

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 392 890**

(51) Int. Cl.:
C07H 15/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Número de solicitud europea: **07832309 .4**
(96) Fecha de presentación: **21.11.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2096116**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

(54) Título: **Sal sódica de un compuesto disacárido, procedimiento para la producción de la misma y uso de la misma**

(30) Prioridad:

22.11.2006 US 860483 P
22.11.2006 JP 2006315020

(73) Titular/es:

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME
BUNKYO-KU TOKYO 112-8088, JP

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.12.2012

(72) Inventor/es:

SAKURAI, SHIN;
FURUKAWA, KEN;
MATSUO, KIMIHIRO y
TAGAMI, KENICHI

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.12.2012

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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).

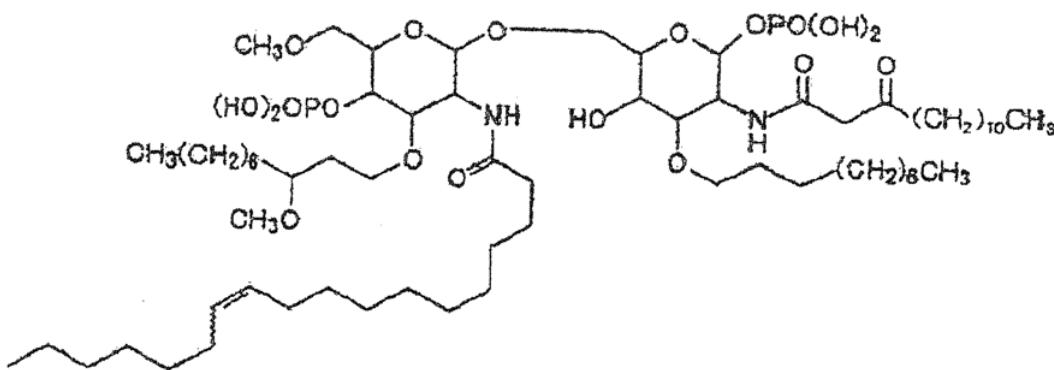
ES 2 392 890 T3

DESCRIPCIÓN

Sal sódica de un compuesto disacárido, procedimiento para la producción de la misma y uso de la misma

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a una sal sódica de un compuesto disacárido representado por la fórmula siguiente:



La presente solicitud reivindica los derechos de prioridad en base a la solicitud de patente nº 2006-315020 presentada en Japón, cuyo contenido se cita en la presente memoria.

TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Se sabe que los compuestos representados por la fórmula anterior y sus sales tetrasódicas tienen excelentes efectos en la prevención y el tratamiento de bacteriemias por bacterias Gram negativas, en particular del choque endotóxico, en el que se constata una alta tasa de mortalidad causada por endotoxinas o componentes lipopolisacáridicos (LPS) presentes en las membranas exteriores de las bacterias Gram negativas. También se ha confirmado que presentan excelentes efectos anti-endotóxicos en seres humanos (véase Lynn y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 308 (1): 175 - 181, 2004). Asimismo se sabe que poseen efectos antagónicos sobre el TLR4 (receptor de tipo toll 4), un receptor que reconoce el componente estructural bacteriano de los bacilos (véase los documentos WO 2004/071465, WO 96/39411). En base a estos efectos, se ha informado de que los compuestos antes mencionados y sus sales tetrasódicas son especialmente eficaces como agentes de prevención y tratamiento de la sepsis, la endotoxemia, la mejora del pronóstico tras una cirugía de derivación de la arteria coronaria con injerto, etc. (véanse los documentos WO 96/39411, WO 2004/074303).

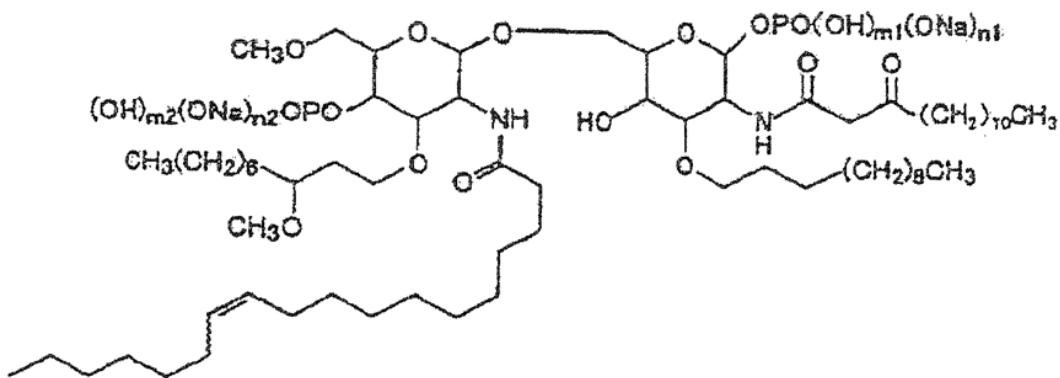
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN**PROBLEMAS QUE HA DE RESOLVER LA INVENCIÓN**

- 25 Se ha descubierto, sin embargo, que las sales tetrasódicas de los compuestos antes mencionados se descomponen ligeramente durante el almacenamiento, dependiendo de las condiciones de almacenamiento, y a lo largo del tiempo se generan trazas de impurezas. Desde el punto de vista de la estabilidad como medicina debería evitarse a toda costa la descomposición de las sales sódicas de los compuestos antes mencionados a lo largo del tiempo durante el almacenamiento.

- 30 Por consiguiente, la presente invención tiene el objetivo de proporcionar una medicina con una excelente estabilidad suprimiendo la descomposición y reduciendo la generación de impurezas de las sales sódicas de los compuestos representados por la fórmula anterior a lo largo del tiempo.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

El objetivo anterior se alcanza mediante una sal sódica representada por la fórmula promedio (I):

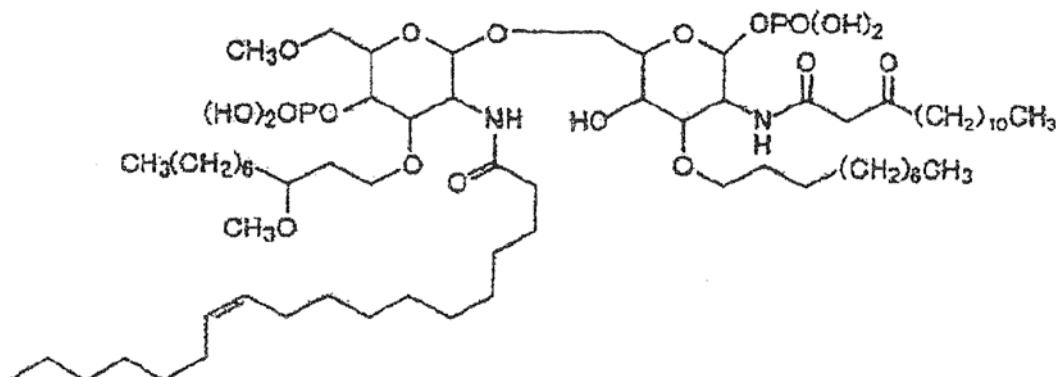


(en la fórmula, m_1 , n_1 , m_2 y n_2 representan independientemente 0 o un número positivo no superior a 2, satisfaciendo al mismo tiempo $m_1 + n_1 = 2$, $m_2 + n_2 = 2$, $0 < m_1 + m_2 < 4$ y $0 < n_1 + n_2 < 4$).

- 5 En la fórmula promedio (I) anterior se prefiere que $3 \leq n_1 + n_2 < 4$ y, además, se prefiere especialmente que $3,5 \leq n_1 + n_2 \leq 3,8$.

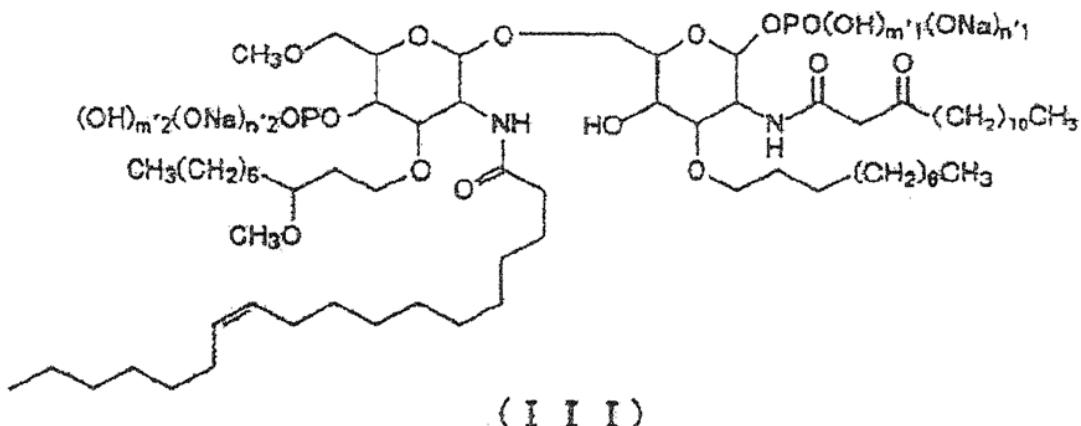
Igualmente, el contenido de sodio en la sal sódica representada por la fórmula promedio (I) anterior asciende preferentemente a al menos 5,0 % en peso y es menor que 6,5 % en peso, ascendiendo con más preferencia a al menos 5,7 % en peso y con especial preferencia a 6,3 % en peso.

- 10 La sal sódica representada por la fórmula promedio (I) se puede obtener por neutralización incompleta de un compuesto representado por la fórmula general (II):



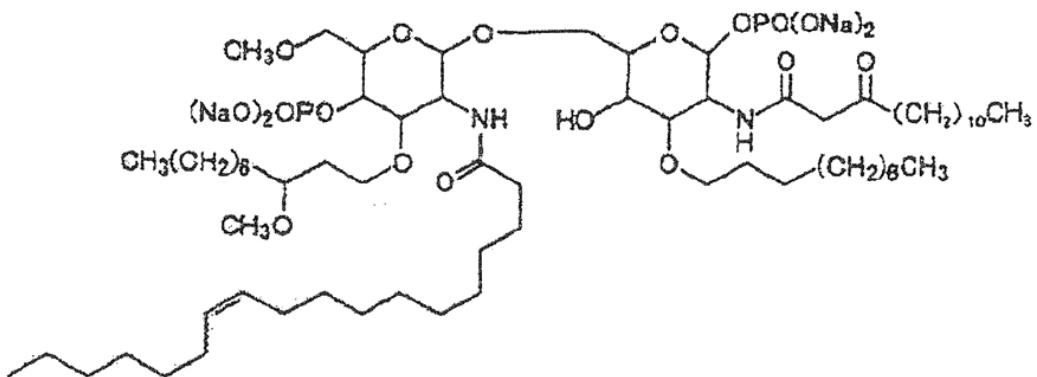
que es una base que contiene sodio.

El objetivo de la presente invención se puede alcanzar asimismo mediante una sal sódica representada por la fórmula general (III):



(en la fórmula, $m'_{\cdot 1}$, $n'_{\cdot 1}$, $m'_{\cdot 2}$ y $n'_{\cdot 2}$ representan independientemente 0 o 2 o menos, satisfaciendo al mismo tiempo $m'_{\cdot 1} + n'_{\cdot 1} = 2$, $m'_{\cdot 2} + n'_{\cdot 2} = 2$, $0 < m'_{\cdot 1} + m'_{\cdot 2} < 4$ y $0 < n'_{\cdot 1} + n'_{\cdot 2} < 4$).

Específicamente, con la preparación de una sal sódica representada por la fórmula general (IV):



5

que coexista con una sal sódica representada por la fórmula general (III), se suprime la descomposición de la sal sódica representada por la fórmula general (IV) y se suprime la generación de impurezas en dicha sal.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención se alcanza preparando una sal sódica representada por la fórmula general (IV) anterior que coexiste con una sal sódica representada por la fórmula general (III).

10 EFECTO DE LA INVENCIÓN

En la sal sódica de la presente invención, representada por la fórmula promedio (I), la descomposición a lo largo del tiempo se suprime considerablemente y la estabilidad es elevada y, por lo tanto, presenta una excelente estabilidad como medicina. Son excelentes el caso en que en la fórmula promedio (I), $3 \leq n_1 + n_2 < 4$, en particular $3,5 \leq n_1 + n_2 \leq 3,8$, o el caso en que el contenido de sodio asciende a al menos 5,0 % en peso y es menor que 6,5 % en peso, en particular al menos 5,7 % en peso y como mucho 6,3 % en peso.

En el procedimiento de producción de la sal sódica representada por la fórmula promedio (I) de la presente invención no se usan sustancias nocivas para el cuerpo humano y no se requiere un proceso complejo, por lo que resulta excelente como procedimiento para la producción de una medicina.

