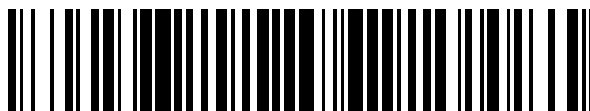


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 888**

51 Int. Cl.:

C07H 3/02 (2006.01)

C07H 3/04 (2006.01)

C07H 3/06 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2002 E 02766941 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 1440077**

54 Título: **Pentasacáridos de heparina sintéticos**

30 Prioridad:

07.09.2001 AU PR758701

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

25.09.2013

73 Titular/es:

**ALCHEMIA LIMITED (100.0%)
3 Hi-Tech Court, Brisbane Technology Park
Eight Mile Plains Queensland 4113, AU**

72 Inventor/es:

**SEIFERT, JOACHIM;
SINGH, LATIKA;
RAMSDALE, TRACIE ELIZABETH;
WEST, MICHAEL LEO y
DRINNAN, NICHOLAS BARRY**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 423 888 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

Pentasacáridos de heparina sintéticos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 Esta invención se refiere a intermedios y procedimientos para la síntesis química de pentasacáridos de heparina o heparinoides de unión a AT-III.

TÉCNICA ANTERIOR

10 La trombosis vascular es una enfermedad cardiovascular indicada por la oclusión parcial o total de un vaso sanguíneo por un coágulo que contiene células sanguíneas y fibrina. En las arterias, esto es resultado predominantemente de la activación plaquetaria y conduce a un ataque al corazón, angina o ictus, mientras que la trombosis venosa da como resultado inflamación y embolia pulmonar. La coagulación de la sangre es el resultado de una cascada de acontecimientos que emplean diversas enzimas conocidas colectivamente como factores de coagulación sanguínea activados. La heparina, un potente anticoagulante se ha usado desde finales de 1930 en el tratamiento de la trombosis. En su implementación original, se apreciaron problemas de tolerancia por lo que se sugirió reducir la dosificación para reducir y mejorar la eficacia. A principios de 1970, los ensayos clínicos indicaron de hecho que podía obtenerse una tolerancia aceptable preservando al mismo tiempo la actividad antitrombótica. La heparina no fraccionada (HNF) se usa principalmente como un anticoagulante tanto para indicaciones terapéuticas como quirúrgicas, y se obtiene normalmente a partir de pulmón bovino o mucosa porcina. Entre los usos modernos de la heparina no fraccionada están el tratamiento de la angina inestable, un adyuvante para quimioterapia y el tratamiento antiinflamatorio, y como un agente de modulación para los factores de crecimiento y el tratamiento de trastornos hemodinámicos.

15 A finales de 1980, el desarrollo de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) condujo a mejoras en la terapia antitrombótica. Las HBPM se obtienen a partir de HNF mediante procesos tales como: degradación química, despolimerización enzimática y escisión por radiación γ . Esta clase de heparinas se ha usado recientemente para el tratamiento de trombosis relacionada con traumas. Es de particular interés el hecho de que sus efectos relativos sobre las plaquetas son mínimos en comparación con la heparina, proporcionando una ventaja inmediata al tratar pacientes con plaquetas comprometidas. El grado de despolimerización de la HNF puede controlarse para obtener HBPM de diferentes longitudes. Los requisitos de dosificación para el tratamiento de la trombosis de vena profunda (TVP) se reducen significativamente al emplear HBPM en contraste con HNF, aunque en general, la eficacia de ambas terapias parece ser comparable. Además, la HBPM puede ser eficaz como un producto terapéutico alternativo para pacientes que han desarrollado una sensibilidad a HNF. Desafortunadamente, recientemente ha habido gran preocupación sobre el uso de HBPM debido al riesgo potencial percibido de contaminación viral cruzada entre especies como resultado del origen animal de la HNF precursora.

20 Un modo de evitar la posibilidad de contaminación cruzada entre especies, es preparar heparinas mediante síntesis química. Este procedimiento también proporcionará la oportunidad de desarrollar una segunda generación de heparinas o heparinoides, que puedan adecuarse a los acontecimientos biológicos diana particulares en la cascada de coagulación sanguínea.

25 Una investigación para determinar el motivo estructural crítico requerido para un acontecimiento de unión importante en una cascada de coagulación que implica a la heparina se remonta a 1970. Se definieron algunas características estructurales de la heparina, pero los dominios de unión de interés permanecieron básicamente sin definir. La investigación realizada por Lindahl y colaboradores¹ y por separado por Choay y colaboradores² finalmente condujo a la determinación de que una secuencia de pentasacáridos constituyó el dominio de unión crítico para el cofactor pro-anticoagulante, antitrombina III (AT-III). Después de la determinación de la secuencia de heparina-azúcar crítica, se emprendieron síntesis químicas completas para demostrar adicionalmente las teorías. Las síntesis completas del dominio de unión de pentasacáridos se completaron en momentos similares por Sinay y colaboradores³ y por Van Boeckel y colaboradores⁴.

30 Se encontraron dificultades significativas durante ambas de estas síntesis indicadas. La síntesis de Van Boeckel y colaboradores proporcionó un procedimiento a una escala razonable (156 mg de producto final) y con mejores rendimientos en comparación con la síntesis de Sinay, pero aún proporcionó únicamente un rendimiento global del 0,22 % (en comparación con el 0,053 % para la síntesis de Sinay). Un problema particular encontrado durante la desprotección final, fue la reacción intermolecular del hemiacetal (la funcionalidad reductora final del azúcar), que condujo a la formación de dímeros y trímeros. Para reducir la probabilidad de que esto ocurriera, se sintetizó un glucósido de α -metilo del pentasacárido. Las estructuras de interés se representan en la figura 1, en la que I representa la forma hemiacetal, y II representa la forma glucósido de α -metilo.

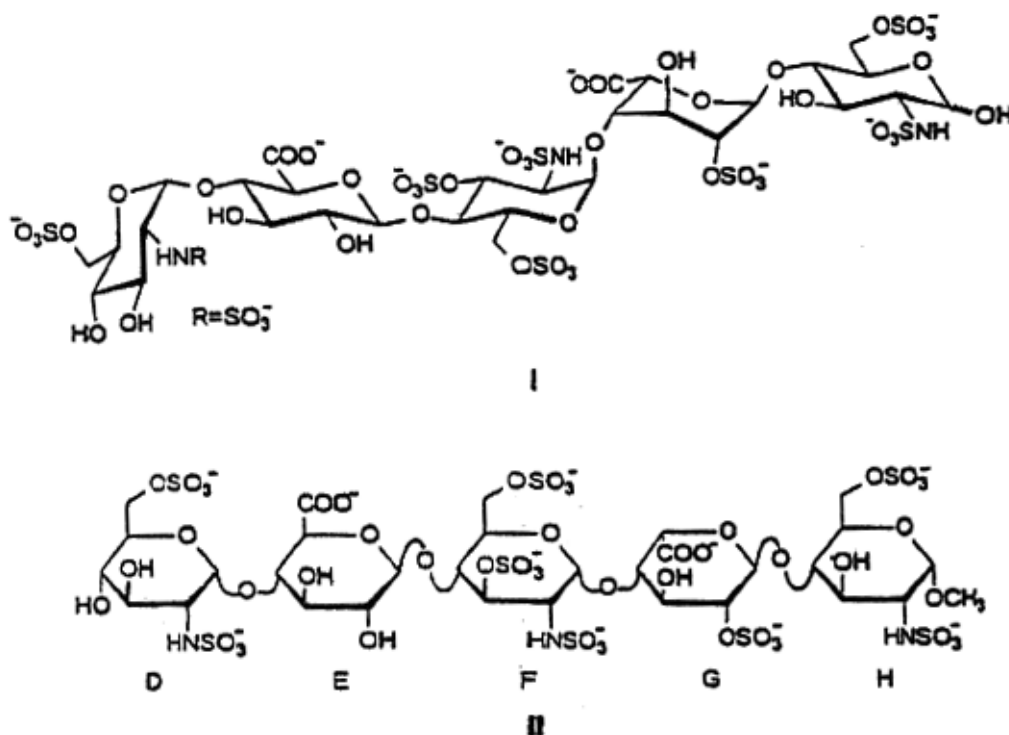


Figura I

5 Como se ha mencionado, los estudios han determinado que el acontecimiento biológico significativo para evitar la trombosis es la unión de una secuencia de pentasacáridos⁵ de heparina, a un cofactor de la heparina, antitrombina III (AT-III). Así como el pentasacárido I, el derivado importante II también se ha preparado mediante síntesis total⁶. El compuesto II ha completado recientemente ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la trombosis de vena profunda. Las siguientes patentes muestran alguna relevancia para la presente invención. La patente de Estados Unidos 4.401.662 reivindica la composición de materia en la secuencia de unión de pentasacáridos a AT-III de la heparina como lo hace el documento US 4.496.550. Las patentes EP 0.084.999 y US 4.818.816 detallan metodologías sintéticas hacia el pentasacárido I y el derivado II.

Notas al pie:

¹ U. Lindahletal, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980, Vol. 77, N° 11, 6551-6555; Reisenfeld, J. y col., J. Biol. Chem. 1981, Vol. 256, N° 5, 2389-2394.

² J Choay y col., Annals New York Academy of Sciences, 1981, 370, 644-649.

15 ³ P. Sinay y col., Carbohydrate Research, 132, 1984, C5-C9.

⁴ C. A. A. van Boeckel y col., Carbohydrate Chemistry 4 (3), 1985, 293-321.

⁵ J. Choay y col., Ann. New York Academy of Sciences, 1981, 370, 644-649.

⁶ J. Choay y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1983, 116, 492-499.

OBJETO DE LA INVENCION

20 Es un objeto de la invención proporcionar una preparación sintética para pentasacáridos de heparina, e intermedios de los mismos, y nuevos intermedios para pentasacáridos de heparina, y nuevos pentasacáridos de heparina.

25 La presente invención proporciona una composición en materia de intermedios, y un proceso para la síntesis de heparinas y heparinoides de unión a AT-III. Lo que esto implica es un proceso sintético por etapas empleando sintones de monosacáridos.

La naturaleza del pentasacárido de unión a AT-III es tal que, en análisis superficiales de las unidades monoméricas individuales que constituyen el pentasacárido, se aprecia que cada una es distinta de las otras. En segundo lugar, se observa que hay una estereoespecificidad alternativa con respecto a uniones glucosídicas (Fig. 2).

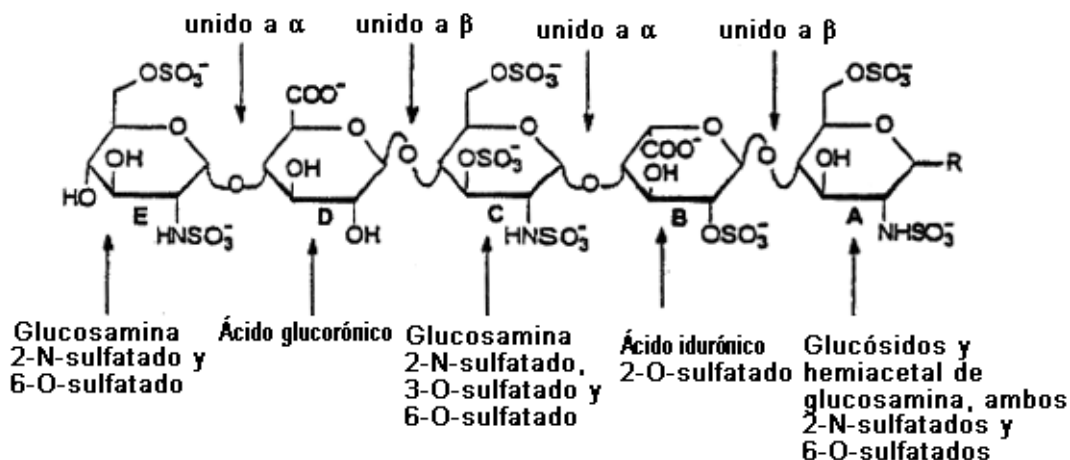


Fig. 2

5 En una síntesis, la diferencia evidente en cada bloque requiere que cada monómero individual usado en la síntesis necesite un patrón de grupo protector diferente. A la luz de esto, es esencial en la síntesis del pentasacárido anterior que se conciba cuidadosamente una estrategia de grupo protector. Como puede observarse, el pentasacárido presenta O-sulfatación, N-sulfatación, hay grupos libres de hidroxilo, y hay enlaces glucosídicos estereoespecíficos. Por lo tanto, se requiere una estrategia de protección de tal forma que (1) la sulfatación pueda realizarse en los sitios necesarios, pero dejando algunos grupos hidroxilo sin sulfatar (se aprecia que debido a la inestabilidad química de los N- y O-sulfatos, la sulfatación ha de realizarse al final de la síntesis), (2) se requiere una estrategia de protección que facilite realizar el enlace glucosídico apropiado, y (3) se requiere una estrategia de protección que permita que se formen los enlaces glucosídicos correctos (en cuanto a regio- y estereoisomería). Los enlaces α -glucosídicos se generan típicamente por el uso de lo que se conoce como grupos protectores no participantes, mientras que los β -enlaces se realizan por grupos protectores participantes. Se conocen algunos grupos participantes de N y O y no participantes en la técnica (considerándose la técnica una química de carbohidratos). También se conoce bien en la técnica que el tipo de grupos protectores empleados puede realizar la reactividad del sintón. La culminación de estos requisitos se demuestra en el sintón ejemplar de la figura 3 que se muestra a continuación, que presenta el tipo de características requeridas para realizar la síntesis de oligosacáridos de heparina.

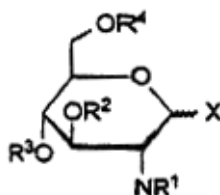


Fig. 3. Sintón ejemplar C

20 En el sintón ejemplar C, X es un grupo saliente adecuado de reacción con otro monómero o aceptor, para formar un enlace interglucosídico; R¹ es un grupo protector amino no participante con el fin de realizar un α -enlace tras la activación de X seguido del acoplamiento a un aceptor apropiado; R² y R⁴ pueden protegerse de forma similar para permitir una probable O-sulfatación, mientras que R³ se requiere que esté protegido de forma diferente para permitir la formación de un grupo hidroxilo aceptor para acoplar este bloque al siguiente en la cadena. Los sintones de la figura 4 ilustran el tipo de monosacáridos derivatizados requeridos para realizar la síntesis de pentasacáridos de unión a heparina y AT-III.

