, H-1 α), 5,96 (d, 1 H, J_{2,NH} 9,77 Hz, NH β), 5,74 (d, 1 H, J_{2,NH} 9,14 Hz, NH α), 5,61 (d, 1 H, J_{1,2} 7,77 Hz, H-1 β), 5,34 (m, 2 H, H-4' α y β), 5,21 (m, 2H, H-3 α y β), 5,07 (m, 2H, H- 2' α y β), 4,94 (m, 2H, H-3' α y β), 4,51 (d, 1 H, J_{1',2'} 7,87 Hz, H-1' α), 4,46 (d, 1 H, J_{1',2'} 7,83 Hz; H-1' β), 4,43 y 4,11 (m, 8 H, H-6, H-6' α y β), 4,36 y 4,29 (m, 2 H, H-2 α y β), 3,87 y 3,83 (m, 2 H, H-4 α y β), 3,84 y 3,77 (m, 4 H, H-5, H-5' α y β).

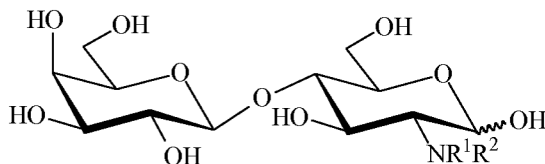
5 RMN-¹³C (CDCl₃) δ: 171,34, 170,48, 170,30, 170,29, 170,28, 170,27, 170,16, 170,09, 170,04, 170,01, 169,98, 169,97, 169,38, 169,33, 169,25 y 168,76 (16 x CO), 101,19 y 100,74 (C-1' α y β), 92,26 y 90,38 (C-1 α y β), 75,64, 74,67, 73,32, 71,93, 70,87, 70,81, 70,66, 70,66, 70,53, 70,26, 68,97 y 68,82 (C-3, C-4, C-5, C-2', C-3', C- 5' α y β), 66,51 y 66,47 (C-4' α y β), 61,47, 61,46, 60,74 y 60,69 (C-6 y C-6' α y β), 51,74 y 50,76 (C- 2 α y β) 23,04 y 22,95 (Nac α y β).

10 Se disolvió la lactosamina per-acetilada (250 mg) en MeOH (20 ml) y se añadió a la mezcla NaOMe (35 mg) y se agitó durante 5 h. La mezcla se neutralizó con Amberlite IR 120 H*, se filtró y se concentró para proporcionar NAc-lactosamina.

Datos de RMN: véase el experimento anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general 1:



Fórmula general 1

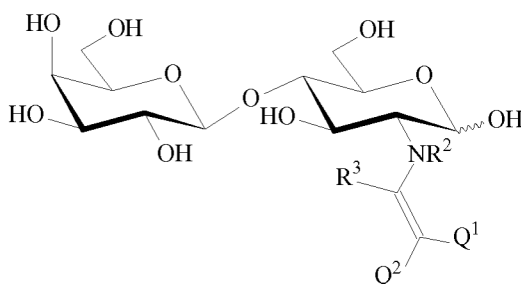
5 en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en acilo opcionalmente sustituido y alquilocarbonilo opcionalmente sustituido; y

R^2 se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido, benzohidrido opcionalmente sustituido, tritilo opcionalmente sustituido y naftilmetilo opcionalmente sustituido;

10 en el que la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión o bien puede llevar un sustituyente o bien puede estar no sustituido; y en el que el término "sustituido" significa que el propio sustituyente está sustituido con: halógeno, nitro, amino, azido, oxo, hidroxilo, tior, carboxilo, éster carboxílico, carboxamida, alquilamino, alquilditio, alquiltio, alcoxilo, acilamido, aciloxilo o aciltio, cada uno de 1 a 3 átomos de carbono;