Además, la sal sódica representada por la fórmula general (III) de la presente invención suprime la descomposición y reduce la generación de impurezas de la sal sódica representada por la fórmula general (IV) a lo largo del tiempo, por lo que permite el almacenamiento a largo plazo de la sal sódica representada por la fórmula general (IV).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

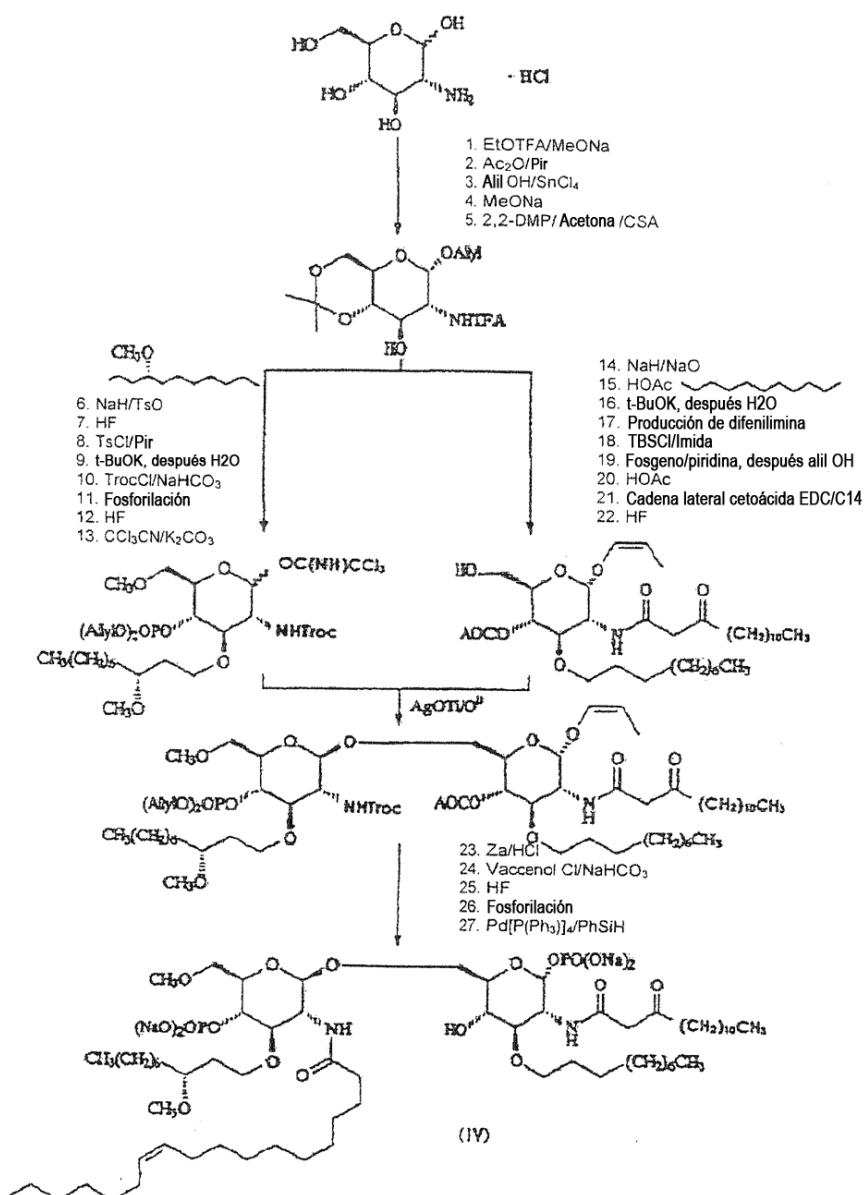
La fig. 1 es un primer diagrama que ilustra la relación de generación de impurezas de los ejemplos 2 a 4 y del ejemplo comparativo 1.

La fig. 2 es un segundo diagrama que ilustra la relación de generación de impurezas de los ejemplos 2 a 4 y del ejemplo comparativo 1.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

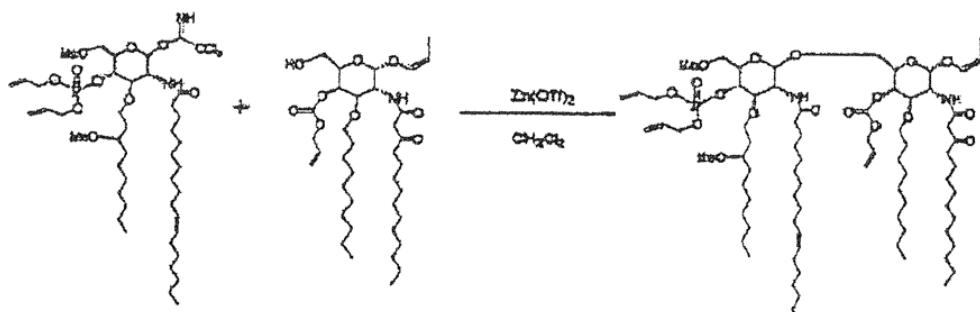
Los compuestos representados por la fórmula general (II) y sus sales tetrasódicas, representadas por la fórmula general (IV) y a las que se refiere la presente invención, se pueden sintetizar mediante cualquier procedimiento conocido.

10 Por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula general (IV) se pueden sintetizar mediante el procedimiento siguiente, como se describe en el documento WO 96/39411.

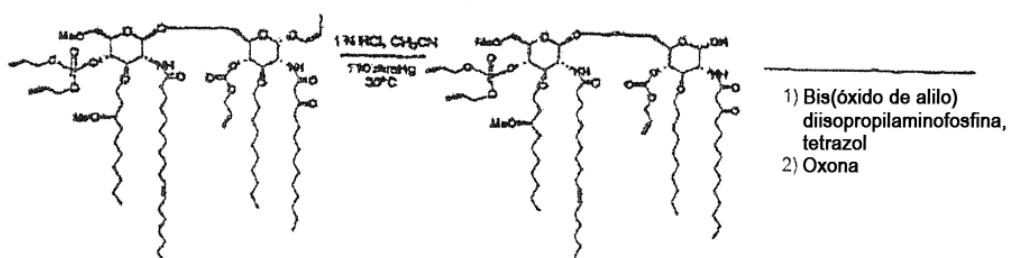


Además, los compuestos representados por las fórmulas generales (II) y (IV) se pueden sintetizar según el esquema 1 siguiente, como se describe en el documento WO 2004/074303, en el que primero se introducen en un

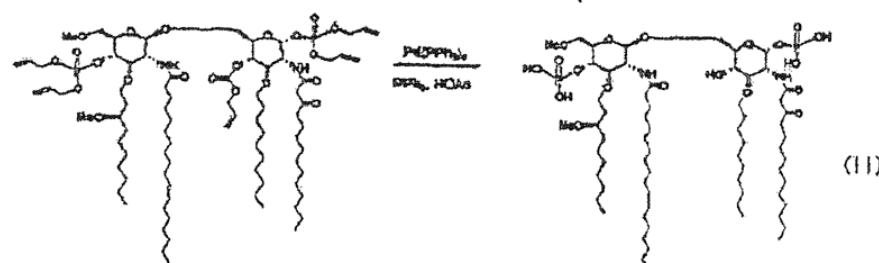
monosacárido dos cadenas laterales de tipo acilo que después se unen, y según el esquema 2, en el que el compuesto obtenido en el esquema 1 se fosforila.



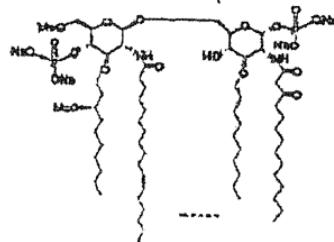
Esquema 1



- 1) Bis(óxido de alilo) diisopropilaminofosfina, tetrazol
- 2) Oxona



(II)



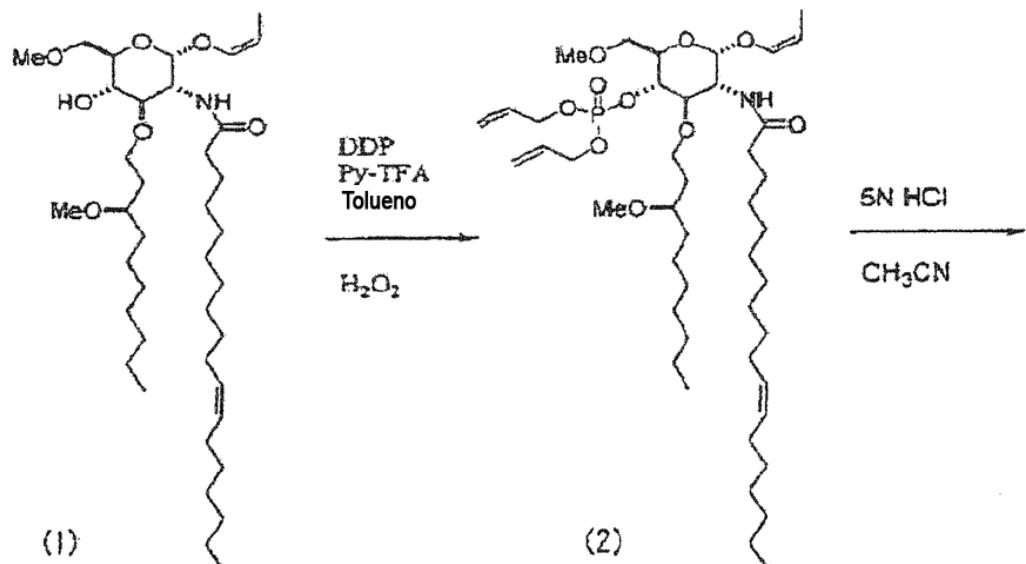
(IV)