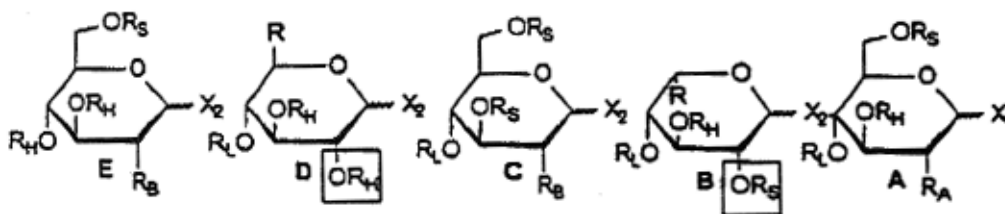


Fig. 4

5 Los grupos protectores representados por "R_s" en la figura 4 son sitios que requerirán finalmente O-sulfatación, los grupos protectores representados por "R_H" tienen que ser ortogonales a "R_s" y representan sitios que finalmente se convertirán en grupos hidroxilo. Los sustituyentes "X₁" y "X₂" representan grupos salientes que se activan para reaccionar con otro sintón protegido adecuado para formar un enlace glucosídico, y, en el caso de X₁, pueden derivarse como alquil glucósidos o sustituirse con un grupo adecuado para permitir la conjugación en un soporte para la administración de fármacos. Los grupos "R_L" son grupos protectores ortogonales a tanto "R_s" como a "R_H", y representan sitios a través de los cuales tiene lugar el alargamiento de la cadena mediante glucosilación. "R" es representativo de una función carboxilato protegida o latente. Los grupos "R_A" son grupos protectores amino no participantes que permiten la formación de α-enlaces, mientras que los grupos "R_B" pueden ser un grupo protector amino participante o no participante. Hay otro nivel de complejidad a añadir a la síntesis en tanto que los grupos protectores en los bloques D y B que se indican por los cuadros, han de ser de tal forma que permitan la formación del enlace β-glucosídico. Esto puede requerir una protección de dos fases en los sitios indicados, es decir, una protección seguida de desprotección una nueva protección posterior con un grupo protector diferente. La protección inicial se requiere para realizar la estereoquímica correcta en una glucosilación, y una segunda fase de protección para permitir el patrón de sulfatación correcto.

10 Como es evidente, el pentasacárido puede construirse en una diversidad de formas; los bloques B y A pueden acoplarse, los bloques E y D pueden acoplarse, el bloque C puede acoplarse a cualquiera, y el dímero y el trímero resultantes pueden acoplarse finalmente para formar el pentasacárido. Como alternativa, cada bloque puede añadirse secuencialmente y así sucesivamente. Hay varias secuencias de acoplamiento alternativas que pueden concebirse fácilmente, y la elección tomada en cuanto a esto, en sí misma, tiene un efecto marcado sobre las metodologías sintéticas que finalmente se emplearán y, por lo tanto, incluye en el éxito total de la síntesis.

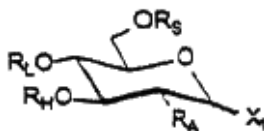
15 La presente invención proporciona sintones de pentasacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, dichos sintones de pentasacáridos se especifican en las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

20 La presente invención proporciona procedimientos para sintetizar los sintones de pentasacáridos de la reivindicación 1, dichos procedimientos de sintetización se especifican en las reivindicaciones 9 y 10.

25 La presente invención proporciona un proceso de preparación de un pentasacárido, dicho proceso de preparación se especifica en la reivindicación 11.

30 Finalmente, la presente invención proporciona un proceso de fabricación de una preparación farmacéutica, dicho proceso de fabricación se especifica en la reivindicación 12.

En un aspecto, el sintón A es un sintón de monosacáridos en la configuración D-glucopirano, para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General I:



Fórmula General I (Bloque A)

35 en la que X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquenoiloxi, alcoxi, ariloxi, benciloxi, benciloxi sustituido; tioalquilo, tioarilo, halógeno, imidoilo, grupos salientes del tipo fosfato y éster de fosfato relacionado, un butildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; un lipoaminoácido u otro grupo adecuado de este tipo para su conjugación en sistemas de administración o soportes sólidos; y la estereoquímica puede ser alfa o beta;

R_A es azido o R_A y R_H se combinan para formar un carbamato cíclico;

40 R_H se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo, o R_H y R_A pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

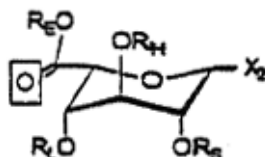
R_L incluye: un átomo de H; un levulinóilo, cloroacetilo, 4-acetoxibenzoílo, 4-acetamidobenzoílo, 4-azidobenzoílo, u otro

5 grupo protector del tipo benzoilo sustituido; un grupo bencilo, un grupo protector 4-acetoxibencilo, 4-acetamidobencilo u otro grupo protector del tipo bencilo sustituido adecuado de este tipo; γ -aminobutirilo, grupos protectores del tipo 4-*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilideno)etilamino]-butirilo, 4-*N*-[1-(1,3-dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-trioxopirimidin-5-ilideno)metilamino]-butirilo, 4-*N*-Alloc-butirilo, 4-*N*-Fmoc-butirilo, 4-*N*-Boc-butirilo; u otros grupos protectores adecuados de este tipo como se conoce por los expertos en la técnica, y

R_s es benzoilo.

Como alternativa R_L y R_s pueden combinarse para formar un anillo bencilideno o bencilideno sustituido.

En un segundo aspecto, el sintón B es un sintón de monosacáridos en la conformación L-idopirano, para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General II:



10

Fórmula General II (Bloque B)

15 en la que X_2 incluye: un grupo hidroxilo; tioalquilo, tioarilo, halógeno, tricloroacetimidoilo, grupos salientes del tipo fosfato y éster de fosfato relacionado, u otro grupo saliente adecuado; un butildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; y la estereoquímica puede ser alfa o beta; se conocerán otros grupos adecuados por los expertos en la técnica,

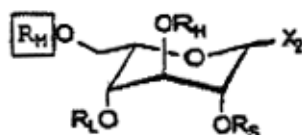
R_s se define como en la Fórmula General I,

R_H se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo;

R_L se define como en la Fórmula General I; y

20 R_E se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, alquilo C_2-C_5 ; alquilo sustituido, alquenilo C_3-C_5 ; o, grupos bencilo y bencilo sustituido.

En un tercer aspecto, el sintón B puede ser un sintón de monosacáridos en la configuración L-idopirano, para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General III:



Fórmula General III (Bloque alternativo B)

25 en la que X_2 se define como en la Fórmula General II,

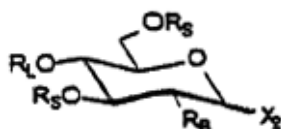
R_s se define como en la Fórmula General II,

R_H se define como en la Fórmula General I,

R_L se define como en la Fórmula General I, y

30 R_M incluye un grupo protector *p*-metoxifenilo u otro grupo protector oxidativamente inestable adecuado; un grupo tritilo; u otros grupos protectores adecuados de este tipo como se conoce por los expertos en la técnica.

El sintón C es un sintón de monosacáridos en la configuración D-glucopirano para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General IV:



Fórmula General IV (Bloque C)

en la que X_2 se define como en la Fórmula General II,

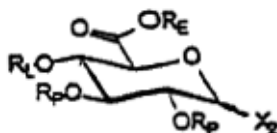
R_B se selecciona entre el grupo que consiste en una función azido, una amina; un grupo NH-Dde o NH-DTPM, o R_S (adyacente a R_B) y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

5 R_L se define como en la Fórmula General I, y

R_S (adyacente a R_B) se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo o alquilarilacilo, y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un butildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo, o R_S y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

10 R_S (adyacente al oxígeno) se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo o alquilarilacilo, y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un butildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo.

15 En un quinto aspecto, el sintón D es un sintón de monosacáridos en la configuración D-glucuronato para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General V:



Fórmula General V (Bloque D)

en la que X_2 se como se define en la Fórmula General II,

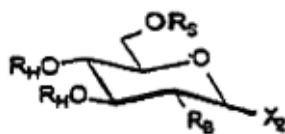
R_P (adyacente a X_2) se define como R_{P1} en la reivindicación 1;

20 R_P (adyacente a R_L) se define como R_{P2} en la reivindicación 1;

R_L se define como en la Fórmula General I, y

R_E se define como en la Fórmula General II.

En un sexto aspecto, el sintón E es un sintón de monosacáridos en la configuración D-glucopirano para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General VI:



25

Fórmula General VI (Bloque E)

en la que X_2 es como se define en la Fórmula General II;

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en una función azido, una amina; un grupo NH-Dde o NH-DTPM, o R_H (adyacente a R_B) y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

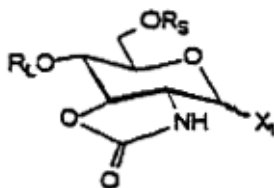
30 y

R_H (adyacente al resto de OR) se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo;

R_H (adyacente al resto R_B) se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo, o este R_H y R_B independientemente pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

35 R_S se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo; y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un butildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo, o R_S y R_H pueden combinarse para formar un acetal cíclico o un resto cetel.

En un séptimo aspecto se proporciona un sintón de monosacáridos en la configuración D-glucopirano para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General VII:



Fórmula General VII (Intermedio común para los bloques A, C y E)

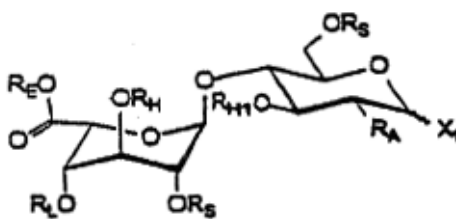
5 en la que X_1 se define como en la Fórmula General I,

R_L se define como en la Fórmula General I, y

R_S se define como en la Fórmula General I.

R_L y R_S también pueden combinarse para formar un anillo bencilideno o bencilideno sustituido.

10 En un octavo aspecto se proporciona un sintón de disacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General VIII:



Fórmula General VIII (Bloque B-A)

en la que X_1 se define como en la Fórmula General I,

15 R_{H1} se define como que está seleccionado entre R_H de Fórmula General I, con la adición de que R_{H1} y R_A pueden combinarse para formar un carbamato cíclico,

R_A se define como en la Fórmula General I, con la adición de que R_{H1} y R_A pueden combinarse para formar un carbamato cíclico,

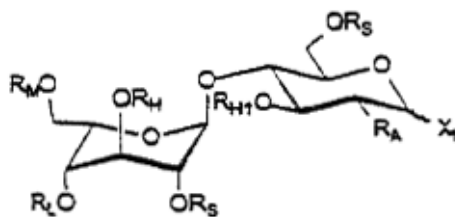
R_S se define como en la Fórmula General I,

R_H se define como en la Fórmula General I,

20 R_L se define como en la Fórmula General I, y

R_E se define como en la Fórmula General II.

En un noveno aspecto se proporciona un sintón de disacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General IX:



25 **Fórmula General IX (Bloque alternativo B-A)**

en la que X_1 es como se define en la Fórmula General I,

R_A se define como en la Fórmula General VIII,

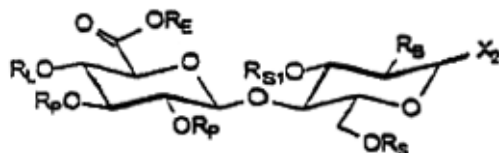
R_{H1} se define como en la Fórmula General VIII,

R_S se define como en la Fórmula General I,

R_L se define como en la Fórmula General I, y

R_M se define como en la Fórmula General III

- 5 En un décimo aspecto se proporciona un sintón de disacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General X:



Fórmula General X (Bloque D-C)

en la que X_2 es como se define en la Fórmula General II,

- 10 R_{S1} se define como que está seleccionado entre R_S de la Fórmula General I, con la adición de que R_{S1} y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico.

R_B se define como en la Fórmula General IV, con la adición de que R_{S1} y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico,

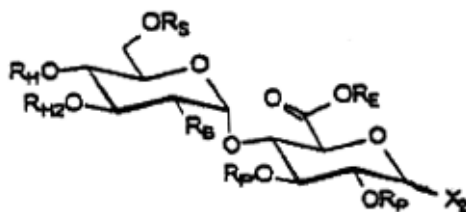
R_S se define como en la Fórmula General I,

- 15 R_P se define como en la Fórmula General V,

R_L se define como en la Fórmula General I, y

R_E se define como en la Fórmula General II.

En un undécimo aspecto se proporciona un sintón de disacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General XI:



20

Fórmula General XI (Bloque E-D)

en la que X_2 es como se define en la Fórmula General II,

R_P se definen como en la Fórmula General V,

R_E se define como en la Fórmula General II,

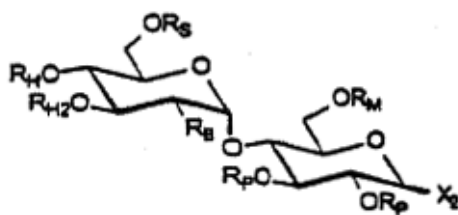
- 25 R_B se define como en la Fórmula General IV, con la adición de que R_B y R_{H2} pueden combinarse para formar un carbamato cíclico,

R_{H2} se define como que está seleccionado entre R_H de la Fórmula General I, con la adición de que R_B y R_{H2} pueden combinarse para formar un carbamato cíclico,

R_H se define como en la Fórmula General I, y

- 30 R_S se define como en la Fórmula General I.

En un duodécimo aspecto se proporciona un sintón de disacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General XII:



Fórmula General XII (Bloque Alternativo E-D)

en la que X₂ es como se define en la Fórmula General II,

R_P se definen como en la Fórmula General V,

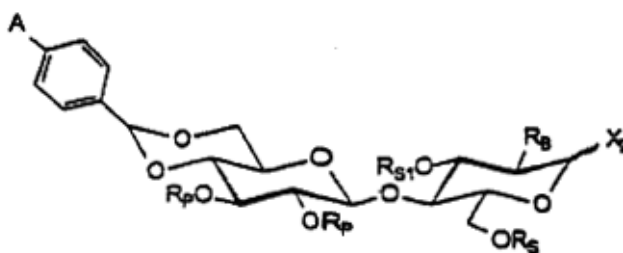
5 R_M se define como en la Fórmula General III,

R_B y R_{H2} son como se define en la Fórmula General XI,

R_H se define como en la Fórmula General I, y

R_S se define como en la Fórmula General I.

10 En un decimotercer aspecto se proporciona un sintón de disacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, dicho sintón se representa por la Fórmula General XIII:



Fórmula General XIII (Bloque alternativo D-C)

en la que X₂ se define como en la Fórmula General II,

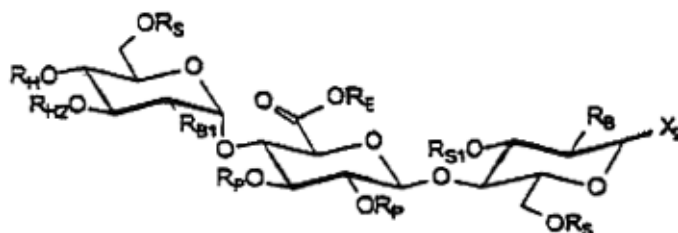
R_B y R_{S1} se definen como en la Fórmula General X,

15 R_S se define como en la Fórmula General I,

R_P se define como en la Fórmula General V, y

A incluye H, Metoxi, Metilo; se conocerán otros sustituyentes adecuados por los expertos en la técnica.

En un decimocuarto aspecto se proporciona un sintón de trisacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, que se representa por la Fórmula General XIV:



20

Fórmula General XIV (Bloque E-D-C)

en la que X₂ se define como en la Fórmula General II,

R_B y R_{S1} se definen como en la Fórmula General X,

R_S se define como en la Fórmula General I,

R_P se define como en la Fórmula General V,

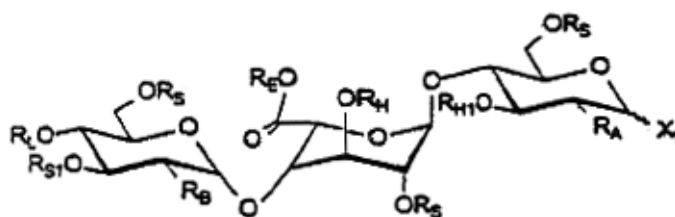
R_E se define como en la Fórmula General II,

5 R_{B1} se define como que está seleccionado entre R_B de la Fórmula General IV, con la adición de que R_{B1} puede combinarse junto con R_{H2} para formar un carbamato cíclico,

R_{H2} se define como que está seleccionado entre R_H de la Fórmula General I, con la adición de que R_{H2} puede combinarse junto con R_{B1} para formar un carbamato cíclico, y

R_H se define como en la Fórmula General I.