15 y en el que, en relación con los términos "alquilo" y "acilo", la expresión "opcionalmente sustituido" pretende significar que el grupo en cuestión puede estar sustituido una o varias veces, preferiblemente 1-3 veces, con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , alqueniloxilo C_{2-6} , carboxilo, oxo, alcocarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , formilo, arilo, ariloxicarbonilo, ariloxilo, arilamino, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxicarbonilo, heteroariloxilo, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, mono y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquil(C_{1-6})-aminocarbonilo, mono y di(alquil C_{1-6})amino-alquil(C_{1-6})-aminocarbonilo, alquil(C_{1-6})-carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alquil(C_{1-6})-sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroarilsulfonil-amino, alcanoiloxilo C_{1-6} , alquil(C_{1-6})-sulfonilo, alquil(C_{1-6})-sulfinilo, alquil(C_{1-6})-sulfoniloxilo, nitro, alquiltio C_{1-6} , y halógeno, en los que cualquier sustituyente que representa alquilo, alcoxilo y similares puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , alqueniloxilo C_{2-6} , amino, mono y di(alquil C_{1-6})amino, carboxilo, alquil(C_{1-6})-carbonilamino, halógeno, alquiltio C_{1-6} , alquil(C_{1-6})-sulfonil-amino o guanidino.

2. Un compuesto de fórmula general 2:



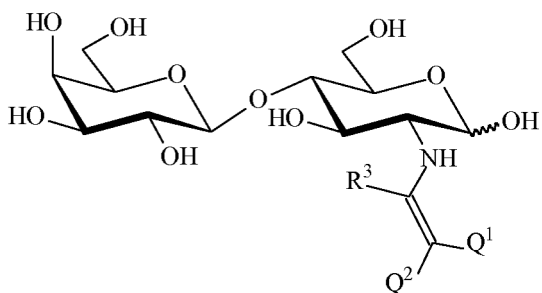
Fórmula general 2

25 en la que R^2 es tal como se define en la fórmula general 1, o R^2 es hidrógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, acilo C_{2-6} opcionalmente sustituido e hidrógeno, en el que la expresión "opcionalmente sustituido" tiene el significado definido en la reivindicación 1; y

Q^1 y Q^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en sustituyentes aceptores de electrones.

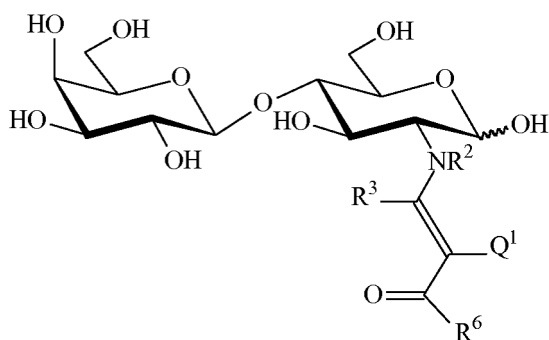
30 3. El compuesto según la reivindicación 2, que se **caracteriza por** la fórmula general 8:



Fórmula general 8

en la que R^3 , Q^1 y Q^2 son tal como se definen en la fórmula general 2.

4. El compuesto según la reivindicación 2, que **se caracteriza por** la fórmula general 3:

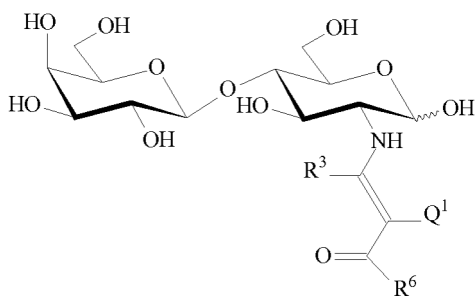


Fórmula general 3

5 en la que

R^2 es tal como se define en la fórmula general 1, o R^2 es hidrógeno; R^3 y Q^1 son tal como se definen por la fórmula general 2; y R^6 se selecciona del grupo que consiste en R^4 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 y NHR^4R^5 ; en los que R^4 y R^5 son alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto según la reivindicación 3, que **se caracteriza por** la fórmula general 9:

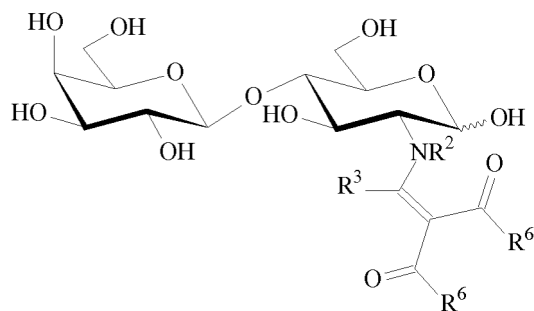


Fórmula general 9

10

en la que R^3 y Q^1 son tal como se definen en la fórmula general 2; y R^6 es tal como se define en la fórmula general 3.

6. El compuesto según la reivindicación 2, que **se caracteriza por** la fórmula general 4:



Fórmula general 4

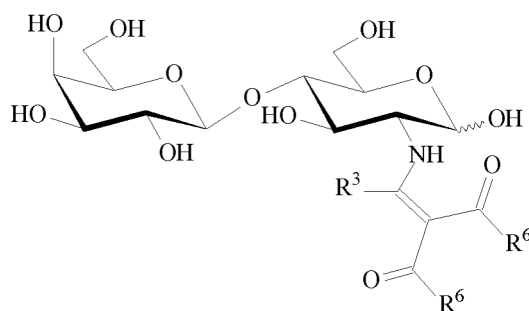
en la que

R^2 es tal como se define en la fórmula general 1, o R^2 es hidrógeno;

R^3 es tal como se define en la fórmula general 2; y

5 R^6 es tal como se define en la fórmula general 3.

7. El compuesto según la reivindicación 4, que **se caracteriza por** la fórmula general 10:

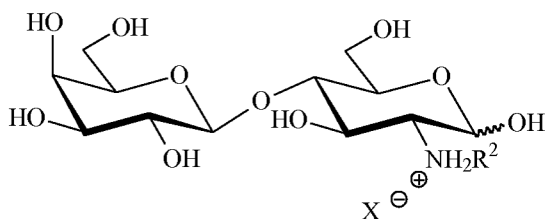


Fórmula general 10

en la que R^3 es tal como se define en la fórmula general 2; y

R^6 es tal como se define por la fórmula general 3.

10 8. Un compuesto de fórmula general 5:



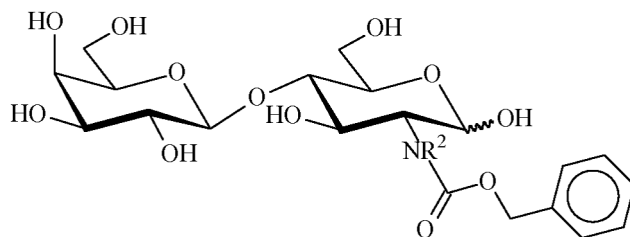
Fórmula general 5

en la que

R^2 es tal como se define en la fórmula general 1; y

X es cualquier anión inorgánico u orgánico.

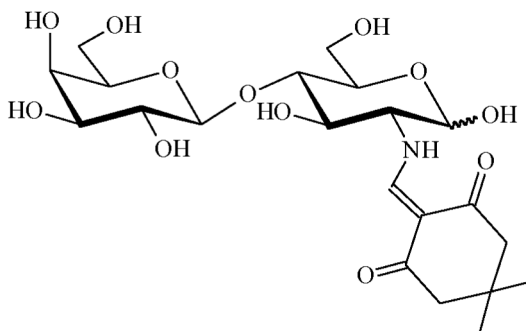
15 9. Un compuesto de fórmula general 6:



Fórmula general 6

en la que R^2 es tal como se define en la fórmula general 1,

10. Un compuesto de fórmula 7:



Fórmula 7

- 5 11. Un procedimiento de preparación de un derivado de lactosamina N-sustituido novedoso de fórmula general 1, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de acilación o carbamoilación de derivados de N-bencil, N-benzohidril, N-tritil y N-naftilmetil-lactosamina opcionalmente sustituidos o bien como sustancias puras o bien como mezcla con otros componentes de la reacción de reestructuración de Heyns.
- 10 12. Un procedimiento de preparación de derivados vinílogos acíclicos novedosos de derivados de lactosamina N-sustituidos de fórmulas generales 2-4, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de protección de amida viníloga acíclica de derivados de N-bencil, N-benzohidril, N-tritil y N-naftilmetil-lactosamina sustituidos/no sustituidos o bien como sustancias puras o bien como mezcla con otros componentes de la reacción de reestructuración de Heyns.
13. Un procedimiento de preparación de derivados novedosos de sales de lactosamina N-sustituidas de fórmula general 5, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de
- 15 a. formación de sales de derivados de lactosamina N-sustituidos purificados mediante cromatografía;
- b. formación de sales de lactosamina N-sustituida como componente no separado de la reestructuración de Heyns seguido de purificación;
- c. desprotección de amida viníloga de compuestos caracterizados por las fórmulas generales 2-4, seguido de formación de sales con ácidos; o
- 20 d. desprotección de N-acilo de compuestos **caracterizados por** la fórmula general 1, seguido de formación de sales con ácidos.
14. Un procedimiento de preparación de derivados de N-carbobenciloxi-lactosamina novedosos **caracterizados por** la fórmula general 6, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de tratamiento de derivados de lactosamina N-sustituidos con reactivos de benciloxicarbonilo activados.
- 25 15. Un procedimiento de preparación de derivados de lactosamina protegidos con N-Dmc novedosos de fórmula 7, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de protección de amida viníloga de derivados de lactosamina opcionalmente sustituidos o bien como sustancias puras o bien como componentes de una mezcla derivados de la reacción de reestructuración de Heyns hidrogenolizada.
- 30 16. Un procedimiento de preparación de derivados de amida vinílogos acíclicos novedosos de lactosamina de fórmulas generales 8-10, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de protección de amida viníloga acíclica de derivados de lactosamina opcionalmente sustituidos o bien como sustancias puras o como componentes de una mezcla derivados de la reacción de reestructuración de Heyns hidrogenolizada.

17. Un procedimiento de preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hidrogenólisis de compuestos novedosos **caracterizados por** la fórmula general 1.
18. Un procedimiento de preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de
- 5 a. hidrogenólisis de compuestos novedosos **caracterizados por** la fórmula general 1 seguido de eliminación de restos vinílogos acíclicos y N-acetilación selectiva en el caso de preparación de N-acetil-lactosamina; o
 b. eliminación de restos vinílogos acíclicos de compuestos novedosos **caracterizados por** la fórmula general 1 o bien mediante el tratamiento con N-nucleófilos o cloro, seguido de hidrogenólisis y N-acetilación selectiva en el caso de preparación de N-acetil-lactosamina.
- 10 19. Un procedimiento de preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hidrogenólisis de derivado de benciloxicarbamato novedoso de lactosamina **caracterizado por** la fórmula general 6, seguido de N-acetilación selectiva en el caso de preparación de N-acetil-lactosamina.
- 15 20. Un procedimiento de preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de desprotección de Dmc de lactosamina protegida con Dmc de fórmula 7 usando el tratamiento de amoníaco, aminas primarias, hidrazinas, derivados de hidroxilamina, resina básica de intercambio iónico o gas cloro, que puede seguirse de N-acetilación selectiva en el caso de preparación de N-acetil-lactosamina.
- 20 21. Un procedimiento de preparación de lactosamina, sales de lactosamina y N-acetil-lactosamina comprendiendo dicho procedimiento la etapa de desprotección de amida viníloga acíclica de derivados de lactosamina novedosos de fórmulas generales 8 - 10 usando el tratamiento de amoníaco, aminas primarias, hidrazinas, derivados de hidroxilamina, resina básica de intercambio iónico o gas cloro, que puede seguirse de N-acetilación selectiva en el caso de preparación de N-acetil-lactosamina.