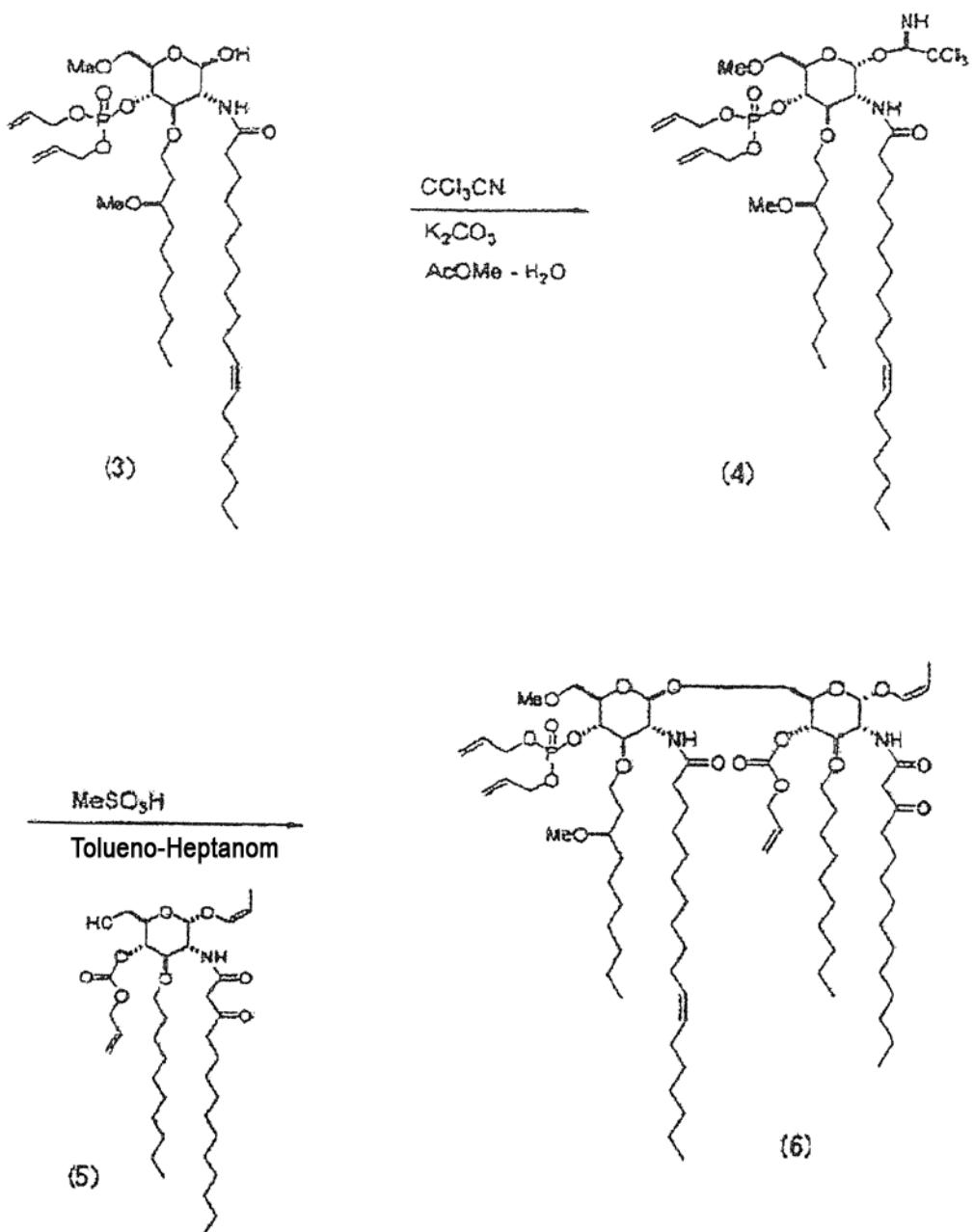
Refinamiento

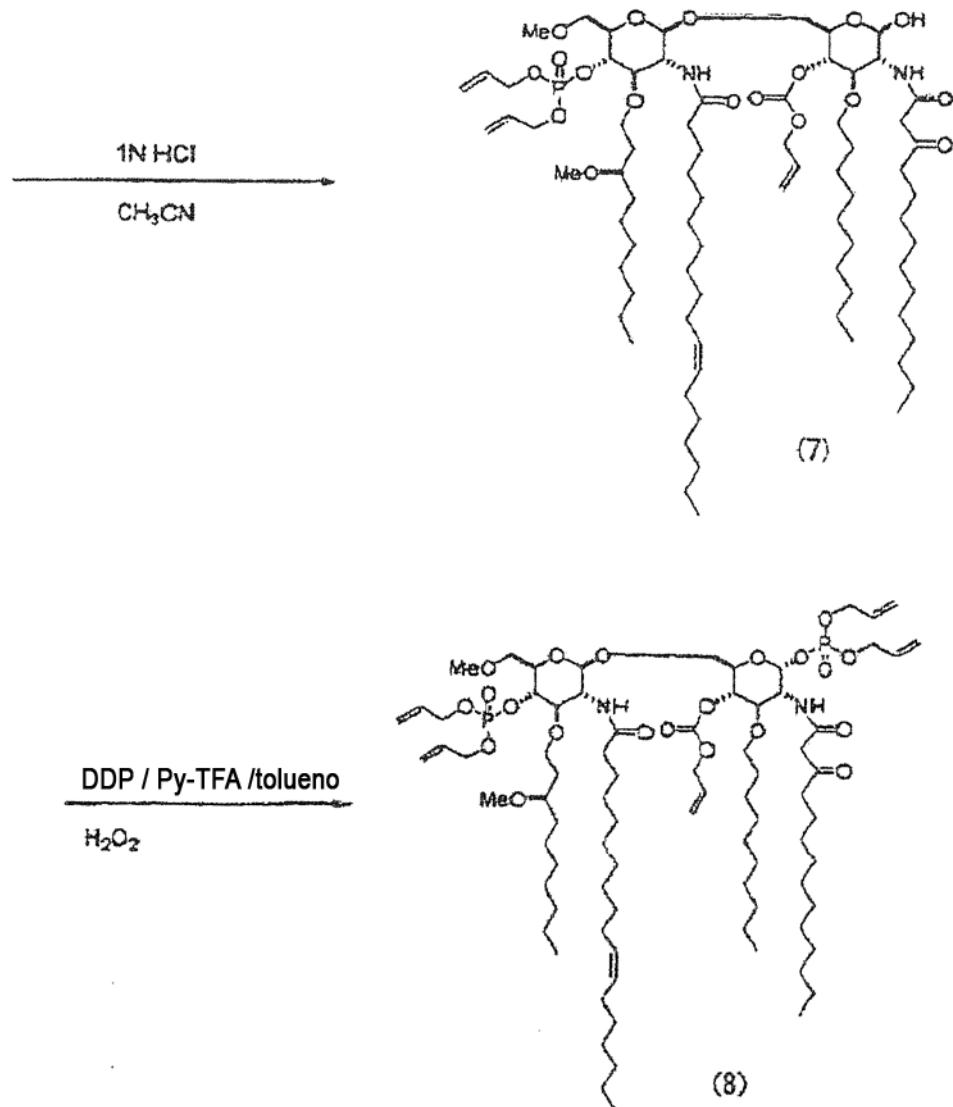
Esquema 2

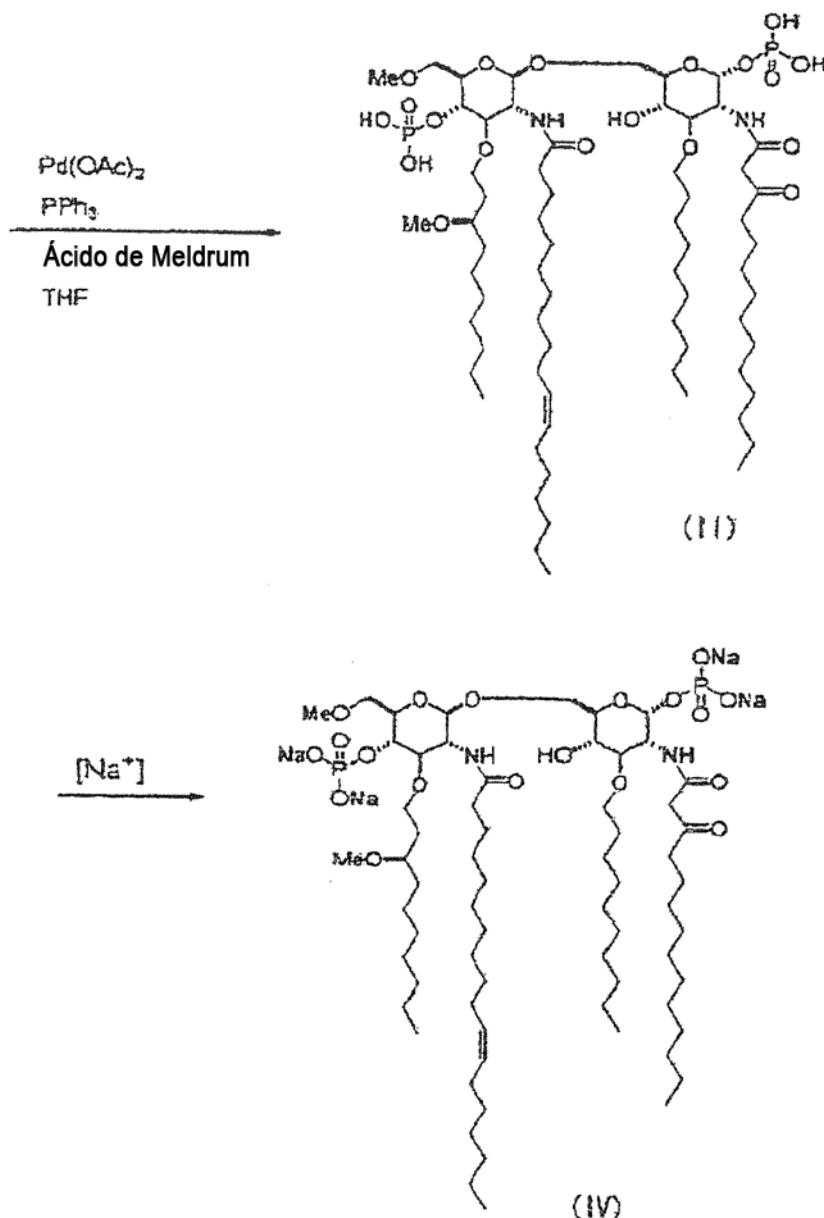
5 Sin embargo, el procedimiento descrito en el documento WO 96/39411 presenta, respecto a la eficacia de producción, el inconveniente de que comprende muchos pasos de síntesis. Además, en el procedimiento del documento WO 2004/074303, aunque comprende muchos pasos de síntesis, se usan reactivos que son tóxicos para el cuerpo humano, así como reactivos que son explosivos y, por lo tanto, existe espacio para mejoras desde el punto de vista de la seguridad y la operatividad.

10 Por lo tanto, es preferible que los compuestos representados por las fórmulas generales (II) y (IV) se produzcan mediante el procedimiento siguiente, que presenta pocos pasos de síntesis y no usa reactivos que son tóxicos para el cuerpo humano o reactivos que son explosivos.









El primer paso del procedimiento de producción anterior es un paso en el que se introducen grupos ácido fosforoso en el compuesto de fórmula (1) y después se produce el compuesto de fórmula (2) mediante una reacción de oxidación. Aunque el disolvente usado en este paso no está especialmente limitado, se prefiere un disolvente inactivo que no reaccione fácilmente con las sustancias de partida. Son de citar, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y dimetoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos, tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; acetatos, tales como acetato de etilo y acetato de metilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N-metil-2-piperidona y hexametilfosforilamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; y mezclas de tales disolventes, entre lo cuales se prefieren los disolventes hidrocarbonados aromáticos y, en particular, resulta óptimo el tolueno.

Este procedimiento se efectúa en condiciones relajadas debido al hecho de que se realiza en presencia de piridina y ácido trifluoroacético. La piridina y el ácido fluoroacético se pueden usar en este procedimiento en una cantidad igual o superior a la cantidad del compuesto de fórmula (1), pero, considerando la suavidad de la reacción, el proceso de refinamiento, etc., se prefieren entre 1,0 y 3,0 equivalentes y entre 1,0 y 3,0 equivalentes, respectivamente, siendo óptimos entre 1,0 y 2,0 equivalentes y entre 1,0 y 2,0 equivalentes, respectivamente.

Este procedimiento comprende un total de dos pasos: la introducción de los grupos ácido fosforoso y la

oxidación. El diisopropilfosforamidato de dialilo usado en el paso en el que se introducen los grupos ácido fosforoso se puede usar en una cantidad equivalente o superior a la cantidad del compuesto de fórmula (1), pero se prefieren entre 1,0 y 2,0 equivalentes. El tiempo de reacción del paso de introducción de los grupos ácido fosforoso es de 0,5 a 4 horas, preferentemente de 1 a 2 horas. La temperatura de reacción asciende a entre -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente a entre -40 y 0 °C. Como agente oxidante usado en el paso de oxidación son de mencionar peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico, oxona, etc., pero resulta óptimo el peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno se puede usar en una cantidad equivalente o superior a la cantidad del compuesto de fórmula (1), pero se prefieren entre 1,0 y 3,0 equivalentes. El tiempo de reacción del paso de oxidación es de 0,5 a 6 horas, preferentemente de 1 a 4 horas. La temperatura de reacción asciende preferentemente a entre -50 y 0 °C.

El segundo paso del procedimiento de producción anterior es un paso en el que se desprotegen selectivamente los grupos 1-propenilo del compuesto de fórmula (2) por hidrólisis ácida para producir el compuesto (3). Aunque el disolvente usado en este paso no está especialmente limitado, se prefiere un disolvente inactivo que no reaccione fácilmente con las sustancias de partida. Son de mencionar, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y terc.-butanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, dimetoxietano, dietoxietano y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos, tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-piperidona y hexametilfosforilamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, de los cuales resultan óptimos los nitrilos tales como acetonitrilo.

Como ácido usado en este paso son de citar ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos generales. Como ácidos orgánicos son de mencionar ácidos monocarboxílicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido benzoico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido oxálico; y ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido tosílico y ácido trifluorometanosulfónico. Como ácidos inorgánicos se pueden usar ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, siendo óptimos los ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

El ácido usado en este paso se puede usar en una cantidad catalítica o mayor con respecto al compuesto de fórmula (2), pero, considerando la suavidad de la reacción, el proceso de refinamiento, etc., se prefieren entre 0,01 y 1,5 equivalentes, resultando óptimos entre 0,1 y 1,0 equivalentes.

El tiempo de reacción es de 0,5 a 12 horas, preferentemente de 1 a 6 horas. La temperatura de reacción asciende a entre 0 °C y la temperatura de calentamiento a reflujo, preferentemente a entre 10 y 60 °C.

Además, el efecto de mejorar la pureza se logra obteniendo en condiciones adecuadas el compuesto de fórmula (3) en forma de cristales.

El tercer paso del procedimiento de producción anterior es un paso en el que se introducen, en presencia de una base, grupos tricloroacetimidato como grupos salientes en el compuesto de fórmula (3) para producir el compuesto de fórmula (4). El tricloroacetonitrilo usado en este paso se puede usar en una cantidad equivalente o superior a la cantidad del compuesto de fórmula (3), pero, considerando la suavidad de la reacción, el proceso de refinamiento, etc., se prefieren entre 1,0 y 10,0 equivalentes, resultando óptimos entre 2,0 y 5,0 equivalentes.

Como disolvente usado en este paso son de mencionar éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y dimetoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; acetatos, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; y mezclas de tales disolventes con agua, resultando óptimo un disolvente mixto de agua y un acetato, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, y pudiéndose realizar la reacción con una buena reproducibilidad.

La relación de mezcla entre el acetato y el agua usados como disolvente se encuentra, como proporción de agua, preferentemente entre 1 y 10 % (volumen/volumen), resultando óptimo entre 2 y 5 %.

Como base usada en este paso son de citar sales carbonato, tales como carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio; sales hidrogenocarbonato, tales como hidrogenocarbonato sódico; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y terc.-butóxido de potasio, prefiriéndose las sales carbonato tales como el carbonato potásico.

La base usada en este paso se puede usar en una cantidad igual o superior a la cantidad del compuesto de fórmula (3), pero, considerando la suavidad de la reacción, el proceso de refinamiento, etc., se prefieren entre 0,5 y 3,0 equivalentes, resultando óptimos entre 1,0 y 1,3 equivalentes.

El tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 5 horas. La temperatura de reacción asciende preferentemente a entre -20 °C y temperatura ambiente, resultando óptima una temperatura de -5 a 10 °C.

El cuarto paso del procedimiento de producción anterior es un paso en el que los compuestos de fórmula

(4) y de fórmula (5) se enlazan mediante glicilo para producir el compuesto de fórmula (6). La reacción de glicilación se puede efectuar en presencia de un catalizador ácido. Como catalizador ácido usado en este paso son de mencionar ácidos orgánicos y ácidos de Lewis. Como ácidos orgánicos se prefieren ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido alcanforsulfónico y ácido p-toluenosulfónico, y, en particular, resultan óptimos el ácido metanosulfónico y el ácido etanosulfónico.

Como disolvente usado en este paso se prefiere un disolvente inactivo que no reaccione fácilmente con las sustancias de partida. Son de mencionar, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y dimetoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos, tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; y nitrilos, tales como acetonitrilo; y mezclas de los mismos. De ellos se prefieren hidrocarburos, tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; o mezclas de tales disolventes, y, en particular, resulta óptimo un disolvente mixto de heptano y tolueno. La temperatura de reacción asciende a entre 0 °C y la temperatura de calentamiento a reflujo, preferentemente a entre 10 y 30 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 7 días, preferentemente de 8 horas a 3 días.

El quinto paso del procedimiento de producción anterior es un paso en el que se desprotegen selectivamente grupos 1-propenilo del compuesto de fórmula (6) por hidrólisis ácida para producir el compuesto (7). Aunque el disolvente usado en este paso no está especialmente limitado, se prefiere un disolvente inactivo que no reaccione fácilmente con las sustancias de partida. Son de mencionar, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y terc.-butanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, dimetoxietano, dietoxietano y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos, tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-piperidona y hexametilfosforilamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, de los cuales resultan óptimos los nitrilos tales como acetonitrilo.

Como ácido usado en este paso son de mencionar ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos generales. Como ácidos orgánicos son de mencionar ácidos monocarboxílicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido benzoico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido oxálico; y ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido tosílico y ácido trifluorometanosulfónico. Como ácidos inorgánicos se pueden usar ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, siendo óptimos los ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

El ácido usado en este paso se puede usar en una cantidad catalítica o mayor con respecto al compuesto de fórmula (6), pero, considerando la suavidad de la reacción, el proceso de refinamiento, etc., se prefieren entre 0,01 y 1,5 equivalentes, resultando óptimos entre 0,1 y 0,5 equivalentes.

El tiempo de reacción es de 0,5 a 12 horas, preferentemente de 1 a 6 horas. La temperatura de reacción asciende a entre 0 °C y la temperatura de calentamiento a reflujo, preferentemente a entre 10 y 60 °C.

Además, cuando la reacción y el procesamiento en este paso se efectúan a presión reducida, se obtienen efectos tales como un mayor rendimiento, una mejor operatividad y una reducción de productos secundarios.

El sexto paso del procedimiento de producción anterior es un paso en el que se introducen grupos ácido fosforoso en el compuesto de fórmula (7) y se produce después el compuesto de fórmula (8) mediante una reacción de oxidación. Aunque el disolvente usado en este paso no está especialmente limitado, se prefiere un disolvente inactivo que no reaccione fácilmente con las sustancias de partida. Son de citar, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y dimetoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos, tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; acetatos, tales como acetato de etilo y acetato de metilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N-metil-2-piperidona y hexametilfosforilamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; y mezclas de tales disolventes, de los cuales se prefieren los disolventes hidrocarbonados aromáticos y, en particular, resulta óptimo el tolueno.

Este procedimiento se efectúa en condiciones relajadas debido al hecho de que se realiza en presencia de piridina y ácido trifluoroacético. La piridina y el ácido fluoroacético usados en este procedimiento se pueden usar en una cantidad igual o superior a la cantidad del compuesto de fórmula (7), pero, considerando la suavidad de la reacción, el proceso de refinamiento, etc., se prefieren entre 1,0 y 3,0 equivalentes y entre 1,0 y 3,0 equivalentes, respectivamente, siendo óptimos entre 1,0 y 2,0 equivalentes y entre 1,0 y 2,0 equivalentes, respectivamente.