10 En un decimoquinto aspecto se proporciona un sintón de trisacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, que se representa por la Fórmula General XV:



Fórmula General XV (Bloque C-B-A)

en la que X_1 se define como en la Fórmula General I

15 R_A y R_{H1} se definen como en la Fórmula General VIII,

R_S (en el bloque A) se define como en la Fórmula General I,

R_S (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

R_S (en el bloque C) se define como en la Fórmula General IV,

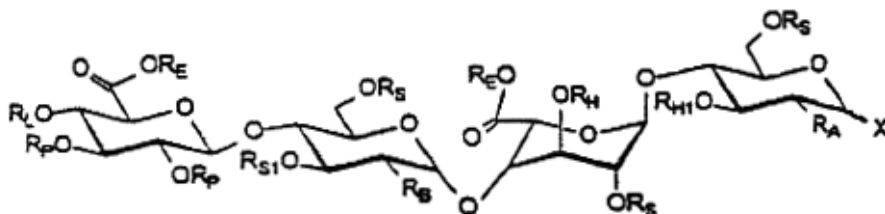
R_H se define como en la Fórmula General I,

20 R_E se define como en la Fórmula General II,

R_B y R_{S1} se definen como en la Fórmula General X, y

R_L se define como en la Fórmula General I.

En un decimosexto aspecto se proporciona un sintón de tetrasacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, que se representa por la Fórmula General XVI:



25

Fórmula General XVI (Bloque D-C-B-A)

en la que X_1 se define como en la Fórmula General I,

R_A y R_{H1} se definen como en la Fórmula General VIII,

R_S (en el bloque A) se define como en la Fórmula General I,

30 R_S (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

R_s (en el bloque C) se define como en la Fórmula General IV,

R_H se define como en la Fórmula General I,

R_E (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

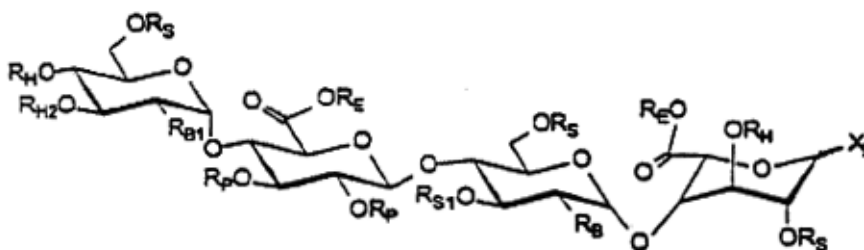
R_E (en el bloque D) se define como en la Fórmula General V,

5 R_B y R_{S1} se definen como en la Fórmula General X,

R_P es como se define en la Fórmula General V, y

R_L es como se define en la Fórmula General I.

En un decimoséptimo aspecto se proporciona un sintón de tetrasacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, que se representa por la Fórmula General XVII:



10

Fórmula General XVII (Bloque E-D-C-B)

en la que X_2 se define como en la Fórmula General IV,

R_H (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

R_H (en el bloque E) se define como en la Fórmula General VI,

15 R_E (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

R_E (en el bloque D) se define como en la Fórmula General V,

R_B y R_{S1} se definen como en la Fórmula General X,

R_S (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

R_S (en el bloque C) se define como en la Fórmula General IV,

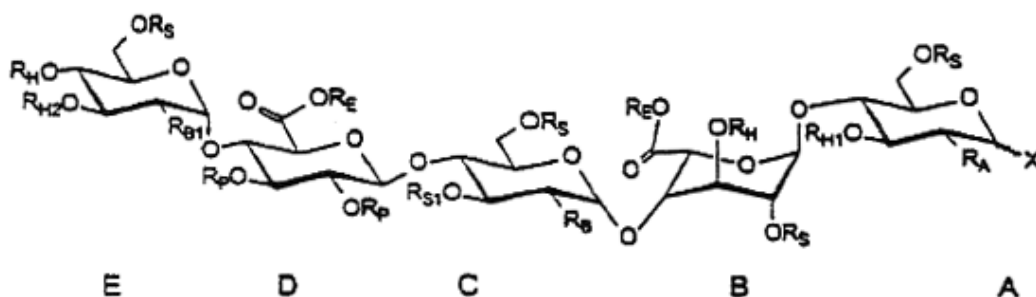
20 R_S (en el bloque E) se define como en la Fórmula General VI,

R_P se define como en la Fórmula General V,

R_L se define como en la Fórmula General I, y

R_{B1} y R_{H2} se definen como en la Fórmula General XIV.

25 En un decimooctavo aspecto se proporciona un sintón de pentasacáridos para la preparación de heparinoides sintéticos, que se representa por la Fórmula General XVIII:



Fórmula General XVIII (Bloque E-D-C-B-A)

en la que X_1 se define como en la Fórmula General I

R_A y R_{H1} se definen como en la Fórmula General VIII, y

R_{H1} puede ser también alilo y aliloxicarbonilo o R_A y R_{H1} pueden combinarse para formar un carbamato cíclico.

R_S (en el bloque A) se define como en la Fórmula General I,

5 R_S (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

R_S (en el bloque C) se define como en la Fórmula General IV,

R_S (en el bloque E) se define como en la Fórmula General VI,

R_H (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

R_H (en el bloque E) se define como en la Fórmula General VI,

10 R_E (en el bloque B) se define como en la Fórmula General II,

R_E (en el bloque D) se define como en la Fórmula General V,

R_B y R_{S1} se definen como en la Fórmula General X,

R_P se define como en la Fórmula General V,

R_L se define como en la Fórmula General I, y

15 R_{B1} y R_{H2} se definen como en la Fórmula General XIV.

En un decimonoveno aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del octavo aspecto, que implica la etapa de hacer reaccionar un compuesto del segundo o tercer aspecto con un compuesto del primer o séptimo aspecto para formar un nuevo enlace glucosídico.

20 En un vigésimo aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del octavo aspecto, que implica la etapa de eliminar de forma selectiva el grupo protector R_M de los compuestos del noveno aspecto y oxidar el producto de dicha desprotección.

En un vigésimo primer aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del décimo aspecto, que implica la etapa de hacer reaccionar un compuesto del quinto aspecto con un compuesto del cuarto o séptimo aspecto para formar un nuevo enlace glucosídico.

25 En un vigésimo segundo aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del undécimo aspecto, que implica la etapa de hacer reaccionar un compuesto del quinto aspecto con un compuesto del sexto o séptimo aspecto para formar un nuevo enlace glucosídico.

30 En un vigésimo tercer aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del decimotercer aspecto que implica la reacción de un compuesto del cuarto o séptimo aspecto con una molécula donante adecuada, para formar un nuevo enlace glucosídico.

En un vigésimo cuarto aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del decimocuarto aspecto, que implica la etapa de usar uno cualquiera o más de los compuestos del cuarto, quinto, sexto, séptimo, décimo, undécimo, duodécimo o decimotercer aspecto en una reacción de formación del enlace glucosídico.

35 En un vigésimo quinto aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del decimoquinto aspecto, que implica la etapa de usar uno cualquiera o más compuestos del primer, segundo, tercer, cuarto, séptimo, octavo y noveno aspectos en una reacción de formación de enlace glucosídico.

40 En un vigésimo sexto aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del decimosexto aspecto, que implica la etapa de usar uno cualquiera o más de los compuestos del primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, séptimo, octavo, noveno, decimotercer o decimoquinto aspecto en una reacción de formación del enlace glucosídico.

En un vigésimo séptimo aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del decimoséptimo aspecto, que implica la etapa de usar uno cualquiera o más de los compuestos del segundo, tercer, cuarto, quinto, séptimo, décimo, undécimo, duodécimo, decimotercer o decimocuarto aspecto en una reacción de formación del enlace glucosídico.

45 En un vigésimo octavo aspecto se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos del decimoctavo aspecto, que implica la etapa de usar uno cualquiera o más de los compuestos del 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15, 16 ó 17.º aspecto en una reacción de formación del enlace glucosídico.

MEJOR MODO

50 Los aspectos y realizaciones de la invención que se han mencionado anteriormente se describirán con referencia a los siguientes ejemplos: Se proporcionan protocolos de funcionamiento estándares (SOP) para muchos de los ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS:

- AcO: Acetilo,
 All: Alilo,
 Alloc: Aliloxicarbonilo,
 5 Bn: Bencilo,
 Bz: Benzoílo,
 CAN: $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}^{\text{IV}}(\text{NO}_3)_6$, nitrato cérico amónico (IV),
 ClAc: Monocloroacetilo,
 Cres: p-Tolilo,
 10 DCC: Diciclohexilcarbodiimida,
 Dde: 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etilo,
 DEAD: azodicarboxilato de dietilo,
 DIPEA: Diisopropiletilamina,
 DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina,
 15 DMF: *N,N*-Dimetilformamida,
 DMTST: (metilitio)sulfoniotetrafluorometansulfonato de dimetilo,
 DTPMB : 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina,
 DTPM: (1,3-dimetil-2,4,6(1H, 3H, 5H)-trioxopirimidin-5-ilideno) metilo,
 Lev: 4-Oxopentanoílo,
 20 MCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico,
 Mes: Metanosulfonilo,
 Mp: 4-Metoxifenilo,
 Mpm: 4-metoxibencilo,
 NBS: N-Bromosuccinimida,
 25 NIS: *N*-Yodosuccinimida,
 NMP: *N*-Metilpirolidona
 NPht: *N*-Ftalóilo
 PDC: dicromato de piridinio,
 Pent: n-Pentenilo,
 30 Ph_3P : Trifenilfosfina,
 Piv: Pivaloílo,
 TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio,
 TBDMS: terc-Butildimetilsililo,
 TBDPS: terc-Butildifenilsililo,
 35 TCA: Tricloroacetimidilo,
 TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxilo,
 TFA: Ácido trifluoroacético,
 TFAA: Anhídrido del ácido trifluoroacético,
 Tf: Trifluorometanosulfonilo,

TfN₃: Trifluorometanosulfonil azida, preparada a partir de NaN₃ y Tf₂O,

TfOH: Ácido trifluorometanosulfónico,

THF: Tetrahidrofurano,

TMS: Trimetilsililo,

5 Tos: p-Toluenosulfonilo,

p-TosOH: Ácido p-toluenosulfónico,

Trit: Trifenilmetilo.

Procedimientos de Funcionamiento Estándares

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **1**: Formación de Benciliden acetales

10 Procedimiento de Funcionamiento Estándar **2**: Formación de p-Metoxibenciliden acetales

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **3**: Formación de isopropiliden acetales:

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **4**: Desalquilidación (Eliminación de isopropilideno, bencilideno y p-metoxibencilideno)

15 Procedimiento de Funcionamiento Estándar **5**: Apertura regioselectiva del p-metoxi-benciliden acetal a un *6-O-pMetoxibencil éter*

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **6**: Apertura regioselectiva de un anillo bencilideno a un 4-O-benzoil éter

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **7**: Introducción de un bencil o p-metoxibencil éter

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **8**: Introducción de un terc-butildifenilsilil éter

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **9**: Escisión de un terc-Butil-difenilsilil éter

20 Procedimiento de Funcionamiento Estándar **10**: Introducción de un grupo N-DTPM

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **11**: Escisión de un grupo N-DTPM

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **12**: Introducción de un grupo azida a través de una reacción de transferencia de diazo

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **13**: Hidrólisis de tioglucósidos (NBS)

25 Procedimiento de Funcionamiento Estándar **14**: Hidrólisis de tioglucósidos (NIS)

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **15**: Oxidación quimioselectiva para dar ácidos urónicos

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **16**: Formación de éster metílico en los ácidos urónicos

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **17**: 6-O-Benzoilación Regioselectiva

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **18**: Procedimiento común para O-Benzoilación

30 Procedimiento de Funcionamiento Estándar **19**: Procedimiento común para O-Acetilación

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **20**: Oxidación con PDC de alcoholes para dar ácidos carboxílicos

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **21**: Escisión quimioselectiva de 1-O-Benzoílo

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **22**: Desacilación en condiciones de Zemplén

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **23**: Introducción del grupo 4-Oxopentanoílo (= Levulinoílo)

35 Procedimiento de Funcionamiento Estándar **24**: Escisión del grupo 4-Oxopentanoílo (= Levulinoílo)

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **25**: Formación de Tricloroacetimidatos

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **26**: Introducción regioselectiva de un grupo 6-O-pMetoxifenilo en condiciones de Mitsunobu

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **27**: Escisión del p-Metoxifenil éter

40 Procedimiento de Funcionamiento Estándar **28**: Escisión de p-Metoxibencil éteres

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **29**: Formación de un carbamato 2,3-cíclico

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **30**: Escisión del grupo N-ftaloílo

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **31**: Introducción de un tiocresil éter en el extremo reductor

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **32**: Glicosilación con tioglucósidos

a) Glicosilación promovida por NIS

5 b) Glicosilaciones promovidas por DMTST:

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **33**: Glicosilaciones con tricloroacetimidatos

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **34**: Glicosilaciones usando glucósidos de pTiocresilo protegidos con 2,3-ciclocarbamoílo como donantes de glicosilo

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **35**: Introducción de un grupo Alloc

10 Procedimiento de Funcionamiento Estándar **36**: Escisión de un grupo Alloc

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **37**: Bencilación mediada por ácido de Lewis

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **38**: Bencilación en condiciones básicas moderadas

Procedimiento de Funcionamiento Estándar **39**: Escisión de éster en condiciones muy moderadas

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 1: Formación de benciliden acetales

15 El material de partida (47,5 mmol) se disolvió en acetonitrilo (100-200 ml) y se hizo reaccionar con benzaldehído dimetil acetal (1,2 equiv.) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,01-0,1 equiv.). La reacción se agitó a 50 °C a presión reducida (350 mbar) hasta que el análisis por TLC mostró la finalización. Posteriormente, la mezcla se neutralizó con trietilamina (pH = 9) y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano o acetato de etilo) y se extrajo con H₂O, una solución saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 70 y el 95 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 2: Formación de p-Metoxibenciliden acetales

25 El material de partida (47,5 mmol) se disolvió en DMF/acetonitrilo (1/1, 100-200 ml) y se hizo reaccionar con p-metoxibenzaldehído dimetil acetal (1,2 equiv.) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,01-0,1 equiv.). La reacción se agitó entre 50-60 °C a presión reducida (350 mbar) hasta que el análisis por TLC mostró la finalización. Posteriormente, la mezcla se neutralizó con trietilamina (pH = 9) y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano o acetato de etilo) y se extrajo con H₂O, una solución saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 70 y el 85 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 3: Formación de isopropiliden acetales:

35 Una solución del material de partida (10 mmol) y cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico (0,01-0,1 equiv.) en 2,2-dimetoxipropano (50 ml) se agitó a 25 °C hasta su finalización, se neutralizó con trietilamina y se concentró. El residuo resultante se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano o acetato de etilo) y se extrajo con H₂O y una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 75 y el 93 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 4:

40 **Desalquilidenación (Eliminación de isopropilideno, bencilideno y p-metoxibencilideno)**

Una solución del acetal (31 mmol) en 150 ml de diclorometano se enfrió a 0 °C y se hizo reaccionar con TFA acuoso al 80 % (20,0 ml, enfriado a 0 °C). Después de agitar a 0 °C hasta la finalización, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución al 30 % de NaOH y se extrajo con agua y una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 70 y el 95 %.