Este procedimiento comprende un total de dos pasos: la introducción de los grupos ácido fosforoso y la oxidación. El diisopropilfosforamidato de dialilo usado en el paso en el que se introducen los grupos ácido fosforoso se puede usar en una cantidad equivalente o superior a la cantidad del compuesto de fórmula (7), pero se prefieren de 1,5 a 3,0 equivalentes. El tiempo de reacción del paso de introducción de los grupos ácido fosforoso es de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 4 horas. La temperatura de reacción asciende a entre -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente a entre -40 y 0 °C. Como agente oxidante usado en el paso de oxidación son de

mentionar peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico, oxona, etc., pero resulta óptimo el peróxido de hidrógeno. El tiempo de reacción del paso de oxidación es de 0,5 a 6 horas, preferentemente de 1 a 3 horas. La temperatura de reacción asciende preferentemente a entre -50 y 0 °C.

El séptimo paso del procedimiento de producción anterior es un paso en el que se desprotegen los grupos 5 2-propenilo del compuesto de fórmula (8) para producir el compuesto de fórmula (II). La eliminación de los grupos 2-propenilo se puede realizar mediante procedimientos descritos en la bibliografía: por ejemplo, por hidrólisis usando un ácido o una base, o mediante una reacción de desalilación usando un catalizador metálico, tal como un catalizador de paladio. De ellos se prefiere una reacción de desalilación usando un catalizador metálico, tal como un catalizador de paladio, prefiriéndose especialmente el uso de un catalizador de paladio de valencia cero, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Como catalizador de paladio de valencia cero, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, se puede usar un reactivo disponible en el mercado, pero desde el punto de vista de la estabilidad del reactivo es preferible producirlo en un sistema de reacción. Por ejemplo, resulta óptimo combinar un reactivo de paladio divalente y un ligando tal como trifenilfosfina. Como reactivo de paladio divalente usado en este paso son de mencionar acetato de paladio, cloruro de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), etc. Por ejemplo, cuando 10 se usa acetato de paladio como reactivo de paladio divalente, el acetato de paladio se puede usar en una cantidad catalítica con respecto al compuesto de fórmula (8) pero, considerando la suavidad de la reacción, el proceso de refinamiento, etc., se prefieren entre 0,01 y 0,50 equivalentes, resultando óptimos entre 0,05 y 0,25 equivalentes. La cantidad de trifenilfosfina usada puede ascender a entre 1,5 y 10 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula 15 (8), pero se prefieren entre 3,0 y 5,0 equivalentes. Como agente nucleofílico usado en esta reacción se prefiere un compuesto que incluya una estructura de metileno activa en la molécula. Por ejemplo, son de mencionar ésteres orgánicos de tipo cadena, tales como cianoacetato de etilo; ésteres orgánicos cíclicos, tales como el ácido de Meldrum (malonato de isopropilideno); y cetonas cíclicas, tales como dimedona (5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona), siendo óptimos desde el punto de vista de la reducción de productos secundarios los ésteres orgánicos cíclicos, tales como el ácido de Meldrum, y las cetonas cíclicas, tales como la dimedona.

20 25 El agente nucleofílico usado en este paso se usa en una cantidad igual o superior a la cantidad de acetato de paladio, preferentemente de 10 a 100 equivalentes, con más preferencia de 20 a 30 equivalentes. El tiempo de reacción es de 1 a 12 horas, preferentemente de 2 a 6 horas. La temperatura de reacción asciende a entre 10 y 50 °C, preferentemente a entre 20 y 40 °C.

30 Aunque el disolvente usado en este paso no está especialmente limitado, se prefiere un disolvente inactivo que no reaccione fácilmente con las sustancias de partida. Son de mencionar, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y dimetoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos, tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; y mezclas de tales disolventes, de los cuales resulta especialmente óptimo el tetrahidrofurano.

35 40 El procedimiento de eliminación del paladio residual, que causa catálisis por paladio, usado en este paso no está especialmente limitado, pero se pueden usar compuestos que contienen azufre, tales como trimercaptotriazina y dimetilditiocarbamato sódico; adsorbentes resinosos sólidos, tales como Diaion® CR22; y cromatografía en columna, tal como cromatografía en columna de gel de sílice, de los cuales resultan óptimos los compuestos que contienen azufre, tal como trimercaptotriazina y dimetilditiocarbamato sódico.

45 50 Aunque la fuente donadora de iones sodio usada en este paso no está especialmente limitada, son de mencionar bases que contienen sodio, tales como hidróxido de sodio y carbonato sódico, de los cuales resulta óptimo el hidróxido de sodio.

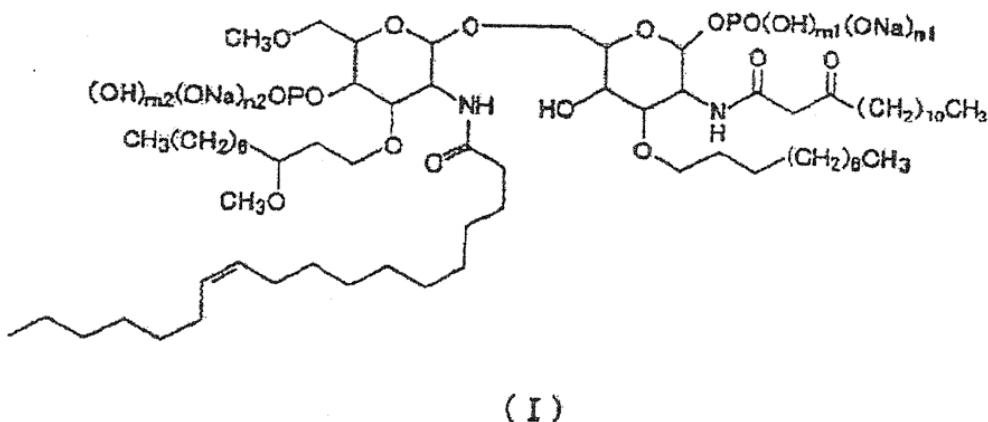
Aunque el disolvente usado en este paso no está especialmente limitado, se prefiere un disolvente inactivo que no reaccione fácilmente con las sustancias de partida. Son de mencionar, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y terc.-butanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y dimetoxietano; acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de isopropilo; cetonas, tales como acetona y metiletilcetona; nitrilos, tales como acetonitrilo; agua; y mezclas de tales disolventes, de los cuales se prefieren los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y terc.-butanol.

55 Los compuestos expresados mediante la fórmula general (II) y las sales tetrasódicas representadas por la fórmula general (IV) antagonizan el lípido A, que desempeña un papel clave en la bacteriemia por bacterias Gram negativas, en particular en el choque endotóxico, en el que se constata una alta tasa de mortalidad causada por endotoxinas o componentes lipopolisacáridos (LPS) presentes en las membranas exteriores de las bacterias Gram-negativas, y muestran un excelente efecto anti-endotóxico. Asimismo poseen un efecto antagónico sobre el TLR4, un receptor que reconoce el componente estructural bacteriano de los bacilos. Por consiguiente, son especialmente eficaces como agentes de prevención y tratamiento de la sepsis, la endotoxemia y la mejora del pronóstico tras una cirugía de derivación de la arteria coronaria con injerto y resultan óptimos como ingredientes

activos de medicinas.

- 5 Sin embargo, las sales tetrasódicas representadas por la fórmula general (IV) se descomponen, aunque lentamente, durante el almacenamiento y a lo largo del tiempo producen trazas de impurezas. Cuando se usa una sal sódica del compuesto representado por la fórmula general (II) como sustancia de partida para la producción de una medicina, es preferible suprimir lo más posible la descomposición a lo largo del tiempo y suprimir la generación de impurezas.

Así, en la presente invención, como sales sódicas del compuesto representado por la fórmula general (II) no solo se pueden usar sales tetrasódicas representadas por la fórmula general (IV), sino que también se pueden usar sales sódicas representadas por la fórmula promedio (I):

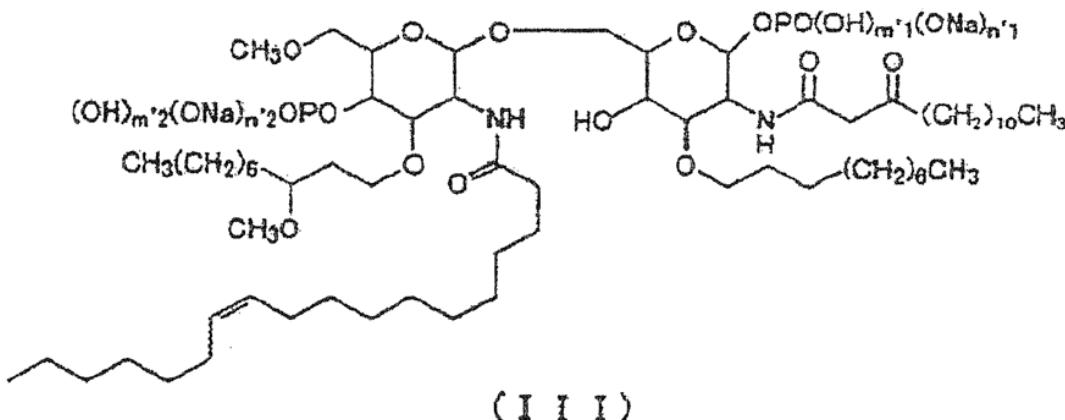


- 10 (en la fórmula, m_1 , n_1 , m_2 y n_2 representan independientemente 0 o un número positivo no superior a 2, satisfaciendo al mismo tiempo $m_1 + n_1 = 2$, $m_2 + n_2 = 2$, $0 < m_1 + m_2 < 4$ y $0 < n_1 + n_2 < 4$). Las sales sódicas representadas por la fórmula promedio (I) se pueden denominar sales sódicas ácidas de los compuestos representados por la fórmula general (II), puesto que en sus regiones de ácido fosfórico se encuentran presentes parcialmente átomos de hidrógeno. En las sales sódicas representadas por la fórmula promedio (I), la descomposición a lo largo del tiempo, así como la generación de impurezas, se suprime más que en las sales tetrasódicas representadas por la fórmula general (IV).

En la fórmula promedio (I) anterior se prefiere que $3 \leq n_1 + n_2 < 4$, puesto que se generan menos impurezas, y se prefiere aún más que $3,5 \leq n_1 + n_2 \leq 3,8$.

- 20 Igualmente, el contenido de sodio en las sales sódicas representadas por la fórmula promedio (I) anterior asciende a al menos 5,0 % en peso y es menor que 6,5 % en peso puesto que se generan menos impurezas, y con más preferencia asciende a al menos 5,7 % en peso y como mucho a 6,3 % en peso.

- 25 Las sales sódicas representadas por la fórmula promedio (I) anterior se pueden preparar por neutralización incompleta de un compuesto representado por la fórmula general (II) con una base que contiene sodio. En este caso, "neutralización incompleta" significa que los átomos de hidrógeno en la región de ácido fosfórico del compuesto representado por la fórmula general (II) no se consumen por completo (neutralizan por completo), y la neutralización se completa en el estado en que al menos parte de la región de ácido fosfórico de ese compuesto presenta átomos de hidrógeno. Por lo tanto, las sales sódicas representadas por la fórmula general (III):



(en la fórmula, m_1 , n_1 , m_2 y n_2 representan independientemente 0 o un número positivo no superior a 2, satisfaciendo al mismo tiempo $m_1 + n_1 = 2$, $m_2 + n_2 = 2$, $0 < m_1 + m_2 < 4$ y $0 < n_1 + n_2 < 4$) están presentes en las sales sódicas representadas por la fórmula promedio (I) anterior.

- 5 Aunque la base que contiene sodio no está especialmente limitada, son de mencionar hidróxido de sodio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, etc., resultando óptimo el hidróxido de sodio. La temperatura de procesamiento no está especialmente limitada y se puede fijar a una temperatura de, por ejemplo, 10 a 80 °C, preferentemente de 20 a 40 °C.
- 10 La neutralización incompleta antes mencionada se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado. El disolvente usado en este caso no está especialmente limitado. Se pueden usar, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y terc.-butanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y dimetoxietano; acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de isopropilo; cetonas, tales como acetona y metiletilcetona; nitrilos, tales como acetonitrilo; agua; y mezclas de tales disolventes, prefiriéndose especialmente los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y terc.-butanol.
- 15 El procedimiento específico de la neutralización incompleta antes mencionada no está especialmente limitado. Cabe mencionar, por ejemplo, un procedimiento en el que un compuesto representado por la fórmula general (II) se trata con menos de 4 equivalentes de una base monovalente que contiene sodio, tal como hidróxido de sodio.
- 20 Una sal sódica representada por la fórmula promedio (I) anterior es una mezcla de diversas sales sódicas. Específicamente, una sal sódica representada por la fórmula promedio (I) es una mezcla de una sal sódica representada por la fórmula general (IV) y una sal sódica representada por la fórmula general (III). En otras palabras, una sal sódica representada por la fórmula promedio (I) corresponde a un producto en el que parte de un agregado compuesto exclusivamente por una sal sódica representada por la fórmula general (IV) es sustituida por una sal sódica representada por la fórmula general (III).
- 25 Por lo tanto, otras realizaciones de la presente invención consisten en un procedimiento que suprime la descomposición de las sales sódicas representadas por la fórmula general (IV) y en un procedimiento que suprime la generación de impurezas en las sales sódicas representadas por la fórmula general (IV), haciendo que las sales sódicas representadas por la fórmula general (IV) coexisten con las sales sódicas representadas por la fórmula general (III).
- 30 Otra realización más de la presente invención consiste en un procedimiento de almacenamiento que permite el almacenamiento a largo plazo haciendo que una sal sódica representada por la fórmula general (IV) coexista con una sal sódica representada por la fórmula general (III). Por consiguiente, mediante la presente invención es posible obtener un buen almacenamiento durante al menos 1 mes, preferentemente 3 meses, con más preferencia durante al menos 6 meses.
- 35 Aunque la temperatura de aplicación en el procedimiento de supresión de la descomposición, el procedimiento de supresión de la generación de impurezas y el procedimiento de almacenamiento anteriores no está especialmente limitada, la temperatura de aplicación es con preferencia relativamente baja, con el fin de suprimir adicionalmente la descomposición y la generación de impurezas. Por ejemplo, se fija entre 10 y 80 °C, preferentemente entre 10 y 40 °C, con más preferencia entre 10 y 25 °C.
- 40 Las sales sódicas representadas por la fórmula promedio (I) anterior se pueden administrar en una cantidad eficaz para prevenir o tratar la enfermedad objetivo. La dosificación puede encontrarse, por ejemplo, entre 0,01 y 50

mg, preferentemente entre 0,05 y 25 mg, con más preferencia entre 1 y 12 mg por persona.

La medicina que contiene una sal sódica representada por la fórmula promedio (I) anterior se puede administrar bien por vía oral o bien por vía no oral, pero preferentemente se administra por vía no oral. Las vías no orales incluyen infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular e intra-arterial. En este caso, el término "infusión" no está limitado a inyección, sino que también incluye la administración por medio de un catéter. Como vía de administración no oral se prefiere especialmente la inyección intravenosa.

En el caso de la administración por vía oral, la medicina antes mencionada puede adoptar la forma de gránulos, polvo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabe, etc. En el caso de la administración por vía no oral, puede adoptar la forma de un agente inyectable (agente inyectable por vía intravenosa, agente inyectable por vía subcutánea, agente inyectable por vía intramuscular, etc.), un suppositorio o un agente tópico (formulación transdérmica, pomada, etc.).

Con las diversas formulaciones anteriores se pueden mezclar excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes y aromatizantes usados comúnmente y, si fuera necesario, estabilizadores, emulsionantes, promotores de la absorción, agentes tensioactivos, ajustadores de pH, conservantes, antioxidantes, etc.

EJEMPLOS

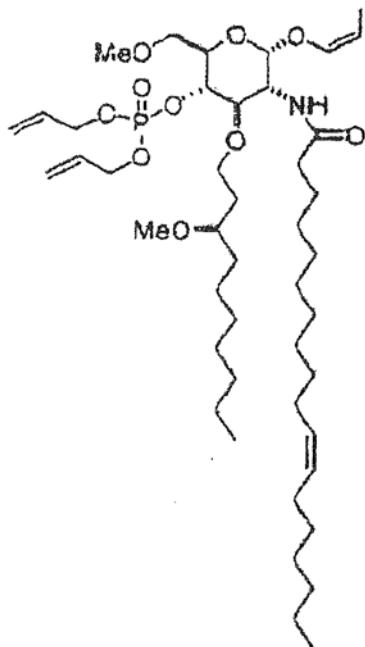
La presente invención se ilustra con más detalle mediante los ejemplos siguientes, pero la presente invención no está limitada a ellos.

La identificación de los compuestos correspondientes a los ejemplos de referencia 1 a 7 se realizó comparando el tiempo de retención en la HPLC, usando los compuestos sintetizados mediante el procedimiento de producción descrito en el documento WO 2004/074303 como referencia. La cuantificación de los compuestos se calculó a partir de la intensidad obtenida en un detector de UV por HPLC a partir de la curva patrón creada con los compuestos sintetizados mediante el procedimiento de producción descrito en el documento WO 2004/074303 como referencia.

Aunque la fase sólida que se puede usar en la HPLC no está especialmente limitada, se prefiere una columna de fase inversa, tal como C18 (ODS), C4, C8, C22 o C30. Aunque la fase móvil no está especialmente limitada, se prefiere un disolvente tal como acetonitrilo, metanol o agua, o una mezcla de tales disolventes, y, si se desea, se obtiene una buena separación de los picos añadiendo un ácido, tal como ácido perclórico, ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido fosfórico, o una sal de los mismos, o una amina tal como trietilamina o dietilamina. Además, la reproducibilidad de la separación de los picos y el tiempo de retención mejora manteniendo la temperatura de la columna constante mediante un horno para columnas, etc.

[Ejemplo de referencia 1]

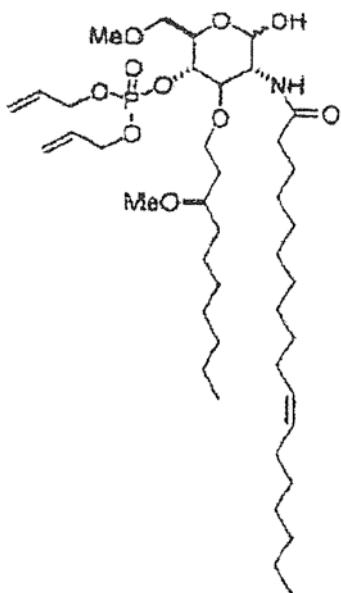
Síntesis de α -D-glucopiranosa, 2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxicieldil]-6-O-metil-2-[(1Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}-4-(di-2-propenilfosfato) de (1Z)-1-propenilo



En un matraz de 4 bocas con una capacidad de 2 litros se disolvieron 235 g de α -D-glucosa, (1Z)-1-propenil-2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecil]-6-O-metil-2-[(11Z-1-oxo-11-octadecenil)-amina] (nº de registro CAS: 748165-17-5)

- 5 en 933 ml de tolueno, después de lo cual se añadieron gota a gota 129 ml de N,N-diisopropilfosforamidato de dialilo, 39,4 ml de piridina y 36,3 ml de ácido trifluoroacético en este orden a temperatura ambiente. 1,5 horas después de finalizar el goteo, la solución de reacción se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota, en un plazo de 37 minutos, una solución diluida de acetonitrilo (933 ml) que contenía 47,5 ml de peróxido de hidrógeno. Una vez finalizado el goteo, se calentó a 10 °C en un plazo de 40 minutos. Al cabo de 3 horas, la reacción se inactivó añadiendo 940 ml de una solución de hidrogenosulfito sódico al 5 % y se calentó a temperatura ambiente. La solución extraída con acetato de etilo y almacenada en un frigorífico se usó tal cual en la reacción siguiente en forma de solución del compuesto del título.
- 10 [Ejemplo de referencia 2]

- 15 Síntesis de α -D-glucosa, 2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecil]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino)-4-(di-2-propenilfosfato)



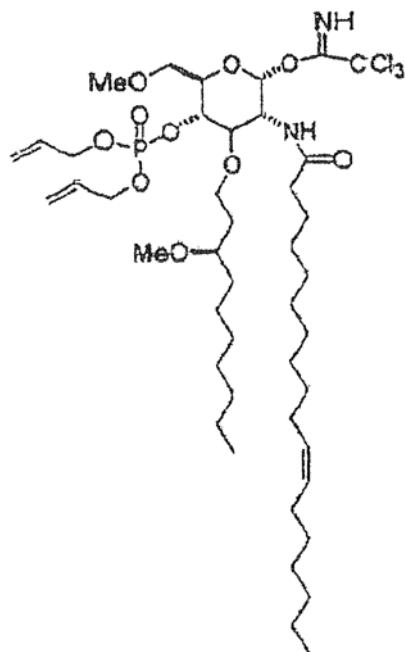
La solución de α -D-glucopiranosa, 2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecyl]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}-4-(di-2-propenilfosfato) de (1Z)-1-propenilo obtenida en el ejemplo de referencia 1 se lavó con 699 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, después se añadieron 27,9 ml de una solución acuosa de

- 5 ácido clorhídrico 5 N y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Tras neutralizarla con 699 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 %, se separó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 699 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 5 %. Se secó añadiendo 69,9 g de sulfato de magnesio anhídrido y 10 después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo 466 ml de acetona y se concentró de nuevo a presión reducida. Se repitió este tratamiento con acetona y se obtuvieron 289,1 g (relación de contenido: 92,1 %, cantidad contenida: 266,3 g) de sustancia bruta del compuesto del título. Rendimiento: 97 %.

Se añadieron 1.065 ml de acetonitrilo a 289,1 g de la sustancia bruta obtenida y se agitó durante 5 minutos a 20 °C, después de lo cual se enfrió a 0 °C durante 4 horas y se agitó durante otras 4 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron después durante la noche a presión reducida y temperatura ambiente, obteniéndose el equivalente de 228,6 g del compuesto del título.

15 [Ejemplo de referencia 3]

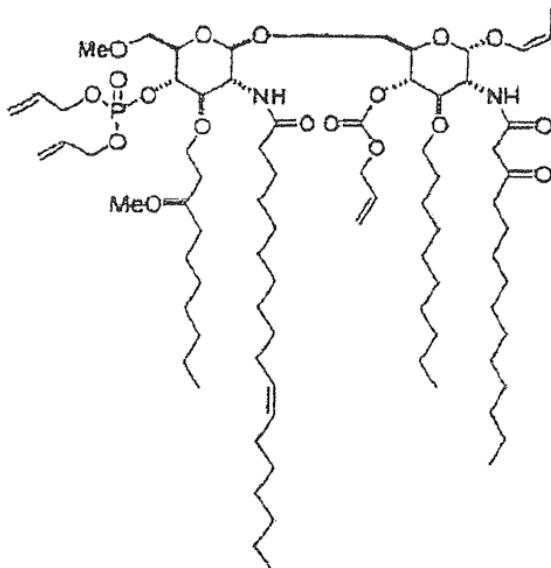
Síntesis de α -D-glucopiranosa, 2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecyl]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}-4-(di-2-propenilfosfato) 1-(2,2,2-tricloroetano-imidato)



En un matraz de 4 bocas con una capacidad de 2 litros se introdujeron 280 g de α -D-glucosa, 2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecilo]-6-O-metil-2-{[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}-4-(di-2-propenilfosfato), 46,8 g de carbonato potásico, 560 ml de acetato de metilo, 170 ml de trifluoroacetonitrilo y 8,4 ml de agua y se agitó durante 2 horas a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se filtró con Celite y se concentró a presión reducida y a 40 °C. Después se efectuó 3 veces azeotropía con 560 ml de heptano y se obtuvieron 432 g (contenido: 63,9 %, que contiene 171,4 ml de heptano) del compuesto del título. Rendimiento: 87,5 %.

[Ejemplo de referencia 4]

Síntesis de α -D-glucopiranósido, 6-O-{4-O-[bis(2-propeniloxi)fosfinil]-2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecilo]-6-O-metil-2-{[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}- β -D-glucopiranósido}-3-O-decil-2-desoxi-2-[(1,3-dioxotetradecil)amino]-4-(2-propenilcarbonato) de (1Z)-1-propenilo



En un matraz de 4 bocas con una capacidad de 2 litros se introdujeron en el orden siguiente una solución

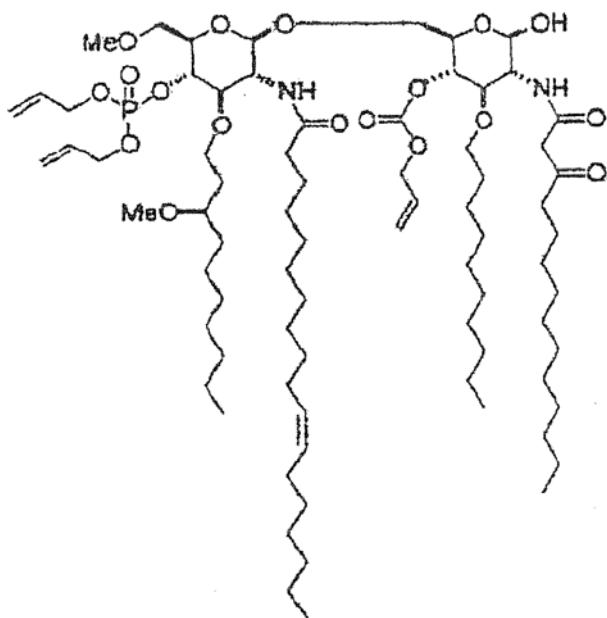
de 410,8 g de α -D-glucopiranosa, 2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecil]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino)-4-(di-2-propenil-fosfato) 1-(2,2,2-triclorometano-imidato) en heptano (contenido: 50,4 %), 249,7 ml de heptano, 105,9 g de α -D-glucopiranósido, 3-O-decil-2-desoxi-2-[1,3-dioxotetradecil]amino]-4-(2-propenilcarbonato) de (1Z)-1-propenilo (nº de registro CAS: 185955-29-7), 140 ml de tolueno y 2,89 ml de ácido metanosulfónico y se agitó durante 15 horas en una atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Despues se añadieron a la solución de reacción 2.000 ml de acetato de etilo y 1.000 ml de agua y, tras la extracción y separación, se lavó la fase orgánica con 1.000 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5 % y 1.000 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % en este orden. Tras la concentración a presión reducida (baño caliente de 45 a 50 °C) se añadieron al residuo 800 ml de metanol, se concentró, se repitieron las mismas operaciones y se obtuvo una sustancia bruta del compuesto del título.

Se añadieron 1.920 ml de metanol a la sustancia bruta obtenida y se filtraron las impurezas con Celite. Las impurezas y Celite se lavaron con metanol. Además se añadieron a la solución 1.400 ml de metanol, después de lo cual se enfrió a 17 °C y se añadieron gota a gota 375 ml de agua. A continuación, se enfrió a -20 °C, se agitó durante 45 minutos y después se filtró. El filtrado se lavó con 400 ml de metanol al 90 % con contenido en agua, enfriado previamente a 0 °C, después se secó a presión reducida usando un filtro de vacío y se obtuvieron 427,2 g de sustancia húmeda.

Se introdujeron 427,2 g de la sustancia húmeda en un matraz de 4 bocas con una capacidad de 10 litros y se añadieron 2.400 ml de metanol para disolverla. Tras el enfriamiento a 10 °C, se añadieron gota a gota 180 ml de agua. Una vez finalizado el goteo, se enfrió a 0 °C y se agitó durante 50 minutos, después de lo cual se filtró. El filtrado se lavó con 400 ml de metanol al 90 % con contenido en agua, enfriado previamente a 0 °C, después se secó a presión reducida a 35 °C y se obtuvieron 199,5 g (contenido: 92,2 %) del compuesto del título. Rendimiento: 92,6 %.