Modificación usando p-TosOHxOH₂ en MeOH/CH₃CN para la escisión:

50 El acetal (16,6 mmol) se disolvió en 100 ml de acetonitrilo seco y 25 ml de MeOH y la solución se hizo reaccionar con cantidades catalíticas de p-TosOHxOH₂. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura elevada (entre 40 y 60 °C) hasta la finalización, después se neutralizó con Et₃N, se concentró al vacío y se purificó mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 70 y el 95 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 5: Apertura regioselectiva del p-metoxibenciliden acetal a un 6-O-pMetoxibencil éter

Una suspensión del azúcar de partida (10,2 mmol), 3 Å de tamices moleculares (6,5 g, activados recientemente) y Na(CN)BH₃ (3,85 g, 58,2 mmol) en DMF seca (90 ml) se agitó durante 1 h a t.a. y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de TFA (11,2 ml, 143,9 mmol en 51 ml de DMF seca) y la agitación continuó de 50 °C a 60 °C hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se filtró a través de una capa de celite. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 70 y el 90 %.

10 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 6: Apertura regioselectiva de un anillo bencilideno a un 4-O-bencil éter

Una solución del material de partida (3,4 mmol) en 25 ml de diclorometano se enfría a 0 °C y se le añade una solución de BH₃ en THF (1 M, 34 ml) y una solución de Bu₂BOTf en diclorometano (1 M, 3,7 ml). La reacción se agita a 0 °C hasta la finalización, después se interrumpe con 10 ml de Et₃N y 10 ml de MeOH, se concentra y se coevapora tres veces con tolueno. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. El rendimiento típico para la formación del producto varió entre el 75 y el 90 %.

15 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 7: Introducción de un bencil o p-metoxibencil éter

El material de partida (40,2 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida seca (100 ml) a 0 °C y se hizo reaccionar con NaH (48,24 mmol, 1,2 equiv. por OH a bencilar). Después, se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,1 equiv. por OH a bencilar) y la agitación continuó a 0 °C hasta la finalización. Se aplicaron las mismas condiciones para la introducción de un éter alílico (el bromuro de alilo sirvió como reactivo de alilación).

El exceso de NaH se neutralizó mediante la adición cuidadosa de ácido acético seguido de la concentración de la mezcla de reacción al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y posteriormente se lavó con agua, una solución acuosa al 10 % de HCl, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, una solución saturada de salmuera, se secó Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. El rendimiento típico para la formación del producto varió entre el 70 y el 92 %.

Se siguió el mismo procedimiento para la formación del p-metoxibencil éter, excepto que se añadió cloruro de p-metoxibencilo a la reacción en lugar de bromuro de bencilo y la reacción se realizó entre 50 °C y 60 °C.

20 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 8:

Introducción de un terc-butildifenilsilil éter

Una mezcla del material de partida (29,0 mmol) e imidazol (70,1 mmol) se disolvió en 80 ml de DMF anhidra y se calentó a 55 °C. A la solución se le añadió terc-butildifenilclorosilano (8,30 ml, 31,9 mmol) y la agitación continuó a 55 °C hasta la finalización. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃. Después de la concentración al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, ácido cítrico acuoso al 10 %, agua, una solución saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 85 y el 95 %.

30 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 9: Escisión de un terc-Butil-difenilsilil éter

A una solución del silil éter (2,15 mmol) en 2,5 ml de THF seco y ácido acético (3,44 mmol) se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (3,22 ml) y la agitación continuó hasta la finalización de la reacción. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 85 y el 97 %.

35 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 10: Introducción de un grupo N-DTPM

A una solución de la amina de partida (24,5 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió una solución del reactivo DTPM (5,43 g, 25,7 mmol) en metanol (60 ml) a 60 °C. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en diclorometano, se extrajo con agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 85 y el 97 %.

40 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 11: Escisión de un grupo N-DTPM

El material de partida (40,94 mmol) se disolvió en DMF seca (50 ml) y se hizo reaccionar con etilen diamina (20 ml) a temperatura ambiente hasta la finalización. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno. El residuo se suspendió en CHCl₃ y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se evaporó y la purificación final del residuo se consiguió por cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 85 y el 92 %.

50 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 12: Introducción de un grupo azida a través de una reacción de transferencia de diazo

a) Preparación de una solución de trifluorometansulfonilazida:

Una solución de azida sódica (492 mmol) en agua (80 ml) se preparó en una atmósfera de N₂. A esta solución en agitación se le añadió diclorometano (100 ml) a 0 °C seguido de la adición de anhídrido tríflico (16,5 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas a 0 °C, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo

con diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (80 ml), agua (80 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, esta solución se usó directamente para la reacción de diazotransferencia.

b) Reacción de diazotransferencia:

5 A una solución del material de partida (26,0 mmol) y 4-*N,N'*-(dimetilamino)piridina (14,5 g) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de TfN₃ (85 ml) a temperatura ambiente en 10 min. La reacción se agitó hasta la conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 30 ml y se suspendió en cloroformo. Después de la filtración a través de una capa de Celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por filtración a través de un lecho corto de gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 85 y el 95 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 13: Hidrólisis de tioglucósidos (NBS)

15 El tioglucósido de partida (33,4 mmol) se suspendió en 240 ml de acetona y 18 ml de agua destilada y se agitó durante 45 min a -20 °C. Después de la adición de NBS (155 mmol), la agitación continuó a -20 °C. Después de la finalización, la reacción se detuvo mediante la adición de Na₂O₃/NaHCO₃ (una solución acuosa al 20 %, 1/1) y la mezcla se diluyó con acetato de etilo, posteriormente se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 75 y el 90 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 14: Hidrólisis de tioglucósidos (NIS)

20 El tioglucósido de partida (33,4 mmol) se suspendió en 240 ml de acetona y 18 ml de agua destilada y se agitó durante 45 min a -20 °C. Después de la adición de NIS (56,8 mmol) y TMSOTf (2,84 mmol), la agitación continuó hasta la finalización. La reacción se detuvo mediante la adición de Na₂O₃/NaHCO₃ (una solución acuosa al 20 %, 1/1), se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación final se consiguió por cristalización (por ejemplo, espíritu de petróleo/acetato de etilo) o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 79 y el 92 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 15: Oxidación quimioselectiva para dar ácidos urónicos

30 Una solución del material de partida (20,0 mmol) en diclorometano (141 ml) se enfrió a 0 °C y posteriormente se mezcló con TEMPO (0,205 mmol en 12,8 ml de diclorometano), Aliquat 336 (cloruro de *N*-metil-*N,N*-dioctil-1-octanamino) (12,8 ml de una solución 0,08 M en diclorometano) y KBr (2,08 mmol en 4,17 ml H₂O) y la agitación continuó a 0 °C. Después de 5 min, a la mezcla de reacción se le añadió una suspensión de Ca(OCl)₂ (43,6 mmol) y NaHCO₃ (43,6 mmol) en 135 ml de H₂O en 15 min y la agitación a 0 °C continuó hasta la finalización. La reacción se concentró al vacío y se liofilizó. El residuo en bruto se usó tal cual para las siguientes reacciones.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 16: Formación de éster metílico en los ácidos urónicos

35 El residuo en bruto de la oxidación para dar el ácido urónico se disolvió en 50 ml de tolueno y 50 ml de metanol y se trituró con una solución de TMSCHN₂ (2 M en hexano) hasta la finalización. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético para destruir el exceso del reactivo de esterificación y se evaporó al vacío. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 65 y el 80 % durante las etapas de oxidación y esterificación.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 17: 6-O-Benzoilación Regioselectiva

40 El material de partida (32,04 mmol) se disolvió en diclorometano seco (50 ml) y piridina seca (10 ml) y se enfrió a -45 °C. Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (32,04 mmol) y la agitación continuó a -45 °C hasta la finalización. La reacción se concentró al vacío y se coevaporó tres veces con tolueno. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una solución saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 75 y el 94 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 18: Procedimiento común para O-Benzoilación

50 A una solución del material de partida (11,9 mmol) y DMAP (13,6 mmol) en 1,2-dicloroetano se le añadió gota a gota cloruro de benzoilo (1,7 g, 12,1 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se dejó en agitación hasta la finalización (dependiente del sustrato entre 20 °C a 55 °C). Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, una solución al 5 % de NaHSO₄, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ seguido de la retirada del disolvente al vacío para dar un residuo en bruto. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 80 y el 96 %.

55 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 19: Procedimiento común para O-Acetilación

60 A una suspensión del material de partida (235 mmol, 3 sitios de acetilación) en piridina (350 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido acético (175 ml). Después de la finalización de la adición, la reacción se dejó regresar a la temperatura ambiente y se agitó hasta la finalización. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se coevaporó 3 veces con tolueno. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa al 5 % de NaHSO₄, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La purificación final del residuo se consiguió por cristalización o por cromatografía sobre gel de

silíce. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 88 y el 98 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 20: Oxidación con PDC de alcoholes para dar ácidos carboxílicos

5 El material de partida (1,15 mol) se disolvió en DMF anhidra (7,0 ml) y se hizo reaccionar con PDC (11,5 mmol) en agitación a temperatura ambiente hasta la conversión completa en el ácido urónico. La mezcla de reacción se vertió posteriormente en 50 ml de agua y el conjunto se extrajo con éter dietílico. Las fases combinadas de éter se lavaron con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se filtraron a través de un lecho corto de gel de sílice, se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron y se secaron a alto vacío.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 21: Escisión quimioselectiva de 1-O-Benzoino

10 El material de partida (36,8 mmol) se disolvió en DMF seca (80 ml) y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió acetato de hidrazina (44,06 mmol) y la agitación continuó hasta la finalización. Después de la adición de acetona y ácido acético, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se extrajo con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución saturada de NaHCO₃, agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se secó a alto vacío. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 72 y el 88 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 22: Desacilación en condiciones de Zemplen

20 El material de partida (23,7 mmol) se suspendió en MeOH seco (70 ml) y se agitó durante 30 min a 0 °C. Posteriormente, se añadió NaOMe (0,1 equiv./grupo O-acilo) (lavado abundante positivo de N₂) y la agitación continuó a 0 °C hasta la finalización. Finalmente, la reacción se neutralizó con HCl acuoso al 10 % y el disolvente se evaporó. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. El rendimiento típico para la formación del producto varió entre el 90 y el 98 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 23: Introducción del grupo 4-Oxopentanoilo (= Levulinoilo)

a) Preparación de la solución de Lev₂O:

25 A una solución de DCC (31,2 mmol) en 100 ml de diclorometano se le añadieron ácido levulínico (62,4 mmol) y DIPEA (62,42 mmol). El sobrenadante se usó tal cual para la reacción de levulinación.

Reacción

30 La solución de Lev₂O anterior se añadió a una solución del azúcar de partida (15,6 mmol) disuelta en 25 ml de diclorometano seco y la agitación continuó hasta la finalización. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y todas las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 85 y el 96 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 24: Escisión del grupo 4-Oxopentanoilo (= Levulinoilo)

35 Una solución del azúcar de partida (1,28 mmol) y ácido acético (1,35 ml) en piridina (5,0 ml) se enfrió a 0 °C seguido de la adición de hidrazina hidrato (200 µl). La agitación a 0 °C continuó hasta la finalización y la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, posteriormente se extrajo con ácido cítrico acuoso al 10 %, una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, una solución saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación final se consiguió por cristalización o cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 80 y el 95 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 25: Formación de Tricloroacetimidatos

a) con DBU:

45 Una solución del azúcar de partida (1,99 mmol) y tricloroacetnitrilo (601 µl, 5,87 mmol) en 5 ml de diclorometano seco se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió DBU (100 µmol). La agitación continuó hasta la finalización (dependiendo del sustrato, la agitación se realizó de 0 °C a 20 °C). La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen, se cargó directamente sobre un lecho corto de gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 78 y el 95 %.

b) con K₂CO₃:

50 Una solución del azúcar de partida (1,99 mmol) y tricloroacetnitrilo (601 µl, 5,87 mmol) en 5 ml de diclorometano seco se agitó a ta durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió K₂CO₃ anhidro (19,9 mmol). La reacción se agitó a 0 °C hasta la finalización y después se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. El rendimiento típico para la formación del producto varió entre el 78 y el 95 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 26: Introducción regioselectiva de un grupo 6-O-p-Metoxifenilo en condiciones de Mitsunobu

55 Una solución del azúcar de partida (13,52 mmol), 4-metoxifenol (20,3 mmol) y trifenilfosfina (20,3 mmol) en 85 ml de diclorometano seco se agitó a 0 °C durante 45 min. Después de la adición del reactivo de DEAD (22,9 mmol) a 0

5 °C, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente hasta la finalización, se filtró a través de una capa de celite, se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución acuosa al 10 % de $\text{NaHCO}_3/\text{NaOH}$ (1/1), una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice. El rendimiento típico para la formación del producto varió entre el 70 y el 89 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 27: Escisión del p-Metoxifenil éter

10 El material de partida (1,18 mmol) se disolvió en 30 ml de acetonitrilo y 7,5 ml de agua y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió CAN (3,83 mmol) y la agitación continuó a 0 °C hasta la finalización. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase acuosa se hizo alcalina mediante la adición de NaHCO_3 sólido y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una solución saturada de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 73 y el 89 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 28: Escisión de p-Metoxibencil éteres

15 El material de partida (0,60 mmol) se disolvió en 27 ml de acetonitrilo y 3,0 ml de agua y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió CAN (4,5 equiv.) y la agitación continuó de 0 °C a temperatura ambiente hasta la finalización. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase acuosa se hizo alcalina mediante la adición de NaHCO_3 sólido y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una solución saturada de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 73 y el 85 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 29: Formación de un carbamato 2,3-cíclico

25 A una solución agitada del material de partida (3,56 mmol) en diclorometano (100 ml) y una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 (75 ml) se le añadió una solución de trifosgeno (1,25 mmol) en 10 ml de diclorometano seco. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación final se consiguió por cristalización o cromatografía sobre gel de sílice. El rendimiento típico para la formación del producto varió entre el 75 y el 95 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 30: Escisión del grupo N-ftaloilo

30 El material de partida N-ftaloilo (45,9 mmol) se disolvió en n-butanol (200 ml) y se trató con 1,2-di-aminoetano (50 ml) a 100 °C. Después de agitar a 100 °C hasta la finalización, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se coevaporó tres veces con tolueno y se secó a alto vacío. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice. El rendimiento típico para la formación del producto varió entre el 78 y el 92 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 31: Introducción de un tiocresil éter en el extremo reductor

35 Una solución del acetato de 1-O-glicosilo (10,48 mmol) y p-tiocresol (12,58 mmol) en diclorometano seco (30 ml) se agitó a 0 °C y posteriormente se activó mediante la adición de un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (12,58 mmol) durante 5 min. La agitación continuó (0 °C \rightarrow 20 °C) hasta la finalización y la reacción se detuvo mediante la adición de trietil amina (14,0 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. La purificación final se consiguió por cristalización o cromatografía sobre gel de sílice. El rendimiento típico para la formación del producto varió entre el 81 y el 92 %.