[Ejemplo de referencia 5]

Síntesis de α -D-glucopiranosa, 6-O-{4-O-[bis(2-propeniloxi)fosfinil]-2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecil]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}- β -D-glucopiranósil}-3-O-decil-2-desoxi-2-[1,3-dioxotetradecil]amino]-4-(2-propenil-carbonato)

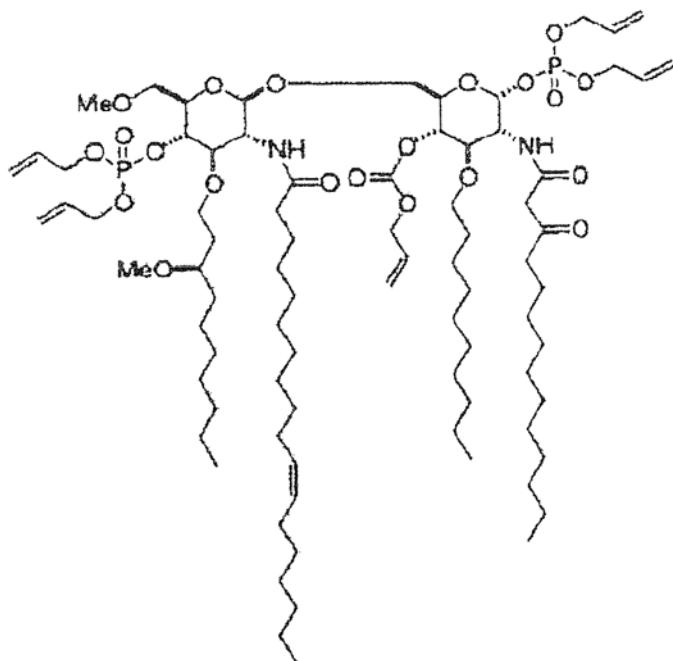


En un matraz de 4 bocas con una capacidad de 10 litros se introdujeron 199,0 g (contenido: 92,2 %) de α -D-glucopiranósido, 6-O-{4-O-[bis(2-propeniloxi)fosfinil]-2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecil]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}- β -D-glucopiranósil}-3-O-decil-2-desoxi-2-[1,3-dioxo-tetradecil]amino]-4-(2-propenilcarbonato) de (1Z)-1-propenilo, 1.990 ml de acetonitrilo y 34,6 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se agitó durante 2 horas a 30 °C y 130 hPa de vacío. Además se aumentaron gradualmente el grado de vacío y la temperatura y, finalmente, se concentró el acetonitrilo a 3/4 del volumen a 106 hPa de vacío. Se añadieron al concentrado 995 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y 1.493 ml de acetato de etilo y se realizó una extracción. A continuación, la fase orgánica se lavó con 95 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5 % y 995 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % en este orden. La fase orgánica se secó con 60 g

de sulfato de magnesio anhídrico y después se filtró. El filtrado se concentró, se añadieron 640 ml de tolueno al residuo para disolverlo y se obtuvieron 778,1 g (contenido: 155,6 equivalentes gramos) de una solución del compuesto del título en tolueno. Rendimiento: 87,2 %.

[Ejemplo de referencia 6]

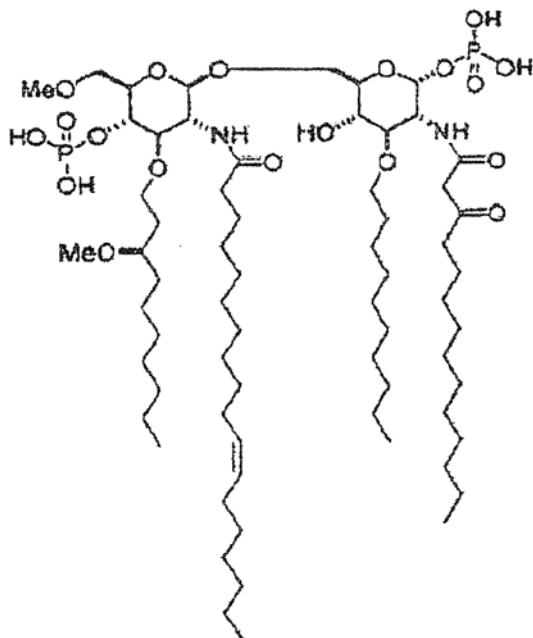
- 5 Síntesis de α -D-glucopiranosa, 6-O-{4-O-[bis(2-propeniloxi)fosfinil]-2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecil]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}- β -D-glucopiranosil}-3-O-decil-2-desoxi-2-[(1,3-dioxotetradecil)amino]-1-(di-2-propenilfosfato) 4-(2-propenilcarbonato)



- 10 Se concentraron a presión reducida y 50 °C 550,6 g (contenido: 110 equivalentes-gramos) de una solución de α -D-glucopiranosa, 6-O-{4-O-[bis(2-propeniloxi)fosfinil]-2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecil]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino}- β -D-glucopiranosil}-3-O-decil-2-desoxi-2-[(1,3-dioxo-tetradecil)amino]-4-(2-propenilcarbonato) en tolueno. Se añadieron 440 ml de tolueno al residuo, éste se disolvió y la solución se concentró a presión reducida y a una temperatura del baño de 45 a 50 °C. Se introdujeron otros 440 ml de tolueno, después se realizó una sustitución de nitrógeno y se generó una solución de 537,6 g (contenido: 109,13 g) en tolueno. Esta solución se concentró a presión reducida, después se secó, se añadieron 665 ml de tolueno y se realizó una sustitución de nitrógeno. Se añadieron 11,91 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 15 horas, después de lo cual se añadieron 12,50 ml de piridina. Se enfrió a -20 °C, después de lo cual se añadieron gota a gota 37,15 ml de N,N-diisopropil-fosforamido de dialilo. Treinta minutos después de finalizar el goteo se enfrió a -30 °C y se añadieron gota a gota 15,17 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. Seis minutos después de finalizar el goteo se ajustó el depósito isotérmico a -20 °C. Al cabo de 1 hora y 10 minutos, la reacción se inactivó añadiendo 655 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 5 %. Se añadieron 655 ml de acetato de etilo y se realizó una extracción. La fase orgánica se lavó en el orden siguiente con 655 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N, 655 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, 655 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y 655 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %. Se secó añadiendo 43,7 g de sulfato de magnesio anhídrico, después de lo cual se realizó una filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se obtuvieron 159,0 g del compuesto del título (contenido: 101,6 g). Rendimiento: 83,5 %.

[Ejemplo de referencia 7]

- 30 Síntesis de α -D-glucopiranosa, 3-O-decil-2-desoxi-6-O-(2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxidecil]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino)-4-O-fosfono- β -D-glucopiranosil}-2-[(1,3-dioxotetradecil)amino]-1-(dihidrogenofosfato)



En un matraz de 4 bocas con una capacidad de 3 litros se introdujeron 70,49 g del ácido de Meldrum, 2,93 g de acetato de paladio y 51,3 g de trifenilfosfina. Tras la sustitución de nitrógeno se añadieron 1.321 ml de tetrahidrofurano y se añadió una solución (203 ml) de 101,6 g de α -D-glucopiranosa, 6-O-[4-O-[bis(2-propeniloxy)fosfinil]-2-desoxi-3-O-[(3R)-3-metoxi-decil]-6-O-metil-2-[(11Z)-1-oxo-11-octadecenil]amino]- β -D-glucopiranosa]-3-O-decil-2-desoxi-2-[(1,3-dioxotetradecil)amino]-1-(di-2-propenil-fosfato) 4-(2-propenilcarbonato) en tetrahidrofurano y se agitó durante 2 horas a 32 °C, después de lo cual se agitó durante otras 4 horas a 30 °C. Despúes se añadieron 250 ml de metanol a la solución de reacción, ésta se concentró a presión reducida y se obtuvieron 466,7 g de un residuo. A éste se añadieron 4.570 ml de metanol, se calentó a 40 °C y se disolvió, después de lo cual se añadieron 5,55 g de trimercaptotriazina y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El complejo precipitado de trimercaptotriazina-paladio se separó por filtración, después se lavó con metanol y se obtuvieron 4.330 g de filtrado.

Se concentraron a presión reducida 3.908,2 ml de esta solución metanólica y se obtuvieron 440,9 g de residuo. Se añadieron 450 ml de acetona al residuo, se concentró a presión reducida y después se añadieron de nuevo 450 ml de acetona y se concentró. Tras almacenar el residuo en un frigorífico durante la noche se añadieron 1.800 ml de acetona, se calentó a 40 °C y se agitó durante 1,5 horas. Se agitó durante 1,5 horas bajo refrigeración a 30 °C o menos, después de lo cual se filtró. El filtrado se lavó con 750 ml de acetona, después de lo cual los sólidos recogidos se secaron a presión reducida entre 35 y 40 °C, obteniéndose cuantitativamente 104,48 g (contenido: 74,2 %) del ácido libre del compuesto del título en forma de sustancia bruta.

20 [Refinamiento en columna]

1) Refinamiento en columna de resina de adsorción hidrófoba

Se disolvieron 93,5 g (contenido de ácido libre: 64,5 %) del ácido libre antes mencionado en 10 litros de metanol, después de lo cual se añadieron 1.110 ml de agua purificada y se filtró parte de la materia innecesaria mediante un filtro pulidor. El filtrado se lavó con 50 ml de metanol/ agua al 90 % y se combinaron la solución de lavado y el filtrado. Esta solución se cargó en una columna de resina de adsorción hidrófoba (relación de carga: 1 % peso/volumen de la columna, SEPABEADS® SP20SS, Mitsubishi Chemical Corp.). Se eluyó con metanol/ agua al 90 % y se refinó el ácido libre. El rendimiento ascendió a 54,3 g en forma de ácido libre (cuantificación por HPLC) (rendimiento de la columna: 90 %).

2) Refinamiento en columna de resina de intercambio aniónico

30 Se cargó la mitad de la fracción principal de la columna de resina de adsorción hidrófoba (SEPABEADS® SP20SS) en una columna de resina de intercambio aniónico (relación de carga: 0,5 % peso/capacidad de la columna, TOYOPEARL® DEAE650M, Tosoh Corp.). Una vez concluida la carga, el ácido libre se refinó pasando metanol/ agua al 95 % (fase móvil A) y metanol/ agua al 95 % (que contiene 0,25 moles/l de acetato sódico) (fase móvil B) a través de una columna de resina de intercambio aniónico (TOYOPEARL® DEAE650M) en condiciones de gradiente. La misma operación se realizó para la otra mitad, y se obtuvo un total de 48,3 g (cuantificación por HPLC)

en forma de ácido libre (rendimiento de la columna: 89 %).

[Sedimentación de la sustancia refinada]

Se añadieron gota a gota 17,6 litros de acetonitrilo a 25 °C a 11 litros (48,3 g en forma de ácido libre) de la fracción principal del refinamiento en columna de resina de intercambio aniónico antes mencionado. Una vez finalizado el goteo, se continuó agitando durante 2 horas y el sedimento precipitado se filtró a presión reducida. Cuando el sedimento recogido por filtración se secó a presión reducida (temperatura del baño 25 °C), el rendimiento del sedimento ascendió a 46,9 g. Cuando el sedimento obtenido se sometió a un análisis de cuantificación por HPLC y a la medición del contenido de sodio descrita más adelante, el contenido en ácido libre ascendió al 89,5 % (p/p), 42,0 g (rendimiento: 87 %), y el contenido en Na ascendió al 4,80 % (p/p) (calculado en forma de anhídrido).

10 [Ejemplo 1]

En un matraz de 4 bocas con una capacidad de 3 litros se introdujeron 39,0 g (contenido en ácido libre: 34,5 g) del sedimento de la fracción principal de la columna de DEAE y 942,8 litros [sic] de metanol y se agitó a 25 °C. Se añadieron 127,3 ml de una solución metanólica de hidróxido de sodio 0,2 N al matraz de 4 bocas con una capacidad de 3 litros, después de lo cual se agitó durante la noche. La solución se filtró a través de un filtro pulidor y el filtrado se transfirió a un matraz de 4 bocas con una capacidad de 10 litros. Se añadieron gota a gota 3,413 ml de acetona a 25 °C al matraz de 4 bocas con una capacidad de 10 litros al que se había transferido el filtrado. El sedimento precipitado se recogió por filtración, se secó a presión reducida a 25 °C y se obtuvo una sal de la sal sódica antes mencionada. El rendimiento ascendió a 37,0 g y el contenido de sal en el ácido libre ascendió al 89,46 % (p/p), 33,1 g (rendimiento: 95,9 %).

20 [Medición del contenido de sodio]

Se midió el contenido de sodio en la sal obtenida en el ejemplo 1. Se pesaron con precisión $25 \pm 2,5$ mg de muestra (sedimento) y se introdujeron en un tubo cónico de 50 ml. Se añadieron 5 ml de metanol para su disolución completa. A la solución obtenida se añadieron 20 ml de una solución acuosa de 2,5 mmoles/litro de ácido oxálico y se homogeneizó por agitación, generándose una solución de muestra ($n = 2$). Entretanto, se realizó la misma operación para preparar una solución blanco (BL_{smp}) como referencia para la solución de muestra ($n = 1$).

A 3 ml de una solución patrón de ion sodio (1.000 mg/litro) se añadió una solución mixta formada por una solución acuosa de 2,5 mmoles/litro de ácido oxálico y metanol (80: 20, v/v) para obtener 50 ml, y esto se usó como solución patrón de sodio ($n = 1$). Entretanto, se realizó la misma operación para preparar una solución blanco (BL_{std}) para la solución patrón de sodio ($n = 1$).