Procedimiento de Funcionamiento Estándar 32: Glicosilación con tioglucósidos

a) Glicosilación promovida por NIS

45 Una mezcla del aceptor de glicosilo (1 mmol), tioglucósido (1 mmol) y 1,0 g de tamices moleculares activados recientemente en 20 ml de un disolvente seco (por ejemplo, CH_3CN , CH_2Cl_2 , Tolueno, Éter) se agitó durante 45 min a t_a y se enfrió a la temperatura de reacción. Posteriormente, se añadió N-yodosuccinimida (1,7 mmol) y la agitación continuó durante 20 min a la temperatura de reacción. Después de la adición de un ácido de Lewis como promotor (por ejemplo, TfOH , 85-170 μmol), la agitación continuó a la temperatura de reacción hasta la finalización. La mezcla de reacción se inactivó con trietil amina, se filtró a través de una capa de celite y se extrajo con una solución acuosa al 10 % $\text{KHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. La purificación final se consiguió por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 65 y el 85 %.

b) Glicosilaciones promovidas por DMTST:

55 Una mezcla de aceptor de glicosilo (1 mmol), tioglucósido (1 mmol) y 1,0 g de tamices moleculares activados recientemente en 20 ml de un disolvente seco (por ejemplo, CH_3CN , CH_2Cl_2 , Tolueno, Éter) se agitó durante 45 min a t_a y se enfrió a la temperatura de reacción. Posteriormente, se añadió DMTST (3-5 equiv.) y la agitación continuó a la temperatura de reacción hasta la finalización. La mezcla de reacción se inactivó con trietil amina, se filtró a través de una capa de celite y se extrajo con una solución acuosa de NaHCO_3 , agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 50 y el 85 %.

60 Procedimiento de Funcionamiento Estándar 33:

Glicosilaciones con tricloroacetimidatos

5 Una suspensión del tricloroacetimidato (1,54 mmol), aceptor de glicosilo (1,13 mmol) y tamices moleculares activados recientemente (1,0 g) en un disolvente anhidro (por ejemplo, CH₃CN, CH₂Cl₂, Tolueno, Éter, 20 ml) se agitó a ta durante 1 h y después se enfrió a la temperatura de la reacción. Posteriormente, se añadió una cantidad catalítica de un promotor (por ejemplo, TMSOTf, 0,01-0,1 equiv.) y la agitación continuó a temperatura de la reacción hasta la finalización. La reacción se interrumpió con trietilamina y se filtró a través de una capa de Celite. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaHCO₃ y una solución saturada de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 50 y el 85 %.

10 **Procedimiento de Funcionamiento Estándar 34: Glicosilaciones usando glucósidos de pTiocresilo protegidos con 2,3-ciclocarbamoilo como donantes de glicosilo**

15 Se añadió gota a gota PhSCI (0,2 mmol, 2 equiv.) en diclorometano seco (1 ml) a una mezcla de AgOTf (0,2 mmol) en diclorometano seco (2 ml) a -78 °C que contenía 3 Å de tamices moleculares activados recientemente. Después de agitar durante 15 min a -78 °C, se añadió lentamente una solución del tioglucósido (0,1 mmol, 1 equiv.) y DTBMP (0,2 mmol, 2 equiv.) en diclorometano seco (2 ml). Después de una agitación adicional durante 15 min a -78 °C, se añadió lentamente el aceptor de glicosilo (0,2 mmol, 2 equiv.) en diclorometano seco (1 ml) y la agitación continuó hasta la finalización. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml), se calentó a ta y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 60 y el 90 %.

20 **Procedimiento de Funcionamiento Estándar 35: Introducción de un grupo Alloc**

25 Una solución del material de partida (2 mmol), piridina seca (5 mmol) y THF seco (5 ml) se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota cloroformiato de alilo (2,2 mmol) y la agitación continuó hasta la finalización. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y posteriormente se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución saturada de NaHCO₃, agua y una solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación final se consiguió mediante cristalización o por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 80 y el 95 %.

30 **Procedimiento de Funcionamiento Estándar 36: Escisión de un grupo Alloc**

Una mezcla del Aliloxicarbonato (1,17 mmol), dimedona (1,33 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,30 mmol) se disolvió en THF seco (60 ml) y se agitó en una atmósfera de Ar hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 78 y el 97 %.

35 **Procedimiento de Funcionamiento Estándar 37: Bencilación mediada por ácido de Lewis**

A una mezcla agitada del material de partida (1 mmol) y tricloroacetimidato de bencilo en hexano seco/diclorometano (10 ml, 2/1) se le añadió ácido de Lewis (0,01-0,05 equiv., por ejemplo TMSOTf, TfOH) y la agitación continuó a ta hasta la finalización. La reacción se interrumpió con trietil amina y se concentró. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 50 y el 92 %.

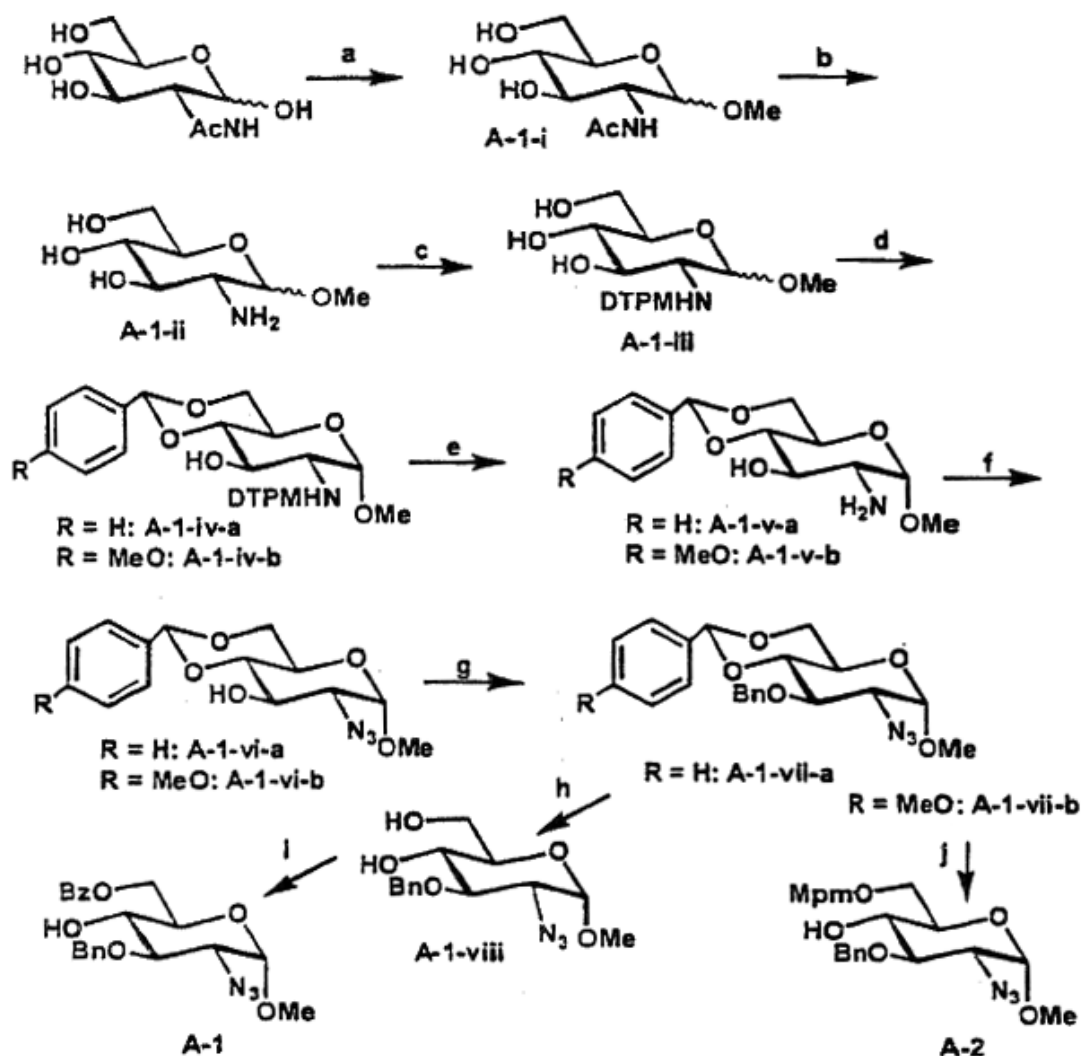
40 **Procedimiento de Funcionamiento Estándar 38: Bencilación en condiciones básicas moderadas**

45 El material de partida (3,49 mmol) se disolvió en DMSO seco (20 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución agitada se le añadieron sucesivamente bromuro de bencilo (3,5 equiv./grupo OH), óxido de bario (1,5 equiv./grupo OH), cantidades catalíticas de TBAI (0,05 equiv./grupo OH) e hidróxido potásico (3,5 equiv./grupo OH). La agitación continuó de 0 °C a ta hasta la finalización. La reacción se interrumpió con metanol y se agitó adicionalmente durante 30 min. Después de la dilución con éter, la fase orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice.

50 **Procedimiento de Funcionamiento Estándar 39: Escisión de éster en condiciones acuosas**

El material de partida (0,3 mmol de grupos éster) se disolvió en 11,8 ml de una mezcla de agua y THF (3:7), se enfrió a 0 °C y se hizo reaccionar con una solución acuosa 1 M de NaOH (5,0 ml). La agitación continuó hasta la finalización y la mezcla de reacción se trituró con una solución acuosa al 10 % de HCl a un pH de 9,5. Después de la evaporación del THF, la mezcla se liofilizó y el residuo restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto. Los rendimientos típicos para la formación del producto variaron entre el 85 y el 95 %.

Ejemplo 1: Síntesis de los Sintones A-1 y A-2 a partir de N-Acetil Glucosamina



5 Ejemplo 1: Síntesis de los sintones **A-1** y **A-2** a partir de *N*-Acetil glucosamina, se indican los rendimientos para R = H, condiciones: a) Amberlite IR 120 (resina de intercambio iónico) (H^+), MeOH, 60 °C, (70 %); b) NaOH 1 M, 120 °C; c) 1, SOP 10; 2, Ac_2O , piridina; 3, NaOMe, MeOH (70 %, 4 etapas); d) SOP 1 (91 % para R = H) o SOP 2 para R = OMe; e) SOP 11, (95 %); f) SOP 12, (85 %, 2 etapas); g) SOP 7, (91 %); h) SOP 4, (91 %); i) SOP 17, (82 %); j) SOP 5.

Preparación de **A-1-i**:

10 Se suspendió *N*-Acetil-2-desoxi- α/β -D-glucopiranosido (8,5 g, 38,4 mmol) en 100 ml de metanol seco. Posteriormente, se añadieron 12,0 g de la resina de intercambio iónico Amberlite IR 120 (forma H^+) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 70 h a 65 °C. Después de enfriar a 25 °C, la resina de intercambio iónico se retiró por filtración y se extrajo varias veces con metanol. Las fases de metanol combinadas se neutralizaron con trietil amina y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cristalización para formar el compuesto del título con un rendimiento del 70 % (mezcla α/β).

Preparación de **A-1-iii**:

15 Se suspendió metil glucósido **A-1-i** (20,6 mmol) en 100 ml de una solución acuosa de NaOH (1 M) y se agitó a reflujo a 120 °C hasta la finalización. Después del enfriamiento y la neutralización con HCl acuoso al 10 %, la mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto **A-1-ii** se suspendió en 200 ml de metanol y se hizo reaccionar con *N*-[(1,3-dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-trioxopirimidin-5-ilideno)metil]-*N,N'*-dimetilamina (23,6 mmol) a 50 °C (pH ~ 9,0) hasta la finalización. Después de la evaporación y el secado, el producto en bruto **A-1-iii** se hizo reaccionar con 150 ml de una mezcla de acetilación (piridina/ Ac_2O , 2/1, v/v) hasta la finalización, se concentró al vacío, se coevaporó con tolueno y se secó. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se extrajo con agua, HCl acuoso al 10 %, una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en metanol seco y se hizo reaccionar con una cantidad catalítica de NaOMe. Después de la finalización, la reacción se neutralizó con Amberlite IR 120 y se filtró. La fase orgánica se evaporó y se secó para formar el compuesto del título **A-1-iii** con un rendimiento del 70 % (durante 4 etapas).

Preparación de A-1-iv-a:

5 Se hizo reaccionar 2-desoxi-2-N-[1-(1,3-dimetil-2,4,6(1H, 3H, 5H)-trioxopirimidin-5-ilideno)metil]- α -D-glucopiranosido de metilo **A-1-iii** (16,0 g, 44,5 mmol) en acetonitrilo (200 ml) con benzaldehído dimetil acetal (14,0 ml, 92,3 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato. Después de 2 horas a 55° C, la mezcla se neutralizó y se evaporó. El residuo resultante se extrajo, se lavó y se evaporó. Rendimiento: 18,3 g (92 %), $F_r = 0,20$ (1,2-dicloroetano/acetato de etilo = 7/3).

Preparación de A-1-v-a:

10 Se hizo reaccionar 4,6-O-bencilideno-2-desoxi-2-N-[1-(1,3-dimetil-2,4,6(1H, 3H, 5H)-trioxopirimidin-5-ilideno)metil]- α -D-glucopiranosido de metilo **A-1-iv-a** (18,30 g, 40,90 mmol) en DMF (50 ml) con etilendiamina (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 35 minutos, la mezcla se concentró. Rendimiento: 10,90 g (94,7 %), $F_r = 0,18$ (cloroformo/metanol = 9/1).

Preparación de A-1-vi-a:

15 A una solución de 2-amino-4,6-O-bencilideno-2-desoxi- α -D-glucopiranosido de metilo (7,5 g, 26,7 mmol) y 4-N,N'-dimetilamino)piridina (14,5 g) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió una solución de TfN₃ (85 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por filtración a través de un lecho corto de gel de sílice. Rendimiento: 7,00 g (85,3 %), $F_r = 0,18$ (cloroformo/metanol = 9/1).

Preparación de A-1-vii-a:

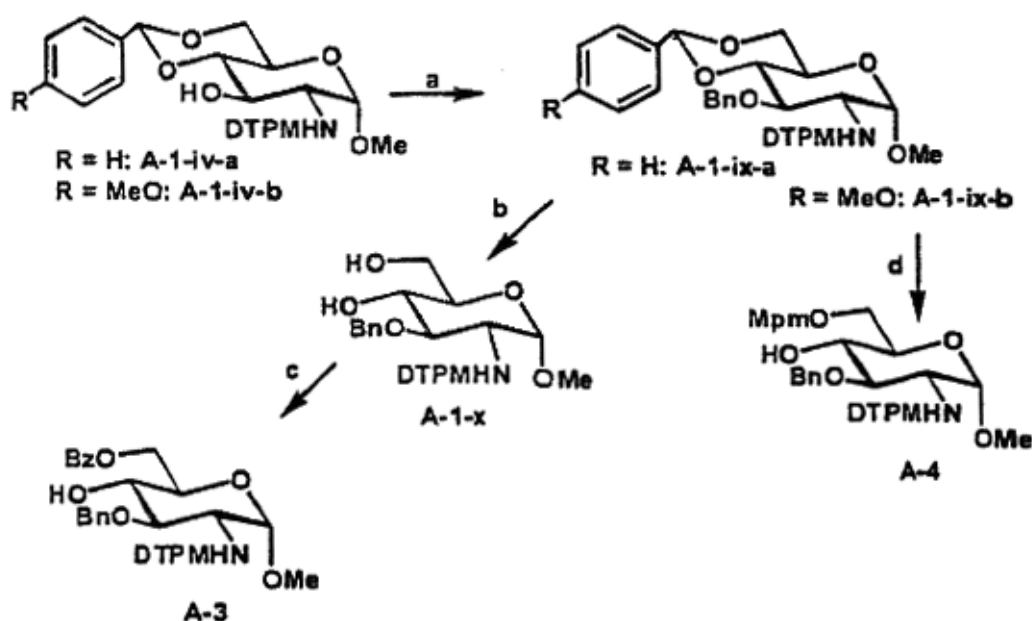
20 Se hizo reaccionar 2-azido-2-desoxi-4,6-bencilideno- α -D-glucopiranosido de metilo **A-1-vi-a** (10,87 g, 35,40 mmol) en N,N'-dimetilformamida (50 ml) con NaH (95 %, 0,92 g, 36,4 mmol) y bromuro de bencilo (5,47 ml, 45,9 mmol). Después de la finalización, el exceso de NaH se inactivó seguido de concentración. El residuo se extrajo, se lavó y se concentró. Rendimiento: 12,93 g (92,0 %), $F_r = 0,37$ (espíritu de petróleo/acetato de etilo = 3/1).

Preparación de A-1:

25 Se trató 2-azido-3-O-bencil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido de metilo (9,87 g, 31,9 mmol) en diclorometano (50 ml) y piridina (10 ml) con cloruro de benzoilo (3,72 ml, 32,04 mmol) a -45 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se extrajo, se lavó y se evaporó. Rendimiento: 10,78 g (81,7 %), $F_r = 0,31$ (espíritu de petróleo/acetato de etilo = 1/1).

Compuesto A-1:

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, 2H, Arilo), 7.57 (m, 1H, Arilo), 7.45-7.29 (m, 7H, Arilo), 4.93 (d, 1H, $J_{gem} = 10,8$ Hz, OCH₂), 4.82 (d, 1H, $J_{gem} = 10,8$ Hz, OCH₂), 4.81 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1 α), 4.73 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4,4$ Hz, $J_{gem} = 12,0$ Hz, H-6a), 4.47 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2,0$ Hz, H-6b), 3.85 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,8$ Hz, H-3), 3.57 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 10,0$ Hz, H-4), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.37 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,0$ Hz, H-2), 2.80 (s a, 1H, 4-OH).

Ejemplo 2: Síntesis de los Sintones A-3 y A-4

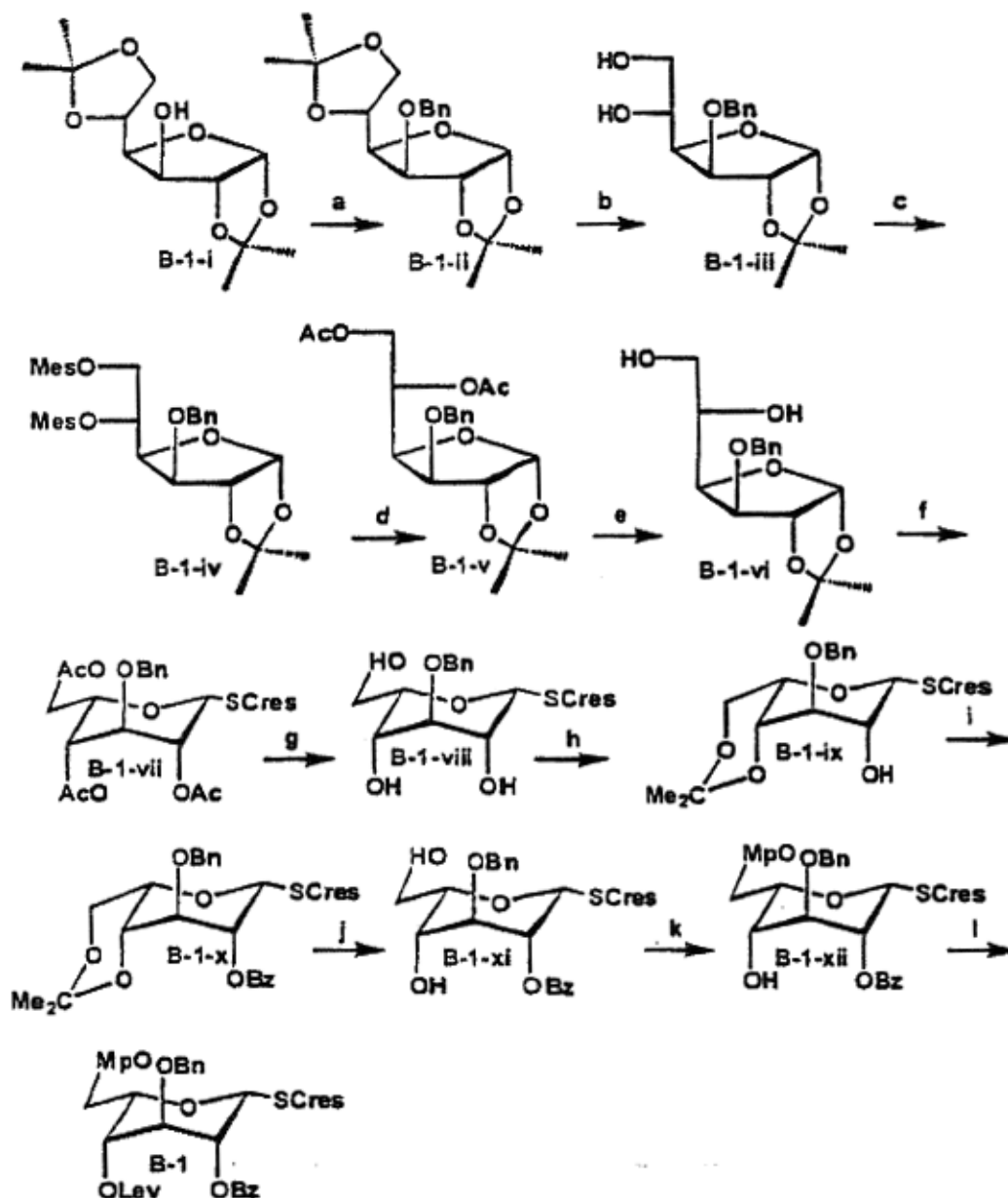
Ejemplo 2: Síntesis de los sintones **A-3** y **A-4**, condiciones: a) SOP 7, (72 % para R = H); b) SOP 4, (82 %); c) SOP 17,

(84 %); d) SOP5.

Compuesto A-3:

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.16 (dd, 1H, $J_{\text{NH} \rightarrow} = 9.4$ Hz, $J_{\text{NH} \leftarrow \text{CH}} = 14.0$ Hz, NH), 8.11 (d, 1H, =C-H), 7.68-7.22 (3m, 8H, Arilo), 4.84 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1 α), 4.83 (dd, 1H, $J_{6a, 6b} = 12.3$ Hz, $J_{5,6a} = 3.5$ Hz, H-6a), 4.73 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz, OCH_2), 4.46 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.1$ Hz, H-6b), 3.91 (m, 1H, H-5), 3.72 (dd, 1H, $J_{3,4} = J_{2,3} = 8.8$ Hz, H-3), 3.57 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.38 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, H-2), 3.32 (s, 3H, NMe), 3.31 (s, 3H, NMe), 3.05 (s, 1H, 4-OH).

Ejemplo 3: Síntesis del donante glicosilo configurado por L-ido B-1



10 Ejemplo 3: Síntesis del Sintón B-1, condiciones: a) SOP 7, (95 %); b) ácido acético acuoso al 60 %, 60 °C (90 %); c) Cloruro de metanosulfonilo, Piridina, 0 °C-TA (87 %); d) Acetato de cesio, Ac_2O , 120 °C (95 %); e) SOP 22, (92 %); f) TFA al 1,90 %, 0 °C; 2. Ac_2O , Piridina; 3. SOP 31, (73 %, 3 etapas); g) SOP 22, (98 %); h) SOP 3, (92 %); i) SOP 18, (98 %); j) ácido acético al 80 %, 100 °C (98 %); k) SOP 26, (89 %); l) SOP 23, (98 %).

Preparación de B-1-iii:

15 Se disolvió **B-1-ii** (15,60 mmol) en ácido acético acuoso al 60 % (50 ml) y se agitó a 60 °C hasta la finalización. Después de la neutralización con NaHCO_3 sólido, la mezcla se evaporó y se coevaporó con tolueno. El producto en

bruto **B-1-iii** se disolvió en $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$, la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía de lecho corto sobre gel de sílice para producir **B-1-iii** con un rendimiento del 90 % (4,36 g).

Preparación de **B-1-iv**:

- 5 Se disolvieron 17,72 mmol de **B-1-iii** en 25 ml de piridina seca, al que se le añadió gota a gota cloruro de mesilo (cloruro de metilsulfonilo, 42,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 4 °C hasta la finalización y se vertió posteriormente en agua caliente (50 °C, 90 ml), se enfrió y el precipitado se aisló por filtración. **B-1-iv** se obtuvo después del secado con un rendimiento del 87 % (7,19 g).

Preparación de **B-1-v**:

- 10 Se suspendieron **B-1-iv** (6,43 mmol) y acetato de cesio (64,3 mmol) en 25 ml de anhídrido acético y se calentaron a reflujo a 125 °C hasta la finalización. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se coevaporó con tolueno y el residuo se extrajo en acetato de etilo/ H_2O (1/1). La fase orgánica se recogió, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una solución saturada de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 2,68 g (95 %).

- 15 Preparación de **B-1-vii**:

- 20 Se disolvió **B-1-vi** (5,61 mmol) en TFA acuoso (90 %, 15 ml) y se agitó adicionalmente a 0 °C hasta la finalización. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de NaOH a 0 °C, se concentró al vacío y se secó. El residuo se suspendió en 90 ml de una mezcla de acetilación (piridina/anhídrido acético = 2/1) y 50 ml de diclorometano a 0 °C y se agitó adicionalmente hasta la finalización. Después de la concentración al vacío y la coevaporación con tolueno, el residuo se disolvió en acetato de etilo/ H_2O (1/1), la fase orgánica se recogió, se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo en bruto y p-tiocresol (6,0 mmol) se disolvieron en 40 ml de diclorometano anhidro, se enfriaron a 0 °C, se hicieron reaccionar con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8,41 mmol) y se agitaron adicionalmente a ta hasta la finalización. La reacción se detuvo con una solución saturada de NaHCO_3 y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación final se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice para producir **B-1-vii** con un rendimiento del 73 % en 3 etapas.

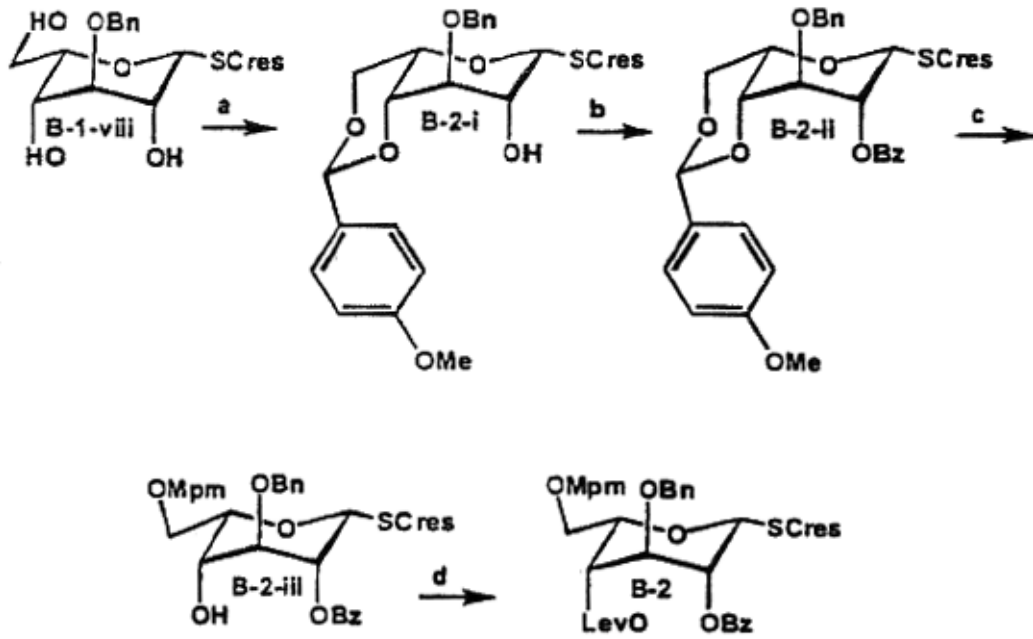
Preparación de **B-1-xi**:

- 30 Se disolvió **B-1-x** (8,0 mmol) en AcOH acuoso al 80 % y se calentó a 100 °C hasta la finalización. La mezcla se enfrió a ta, se neutralizó con NaHCO_3 sólido y se disolvió en acetato de etilo/agua (1/1). Después de la eliminación de la fase acuosa, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad produciendo **B-1-xi** con un rendimiento del 98 %.