30 Usando un sistema de cromatografía iónica (CI) equipado con un detector de conductividad eléctrica, una columna de análisis (un tubo con un diámetro interior de 4,6 mm y una longitud de 10 cm, empaquetado con gel de sílice con un diámetro aproximado de 7 μm al que se han unido grupos carboxilo como grupos de intercambio catiónico; por ejemplo, SHIM-PACK IC-C3 fabricado por Shimadzu Corp.), una precolumna 1 (un tubo con un diámetro interior de 6,0 mm y una longitud de 5 cm, empaquetado con gel de sílice triacrilil-sililado con un diámetro aproximado de 20 μm ; por ejemplo, ERP20 fabricado por Develosil) y una precolumna 2 (un tubo con un diámetro interior de 4,6 mm y una longitud de 7,5 mm, empaquetado con las mismas partículas que la columna de análisis; por ejemplo SHIM-PACK IC-GC3 fabricado por Shimadzu Corp.), la temperatura de las columnas se ajustó a 40 °C, se introdujeron 10 μl de la solución de muestra, de la solución patrón de sodio y de la solución blanco, respectivamente, a una velocidad de flujo de 1,0 ml/minuto (fase móvil: solución acuosa de 2,5 mmoles/l de ácido oxálico), se determinó el área del pico iónico y se determinó el contenido de sodio mediante la ecuación siguiente.

$$\text{Contenido de sodio (\%)(como tal)} = \frac{(A_{smp} - A_{BLsmp})}{(A_{std} - A_{BLstd})} \times \frac{f}{W_{smp}} \times \frac{3}{20}$$

$$\text{Contenido de ion sodio (\%)(calculado como anhídrido)} = \text{contenido de ion sodio \% (como tal)} \times \frac{100}{(100 - KF_{smp})}$$

A_{smp} : Área del pico del ion sodio en la solución de muestra (media de $n = 2$)

45 A_{BLsmp} : Área del pico del ion sodio en la solución blanco (BL_{smp}) con respecto a la solución de muestra (media de $n = 2$)

A_{std} : Área del pico del ion sodio en la solución patrón de sodio (media de $n = 2$)

A_{BLstd} : Área del pico del ion sodio en la solución blanco (BL_{std}) con respecto a la solución patrón de sodio (media de $n = 2$)

f: Resultado de la indicación del valor de referencia mostrado en la solución patrón de ion sodio (expresado en

mg/litro)

W_{smp} : Cantidad de muestra pesada (mg)

KF_{smp} : Contenido de humedad en la muestra (%)

- Como resultado, el contenido de sodio en la sal obtenida en el ejemplo 1 ascendió al 6,09 % en peso y, puesto que el peso molecular del ácido libre era 1.313,68, el peso atómico de sodio es 23,00 y el peso atómico de hidrógeno es 1,01, entonces $1.313,68 \times 6,09/(2.300 - 21,99 \times 6,09) = 3,70$ y, por lo tanto, se determinó que se trataba de una sal Na de 3,70 ($n_1 + n_2 = 3,70$ en la fórmula promedio (I)).

[Ejemplo 2]

- Realizando las operaciones hasta la sedimentación de la sustancia refinada antes mencionada se obtuvo una sal que presentaba un contenido en sodio del 4,75 % en peso (calculado en forma de anhídrido) (sal Na de 2,84).

[Ejemplo 3]

- Usando 6,0 g del sedimento de la fracción principal de la DEAE, 74,5 ml de metanol para disolución, 15,2 ml de una solución metanólica de hidróxido de sodio 0,2 N y 270 ml de acetona se obtuvo, mediante las mismas operaciones que en el ejemplo 1 antes mencionado, una sal que presentaba un contenido en sodio del 6,05 % en peso (calculado en forma de anhídrido) (sal Na de 3,67).

[Ejemplo 4]

- Usando 1,84 g del sedimento de la fracción principal de la DEAE, 21,4 ml de metanol para disolución, 6,3 ml de una solución metanólica de hidróxido de sodio 0,2 N y 83 ml de acetona se obtuvo, mediante las mismas operaciones que en el ejemplo 1 antes mencionado, una sal que presentaba un contenido en sodio del 6,45 % en peso (calculado en forma de anhídrido) (sal Na de 3,93).

[Ejemplo comparativo 1]

- Usando 2,47 g del sedimento de la fracción principal de la DEAE, 35,4 ml de metanol para disolución, 8,7 ml de una solución metanólica de hidróxido de sodio 0,2 N y 111 ml de acetona se obtuvo, mediante las mismas operaciones que en el ejemplo 1 antes mencionado, una sal que presentaba un contenido en sodio del 6,65 % en peso (calculado en forma de anhídrido) (sal Na de 4,06).

[Ensayo de la seguridad en almacenamiento]

- Las sales de los ejemplos 2 a 4 y del ejemplo comparativo 1 se introdujeron en botellas de vidrio con tapones roscados y se almacenaron durante 30 días a 25 °C, y se determinó la proporción de generación de las impurezas A, B y C de la siguiente manera.

- Cada sal de los ejemplos 2 a 4 y del ejemplo comparativo 1 se disolvió en metanol para preparar una solución con una concentración de 5 mg/ml. Cuando se realizó el análisis por HPLC en las condiciones mostradas en la tabla 1 para cada solución y solución blanco (solo metanol), se identificaron tres tipos de productos de descomposición y se calculó la proporción de generación (convertida a una base mensual) para cada uno de los tres productos de descomposición (impurezas A, B y C) expresada en porcentaje del área.

Tabla 1

Columna	YMC Carotenoid, C-30, 250 x 4,6 mm, 5 µm		
Temperatura de la columna	35 °C		
Velocidad de flujo	1,0 ml/minuto		
Gradiente	Tiempo	Solución A (%)	Solución B (%)
	0 minutos	100	0
	15 minutos	100	0
	35 minutos	0	100
	40 minutos	0	100
Cantidad inyectada	25 µl		
Detección	UV 254 nm y 280 nm		

Solución A: Obtenida por mezclado de 980 ml de metanol y 20 ml de ácido fosfórico y desgasificación

ES 2 392 890 T3

Solución B: Obtenida por mezclado de 500 ml de metanol y 500 ml de diclorometano, retirada de 980 ml y mezclado completo con 20 ml de ácido fosfórico y desgasificación posterior.

Los resultados se muestran en las tablas 2 a 5.

Tabla 2

Días	Impureza A	Sal Na 2,84	Sal Na 3,67	Sal Na 3,93	Sal Na 4,06
0		0,00	0,00	0,00	0,00
1,0		-	0,00	0,03	0,06
1,9		-	0,01	0,04	0,08
4,5		-	0,01	0,06	0,12
18		0,00	-	-	-
Proporción de generación (%/mes)		0,00	0,072	0,363	0,729

5

Tabla 3

Días	Impureza B	Sal Na 2,84	Sal Na 3,67	Sal Na 3,93	Sal Na 4,06
0		0,00	0,08	0,14	0,18
1,0		-	0,12	0,26	0,36
1,9		-	0,09	0,29	0,48
4,5		-	0,13	0,38	0,67
18		0,00	-	-	-
Proporción de generación (%/mes)		0,00	0,267	1,455	3,117

Tabla 4

Días	Impureza C	Sal Na 2,84	Sal Na 3,67	Sal Na 3,93	Sal Na 4,06
0		0,00	0,00	0,00	0,00
1,0		-	0,00	0,00	0,00
1,9		-	0,00	0,00	0,00
4,5		-	0,01	0,01	0,00
8,8		-	0,01	0,01	0,00
18		0,17	-	-	-
29,5		-	0,07	0,06	0,03
Proporción de generación (%/mes)		0,282	0,072	0,063	0,033

Tabla 5

Proporción de generación de impurezas			Impureza A	Impureza B	Impureza C
Ej. 2	Sal Na 2,84 (contenido Na: 4,75 % en peso)	0,000	0,000	0,282	
Ej. 3	Sal Na 3,67 (contenido Na: 6,05 % en peso)	0,072	0,267	0,072	
Ej. 4	Sal Na 3,93 (contenido Na: 6,45 % en peso)	0,363	1,455	0,063	
Ej. comp. 1	Sal Na 4,06 (contenido Na: 6,65 % en peso)	0,729	3,117	0,033	

Los resultados de la tabla 5 se muestran en la fig. 1 y la fig. 2. En la fig. 1, el eje horizontal corresponde al valor de $n_1 + n_2$ de las sales de los ejemplos 2 a 4 y del ejemplo comparativo 1, y en la fig. 2, el eje horizontal corresponde al contenido de sodio en las sales de los ejemplos 2 a 4 y del ejemplo comparativo 1. En la fig. 1 se aprecia que las proporciones de generación de impurezas de los ejemplos 2 a 4, en los que $n_1 + n_2 < 4$, son más bajas que las del ejemplo comparativo 1, en el que $n_1 + n_2 = 4$. La proporción de generación de impurezas es menor en el intervalo de $3 \leq n_1 + n_2 < 4$, en particular en el intervalo de $3,5 \leq n_1 + n_2 \leq 3,8$. De forma similar, en la fig. 2 se aprecia que las proporciones de generación de impurezas de los ejemplos 2 a 4, en los que el contenido en sodio es inferior a 6,65 % en peso, son más bajas que las del ejemplo comparativo 1, en el que éste asciende a 6,65 % en peso. La proporción de generación de impurezas es menor en el intervalo de al menos 5,0 % en peso a menos de 6,5 % en peso, en particular en el intervalo de al menos 5,7 % en peso y como mucho 6,3 % en peso.

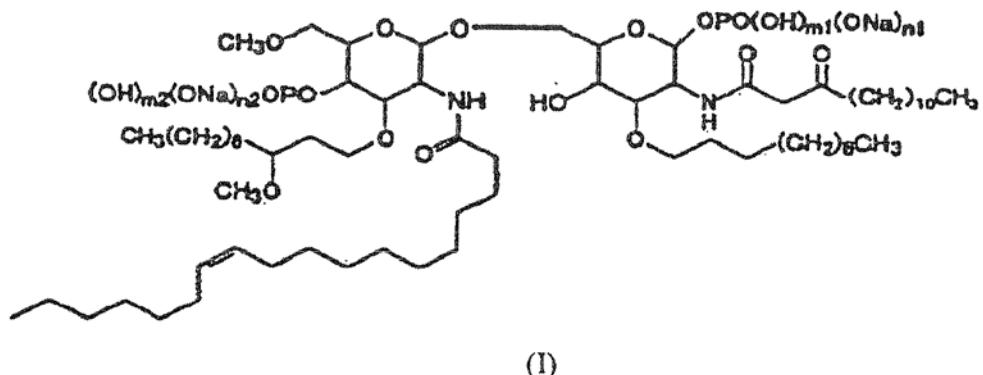
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Las sales representadas por la fórmula promedio (I) de la presente invención son útiles como agentes de prevención o tratamiento de la sepsis, la endotoxemia y la mejora del pronóstico tras una cirugía de derivación de la arteria coronaria con injerto, y puesto que presentan una estabilidad especialmente excelente a lo largo del tiempo, se pueden usar como ingredientes activos de formulaciones que se pueden almacenar durante un tiempo prolongado.

Además, las sales representadas por la fórmula general (III) de la presente invención pueden mejorar la estabilidad a largo plazo de las sales representadas por la fórmula general (IV), que son igual de eficaces como agentes de prevención o tratamiento de la sepsis, la endotoxemia y la mejora del pronóstico tras una cirugía de derivación de la arteria coronaria con injerto y, por lo tanto, se pueden usar como materiales de partida para la fabricación de medicinas que se pueden almacenar durante un tiempo prolongado al usarse junto con las sales representadas por la fórmula general (IV).

REIVINDICACIONES

1. Una sal sódica representada por la fórmula promedio (I):



5 en la que m_1 , n_1 , m_2 y n_2 representan independientemente 0 o un número positivo no superior a 2, satisfaciendo al mismo tiempo

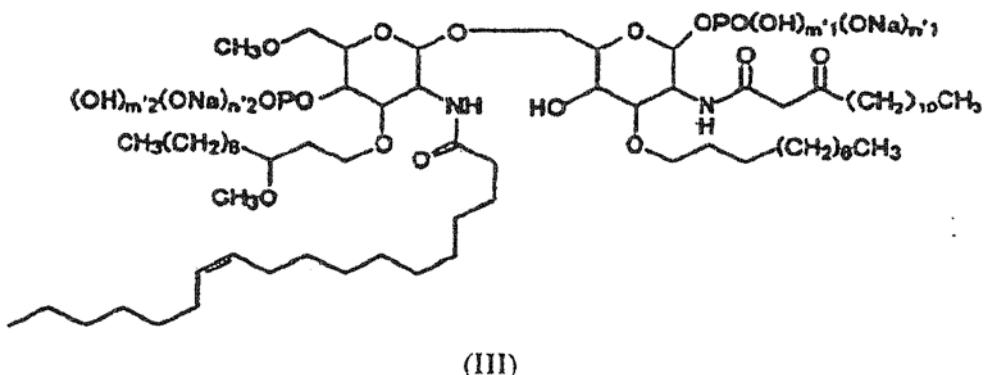
$$m_1 + n_1 = 2,$$

$$m_2 + n_2 = 2,$$

$$0 < m_1 + m_2 < 4 \text{ y}$$

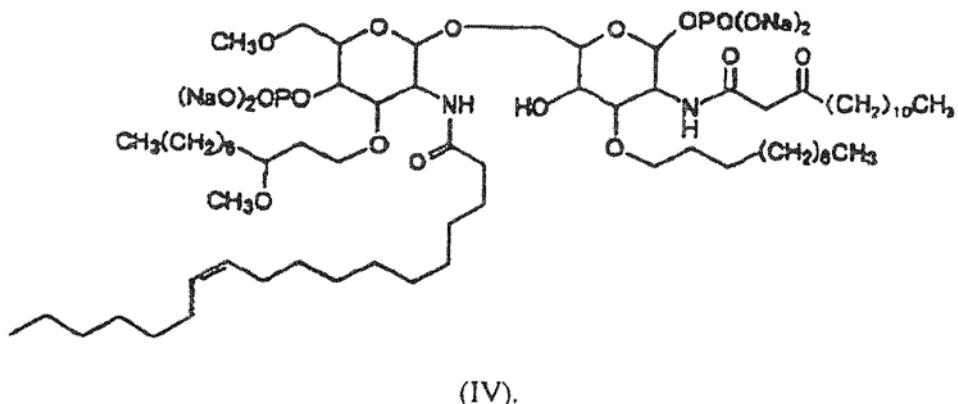
$$3,5 \leq n_1 + n_2 \leq 3,8.$$

- 10 2. La sal sódica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal sódica es una mezcla de una sal sódica representada por la fórmula general (III):