Compuesto **B-1**:

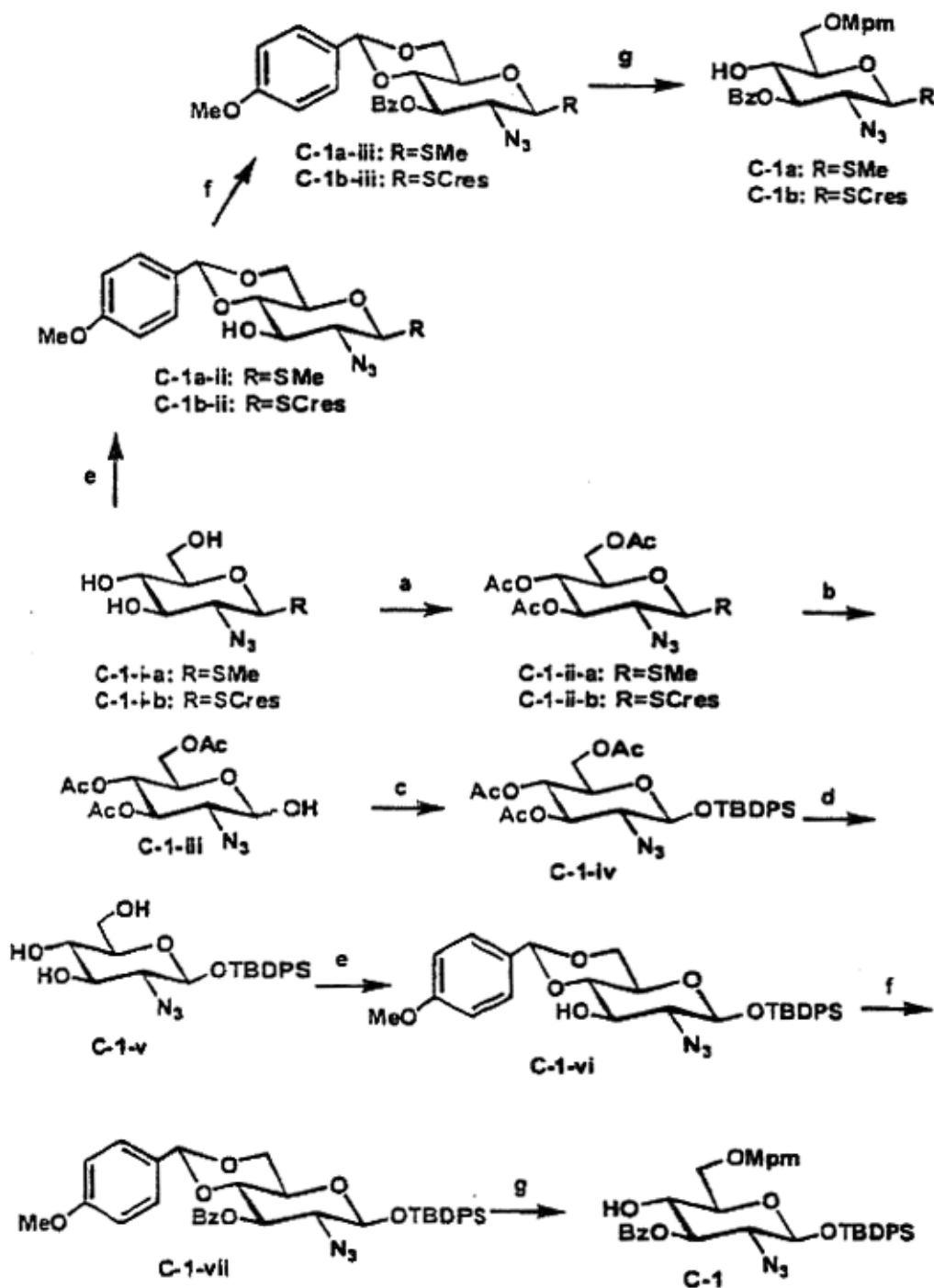
- 35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 (d, 2H, Arilo), 7.57-7.30 (m, 10H, Arilo), 7.10 (d, 2H, Arilo), 6.88-6.81 (m, 4H, Mp), 5.55 (d, 1H, $J_{1,2} < 1,5$ Hz, H-1 β), 5.45 (m, 1H, H-2), 5.26 (ddd, 1H, H-5), 5.13 (m, 1H, H-4), 4.91 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,1$ Hz, OCH_2), 4.78 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,1$ Hz, OCH_2), 4.16 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9,6$ Hz, $J_{5,6a} = 7,6$ Hz, H-6a), 4.08 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5,2$ Hz, H-6b), 3.93 (m, 1H, H-3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2,58-2,36 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{Lev}$), 2,32 (s, 3H, SCH_3), 2,05 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$).

Ejemplo 4: síntesis del Donante de glicosilo configurado por L-ido **B-2**.



Ejemplo 4: síntesis del donante de glicosilo configurado por L-ido **B-2**; a) SOP 2; b) SOP 18; c) SOP 5; d) SOP 23.

Ejemplo 5: síntesis de los Sintones **C-1**, **C-1a** y **C-1b**



Ejemplo 5: síntesis de los Sintones **C-1**. **C-1a** v **C-1b**. condiciones: a) SOP 19; b) SOP 13. (78 %, 2 etapas); c) SOP 8, (91 %); d) SOP 22; e) SOP 2, (85 %, 2 etapas para **C-1-vi**); f) SOP 18; g) SOP 5, (75 %, 2 etapas para **C-1**).

Preparación de **C-1-ii-a**:

5

Al 2-azido-2-desoxi-1-tio-β-D-glucopiranosido de metilo (10 g, 42,50 mmol) en piridina (50 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético (20 g) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo para dar el triacetato del título (15,23 g, cuantitativo), $F_r = 0,7$ (CHCl_3 /éteres de petróleo, 1:1).

Preparación de **C-1-iii**:

A una solución de 3,4,6-tri-O-acetil-2-azido-2-desoxi-1-tio-β-D-glucopiranosido de metilo (14,1 g, 39 mmol) en acetona húmeda (200 ml) se le añadió NBS (3 equiv.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el hemiacetal del título en forma de un aceite (10,1 g, 78 %), $F_r = 0,5$ (EtOAc/Éter de petróleo, 1:1).

5 Preparación de C-1-vi:

Una mezcla de 2-azido-2-desoxi-β-D-glucopiranosil terc-butildifenilsilano (5,5 g, 12,42 mmol), 4-metoxibenzaldehído dimetilacetal (4,4 g, 24 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico (100 mg) en acetonitrilo/DMF (200 ml, 5:3) se calentaron a 60 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se neutralizó y se evaporó para dar el compuesto en bruto en forma de un aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para dar el producto (6,7 g, 96 %, 85 % de C-1-iv); $F_r = 0,8$ (diclorometano/Éteres de petróleo; 10:2).

10 Preparación de C-1-vii:

Una mezcla de DMAP (1,63 g, 13,2 mmol) y cloruro de benzoilo (1,7 g, 12,1 mmol) y 2-azido-2-desoxi-4,6-O-(4-metoxibencilideno)-β-D-glucopiranosil terc-butildifenilsilano (6,7 g, 11,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó, se extrajo, se lavó y se concentró para dar un residuo en bruto. El residuo se pasó a través de un lecho de sílice para dar el producto (5,5 g, 69 %); $F_r = 0,7$ (diclorometano/Éteres de petróleo; 4:1).

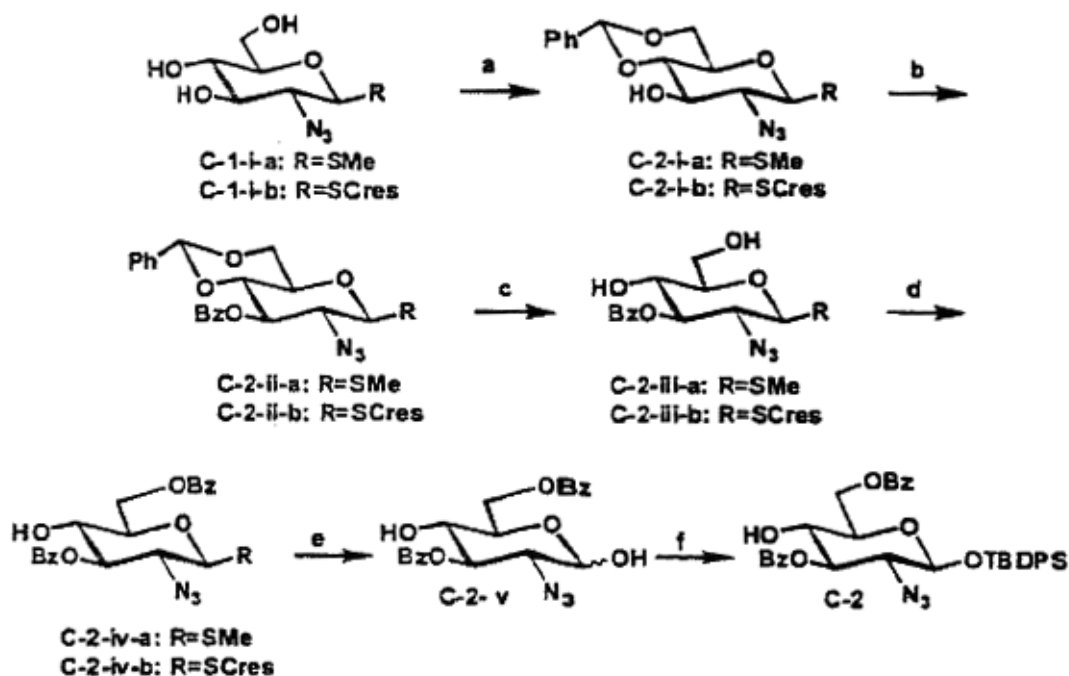
15 Preparación de C-1:

A una mezcla de 2-azido-2-desoxi-3-O-benzoil-4,6-O-(4-metoxibencilideno)-β-D-glucopiranosil terc-butildifenilsilano (10 g, 15 mmol), cianoborohidruro sódico (5 g, 75,6 mmol) y tamices moleculares en DMF (200 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (28 g, 247 mmol) a 0 °C y después se dejó continuar durante una noche a ta. La mezcla de reacción se inactivó, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (7,0 g, 70 %), $F_r = 0,4$ (acetato de etilo/éteres de petróleo, 3:7).

20 Compuesto C-1:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,08$ (d, 2H, Arilo). 7,72 (m, 4H, Arilo). 7,59 (m, 1H, Arilo). 7,47 (m, 3H, Arilo). 7,42 (m, 2H, Arilo). 7,34 (m, 3H, Arilo). 7,13 (d, 2H, Mpm) 6,83 (d, 2H, Mpm). 4,96 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9,7$ Hz, H-3). 4,53 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,6$ Hz, H-1β), 4,37 (2d, 2H, OCH_2), 3,83 (ddd, 1H, H-4), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,65 (dd, 1H, H-2), 3,53 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,8$ Hz, $J_{5,6a} = 4,1$ Hz, H-6a), 3,46 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 4,1$ Hz, H-6b), 3,12 (m, 1H, H-5), 3,02 (d, 1H, $J_{4\text{-OH}} = 3,5$ Hz, 4-OH), 1,12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Ejemplo 6: Síntesis del Sintón C-2



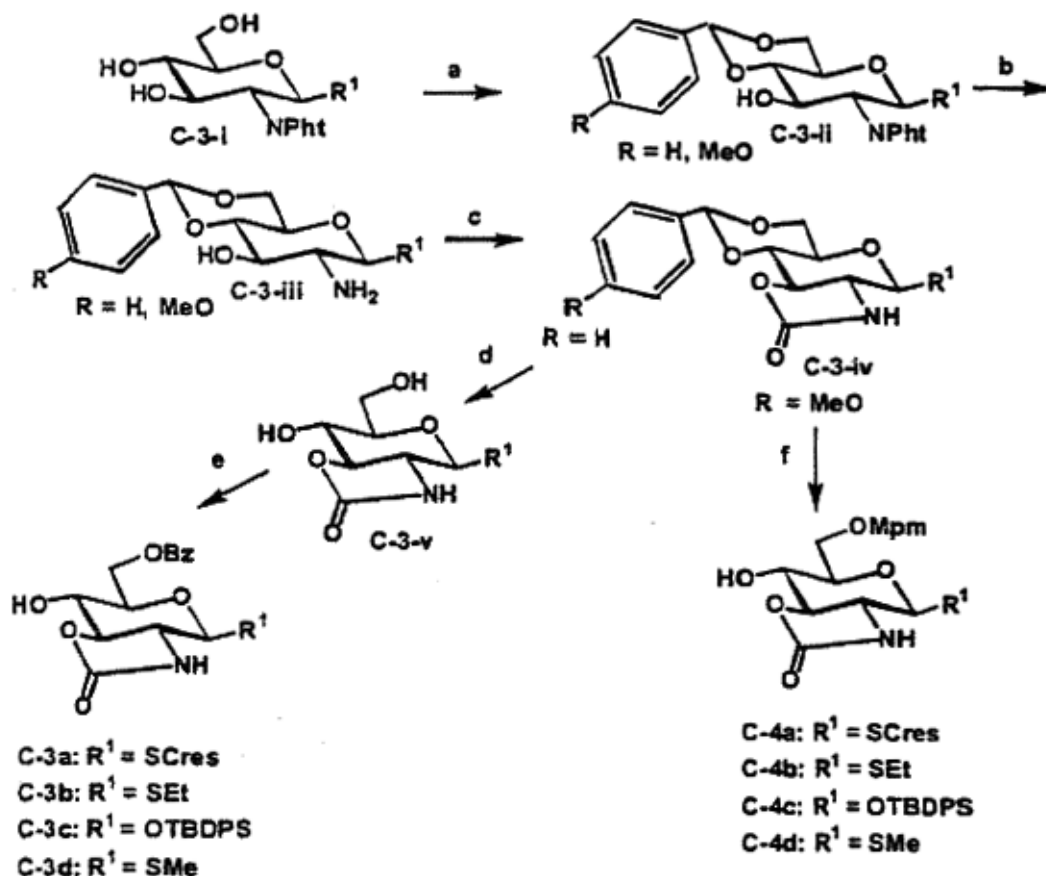
30

Ejemplo 6: Síntesis del Sintón C-2, condiciones: a) SOP 1, (90 % para R = SMe); b) SOP 18, (87 % para R = SMe); c) SOP 4, p-TosOH, MeOH, CH_3CN (86 % para R = SMe); d) SOP 17, (92 % para R = SMe); e) SOP 13, (94 %); f) SOP 8, (82 %).

Compuesto C-2:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (d, 2H, Arilo), 7.97 (d, 2H, Arilo), 7.72 (m, 4H, Arilo), 7.60 (m, 1H, Arilo), 7.50-7.27 (m, 11H, Arilo), 4.98 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, H-1 β), 4.51 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.3$ Hz, $J_{5,6a} = 4.7$ Hz, H-6a), 4.36 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.2$ Hz, H-6b), 3.72-3.68 (m, 2H, H-2, H-4), 3.31 (m, 1H, H-5), 3.23 (d, 1H, $J_{4\text{-OH}} = 4.5$ Hz, 4-OH), 1.13 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

5 Ejemplo 7: Síntesis de varios sintones carbamoilados C-3a a C-3d y C-4-a a C-4-d, que contienen una protección 6-O Benzoilo o 6-O-p-metoxibencilo

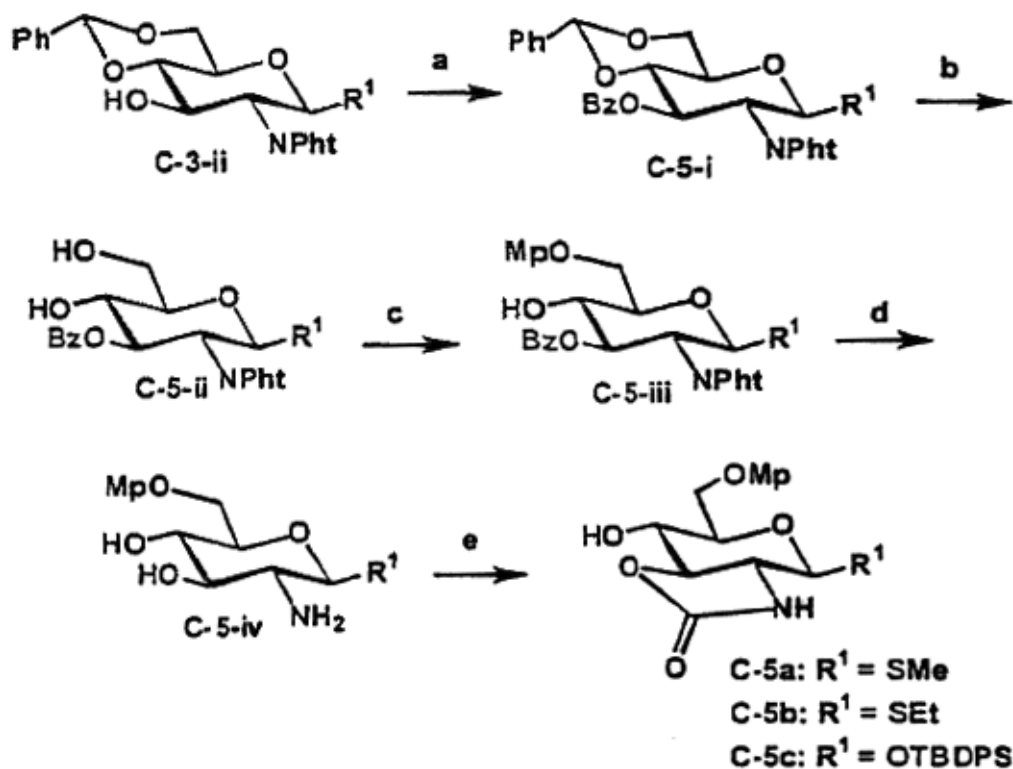


10 Ejemplo 7: Síntesis de varios sintones carbamoilados C-3a a C-3d y C-4-a a C-4-d, que contienen una protección 6-O-benzoilo o 6-O-p-metoxibencilo, condiciones: a) $\text{R} = \text{MeO}$: SOP 2; $\text{R} = \text{H}$: SOP 1, (82 %, $\text{R}^1 = \text{SCres}$, $\text{R} = \text{H}$); b) SOP 30, (87 %, $\text{R}^1 = \text{SCres}$, $\text{R} = \text{H}$); c) SOP 29, (95 %, $\text{R}^1 = \text{SCres}$, $\text{R} = \text{H}$); d) SOP 4, (72 %, $\text{R}^1 = \text{SCres}$); e) SOP 17, (85 %); f) SOP 5.