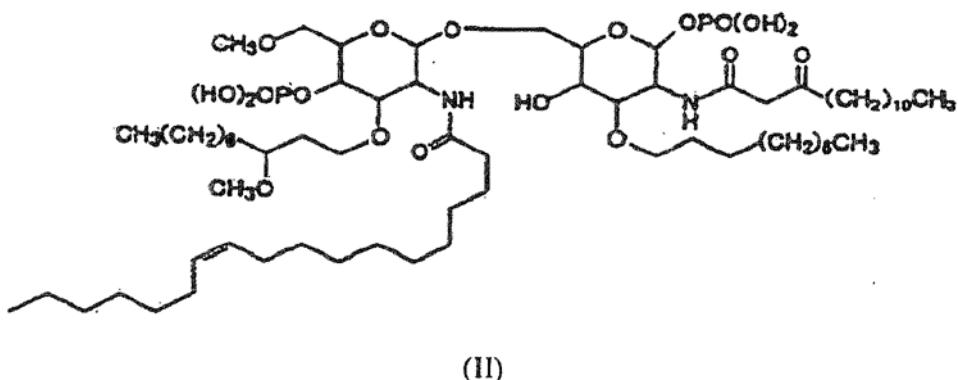


en la que m'_1 , n'_1 , m'_2 y n'_2 representan independientemente 0 o un número entero no superior a 2, satisfaciendo al mismo tiempo $m'_1 + n'_1 = 2$, $m'_2 + n'_2 = 2$, $0 < m'_1 + m'_2 < 4$ y $0 < n'_1 + n'_2 < 4$,

- 15 y una sal sódica representada por la fórmula general (IV):



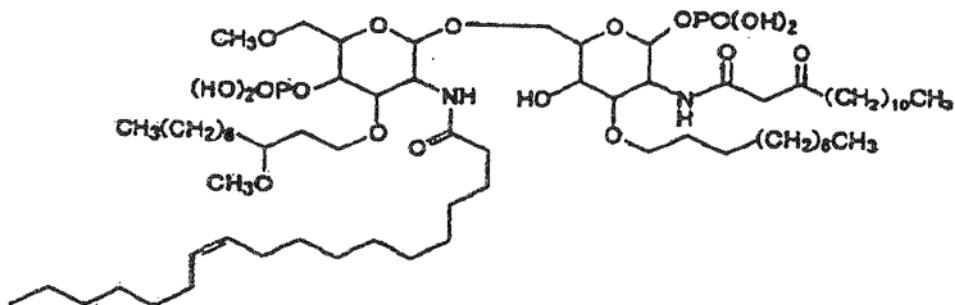
3. La sal sódica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal sódica se puede obtener por neutralización incompleta de un compuesto representado por la fórmula general (II):



5 con una base que contiene sodio.

4. La sal sódica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido de sodio asciende a al menos 5,7 % en peso y como mucho a 6,3 % en peso.

5. Un procedimiento para la producción de la sal sódica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado porque un compuesto representado por la fórmula general (II):



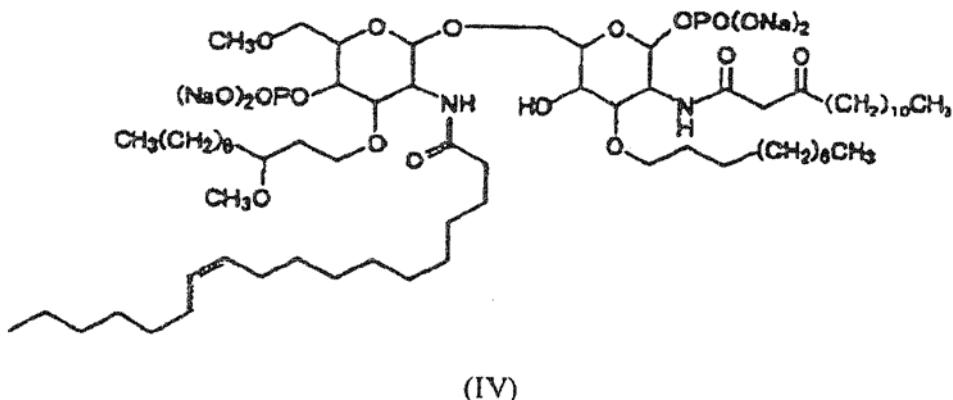
10

(II)

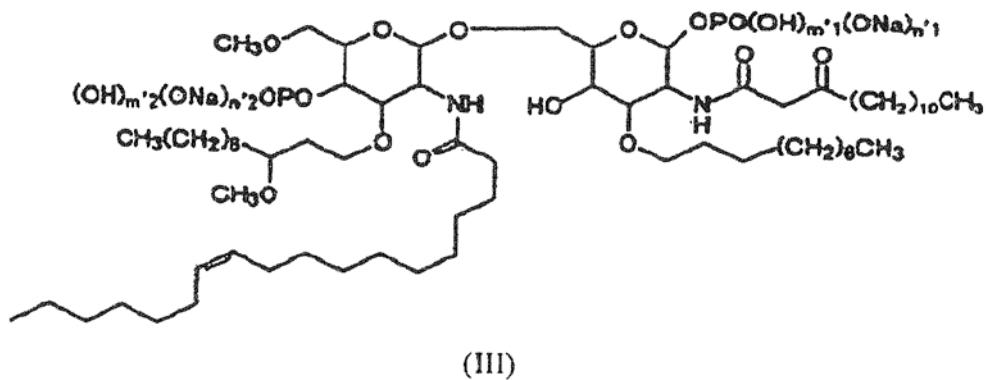
es neutralizado de forma incompleta por una base que contiene sodio.

6. Una formulación que comprende la sal sódica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. Un procedimiento para la supresión de la descomposición de una sal sódica representada por la fórmula general (IV):

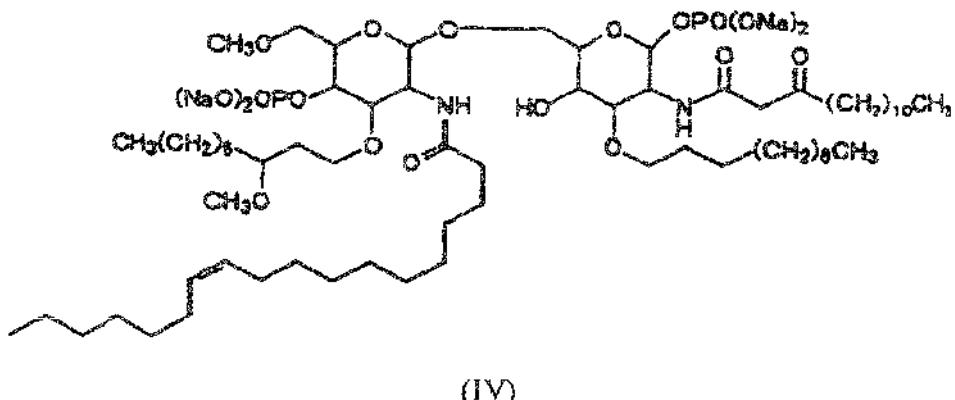


caracterizado porque se hace coexistir una sal sódica de la fórmula general (IV) con una sal sódica representada por la fórmula general (III):



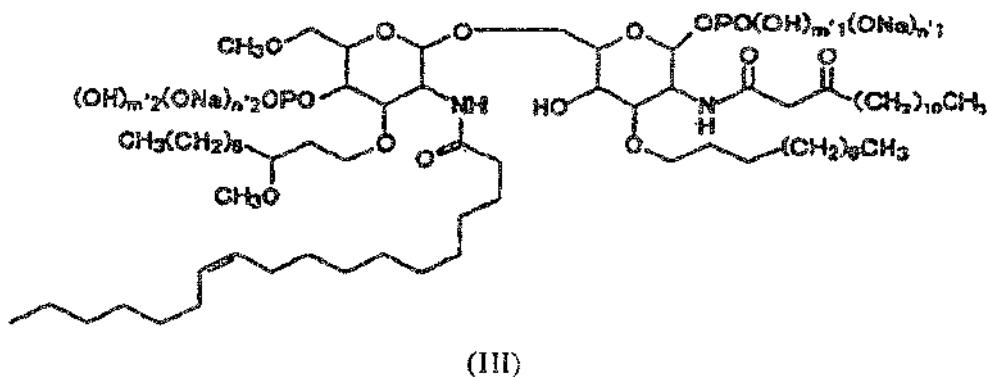
- 5 en la que m'_1 , n'_1 , m'_2 y n'_2 representan independientemente 0 o un número entero no superior a 2, satisfaciendo al mismo tiempo $m'_1 + n'_1 = 2$, $m'_2 + n'_2 = 2$, $0 < m'_1 + m'_2 < 4$ y $0 < n'_1 + n'_2 < 4$, para proporcionar la sal sódica de acuerdo con la reivindicación 1.

8. Un procedimiento para la supresión de la generación de impurezas en una sal sódica representada por la fórmula general (IV):



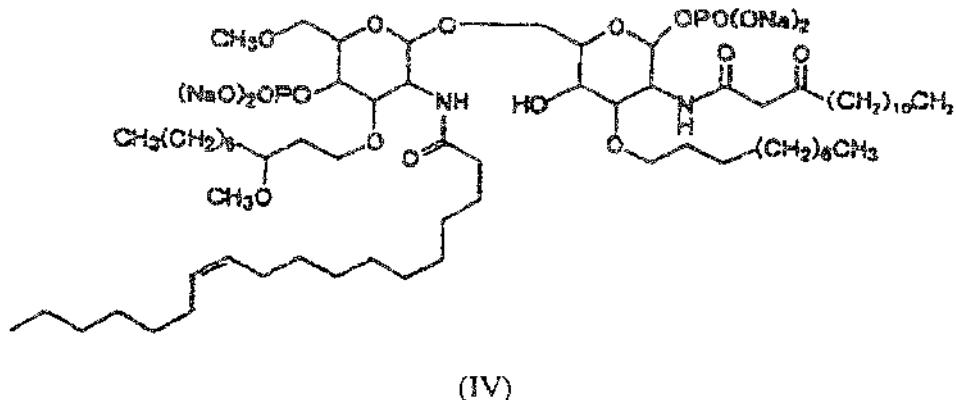
10

caracterizado porque se hace coexistir una sal sódica de la fórmula general (IV) con una sal sódica representada por la fórmula general (III):

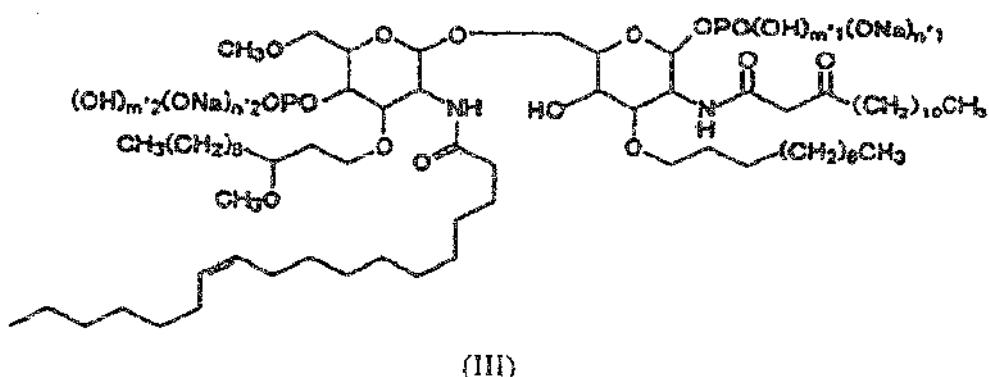


en la que m'_1 , n'_1 , m'_2 y n'_2 representan independientemente 0 o un número entero no superior a 2, satisfaciendo al mismo tiempo $m'_1 + n'_1 = 2$, $m'_2 + n'_2 = 2$, $0 < m'_1 + m'_2 < 4$ y $0 < n'_1 + n'_2 < 4$, para proporcionar la sal sódica de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 9. Un procedimiento para el almacenamiento de una sal sódica representada por la fórmula general (IV):



caracterizado porque se hace coexistir una sal sódica de la fórmula general (IV) con una sal sódica representada por la fórmula general (III):

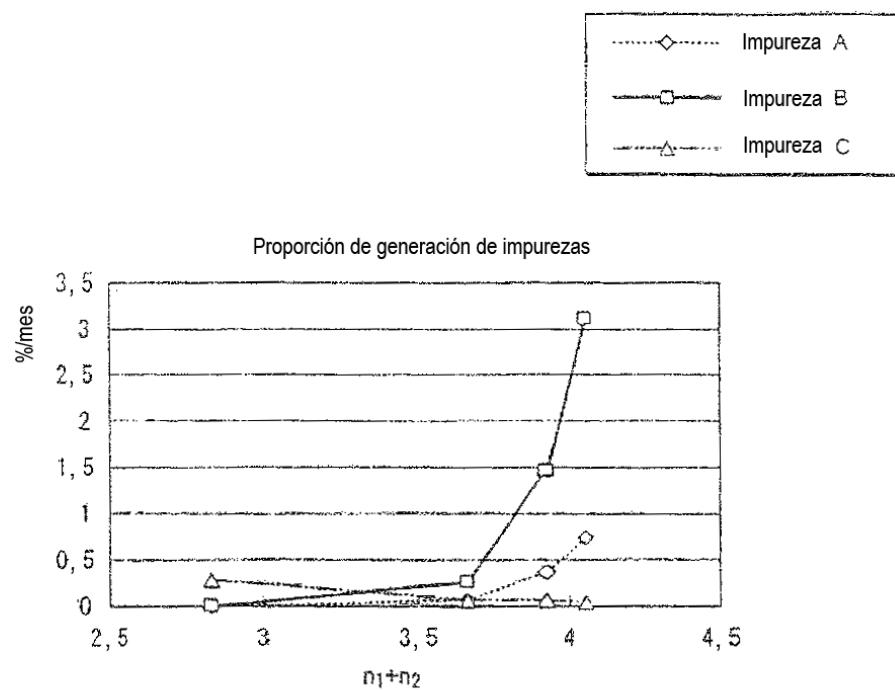


- 10 en la que m'_1 , n'_1 , m'_2 y n'_2 representan independientemente 0 o un número entero no superior a 2, satisfaciendo al mismo tiempo $m'_1 + n'_1 = 2$, $m'_2 + n'_2 = 2$, $0 < m'_1 + m'_2 < 4$ y $0 < n'_1 + n'_2 < 4$, para proporcionar la sal sódica de acuerdo con la reivindicación 1.

- 15 10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la formulación muestra menos descomposición en comparación con una formulación que comprende el compuesto representado por la fórmula general (IV) en ausencia del compuesto representado por la fórmula general (III).

ES 2 392 890 T3

[FIG. 1]



ES 2 392 890 T3

[FIG. 2]