Compuesto C-3a:

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (d, 2H, Arilo), 7.62 (m, 1H, Arilo), 7.48 (t, 2H, Arilo), 7.38 (d, 2H, Arilo), 6.97 (d, 2H, Arilo), 5.06 (s a, 1H, NH), 4.79 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.6$ Hz, H-6a), 4.70 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.2$ Hz, H-1 β), 4.63 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.0$ Hz, H-6b), 4.18 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 10.4$ Hz, H-3), 3.89 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H-4), 3.72 (m, 1H, H-5), 3.23 (ddd, 1H, H-2), 3.12 (s a, 1H, 4-OH), 2.29 (s, 3H, SCH_3).

Ejemplo 8: Síntesis de varios sintones protegidos con 6-Omp y 2,3-carbamoilo cíclico C-5a a C-5c

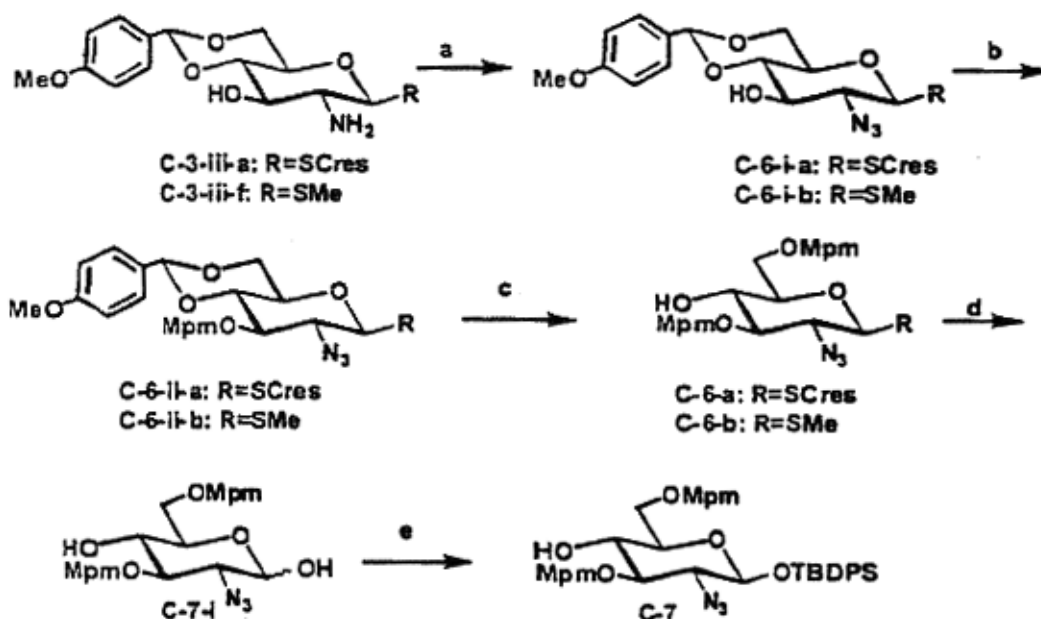


Ejemplo 8: Síntesis de varios sintones protegidos con 6-Omp y 2,3-carbamoilo cíclico **C-5a** a **C-5c**, condiciones: a) SOP 18, (92 % para R¹ = OTBDPS); b) SOP 4, (82 %); c) SOP 26, (75 % para R¹ = OTBDPS); d) SOP 30, (87 %); e) SOP 29, (95 %).

5 Compuesto C-5c:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (m, 2H, Arilo), 7.63 (m, 2H, Arilo), 7.46-7.31 (m, 6H, Arilo), 6.82 (s a, 4H, Mp), 5.04 (s a, 1H, NH), 4.78 (d, 1H, J_{1,2} = 7,6 Hz, H-1β), 4.15-4.10 (m, 3H, H no asignado), 3.97 (dd, 1H, J = 11,6 Hz, J = 9,6 Hz, H no asignado), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.56 (m, 1H, H no asignado), 3.48 (m, 1H, H no asignado), 2,80 (s a, 1H, 4-OH), 1,08 (s, 9H, C-(CH₃)₃).

10 Ejemplo 9: Síntesis de los Sintones C-6-a y C-6-b y C-7



Ejemplo 9: Síntesis de los Sintones **C-6-a** y **C-6-b** y **C-7**, condiciones: a) SOP 12, (83 %); b) SOP 7; c) SOP 5, (75 %, 2 etapas); d) SOP 14 (82 %); e) SOP 8 (91 %).

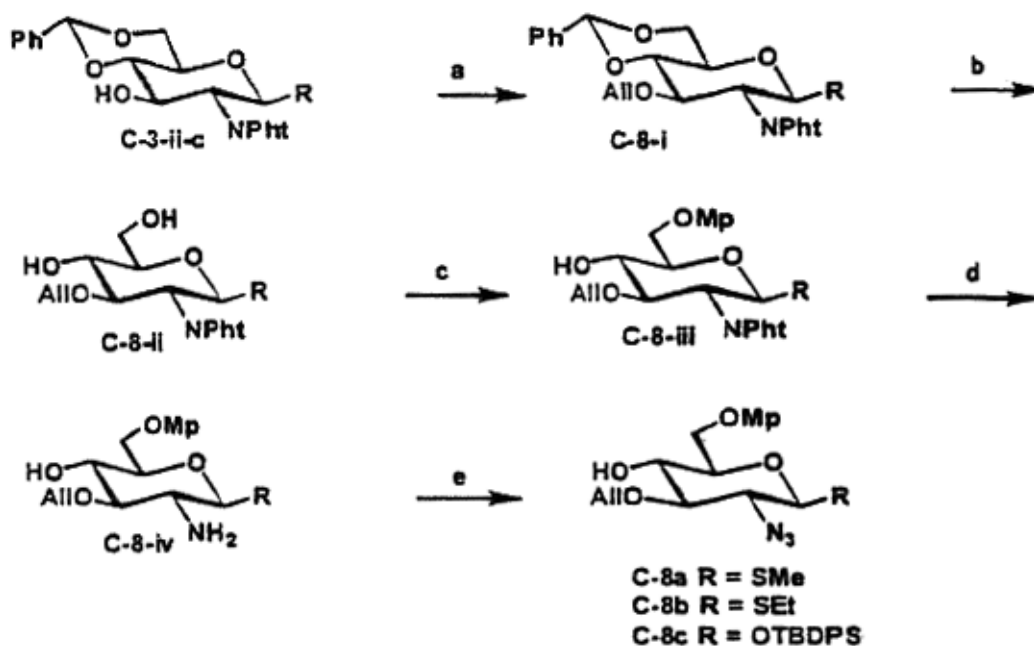
Compuesto C-6-a:

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,43 (d, 2H, Arilo), 7,25 (m, 4H, Arilo), 7,08 (d, 2H, Arilo), 6,88 (m, 4H, Arilo), 4,81 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,8$ Hz, OCH_2), 4,74 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,8$ Hz, OCH_2), 4,53 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,1$ Hz, OCH_2), 4,48 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,8$ Hz, OCH_2), 4,35 (d, 1H, $J_{1,2} = 10,0$ Hz, H-1 β), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,76 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,5$ Hz, $J_{5,6a} = 5,4$ Hz, H-6a), 3,70 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5,4$ Hz, H-6b), 3,56 (ddd, 1H, H-4), 3,42 (m, 1H, H-5), 3,34 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,8$ Hz, H-3), 3,24 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,4$ Hz, H-2), 2,72 (d, 1H, $J_{4\text{-OH}} = 3,5$ Hz, 4-OH), 2,38 (s, 3H, SCH_3).

10 Compuesto C-7:

15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,63 (d, 4H, Arilo), 7,35-7,21 (m, 8H, Arilo), 7,08 (m, 2H, Arilo), 6,83-6,78 (m, 4H, Arilo), 4,72 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,0$ Hz, OCH_2), 4,59 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,0$ Hz, OCH_2), 4,29 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,8$ Hz, H-1 β), 4,27 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz, OCH_2), 4,21 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz, OCH_2), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,51 (ddd, 1H, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 8,6$ Hz, H-4), 3,40-3,32 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-2), 3,05 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,8$ Hz, H-3), 2,90 (m, 1H, H-5), 2,51 (d, 1H, $J_{4\text{-OH}} = 2,2$ Hz, 4-OH), 1,12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Ejemplo 10: Síntesis del Sintón C-8a a C-8c

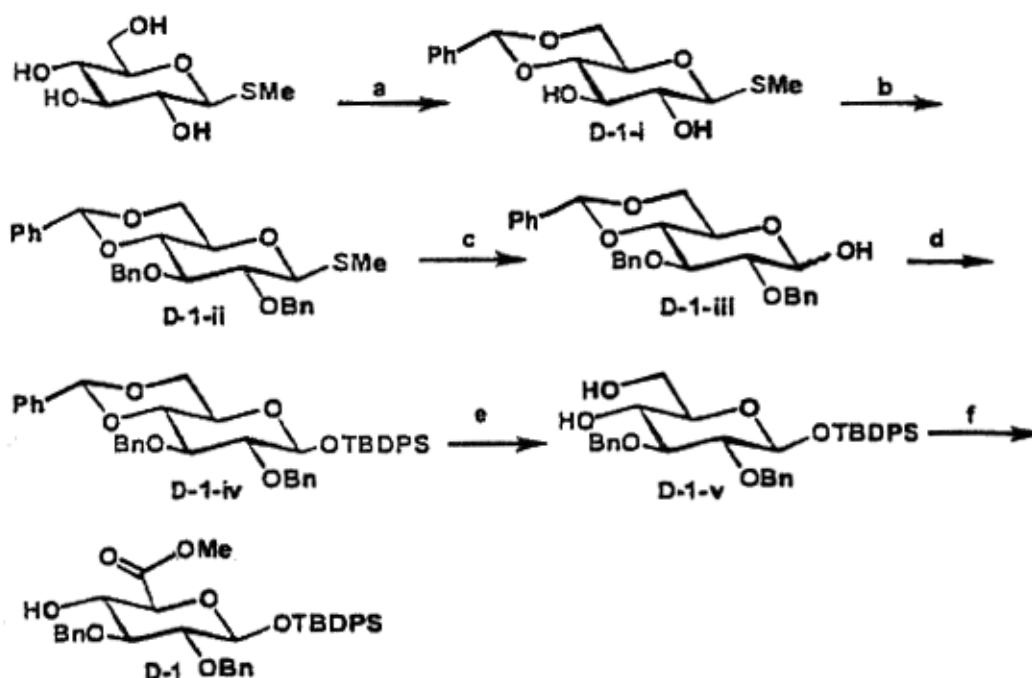


Ejemplo 10: Síntesis del Sintón **C-8a** a **C-8c**, condiciones: a) SOP 7, AlIBr, DMF (65 %, R = OTBDPS); b) SOP 4, (86 %, R = OTBDPS); c) SOP 26, (70 %, R = OTBDPS); d) SOP-30; e) SOP 12, (70 %, 2 etapas para R = OTBDPS).

Compuesto **C-8c**:

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (m, 4H, Arilo), 7.43-7.16 (m, 6H, Arilo), 6.76 (m, 4H, Mp), 5.96 (m, 1H, =CH Alilo), 5.31 (m, 1H, =CH Alilo), 5.22 (m, 1H, =CH Alilo), 4.42 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7,6 Hz, H-1 β), 4.39 (m, 1H, OCH_2 Alilo), 4.23 (m, 1H, OCH_2 Alilo), 3.97 (dd, 1H, J_{gem} = 10.0 Hz, $J_{5,6a}$ = 3.6 Hz, H-6a), 3.92 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ = 5.2 Hz, H-6b), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (ddd, 1H, $J_{4,5} \approx J_{3,4}$ = 9,4 Hz, H-4), 3.42 (dd, 1H, J = 9,8 Hz y J = 7,8 Hz, H no asignado), 3.22 (m, 1H, H-5), 3.09 (dd, 1H, J = 8,4 Hz y J = 9,6 Hz, H no asignado), 2.48 (d, 1H, $J_{4\text{-OH}}$ = 2,8 Hz, 4-OH), 1,12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

10 Ejemplo 11: Síntesis del Sintón **D-1**

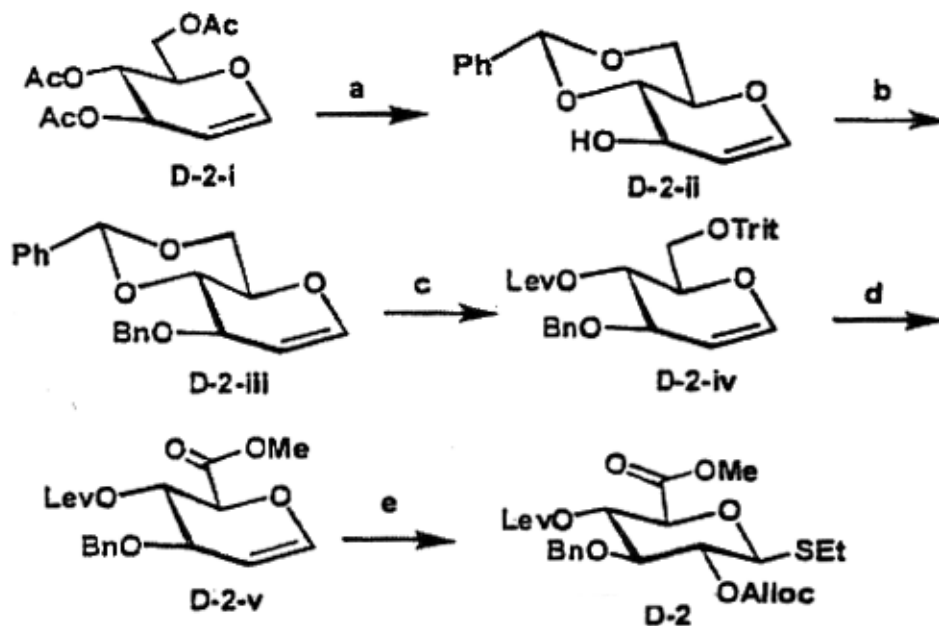


Ejemplo 11: Síntesis del Sintón **D-1**; a) SOP 1, (95 %); b) SOP 7, (85 %); c) SOP 13, (92 %); d) SOP 8; e) SOP 4, (70 %, 2 etapas); f) 1, SOP 15; 2, SOP 16, (75 %, 2 etapas).

Compuesto D-1:

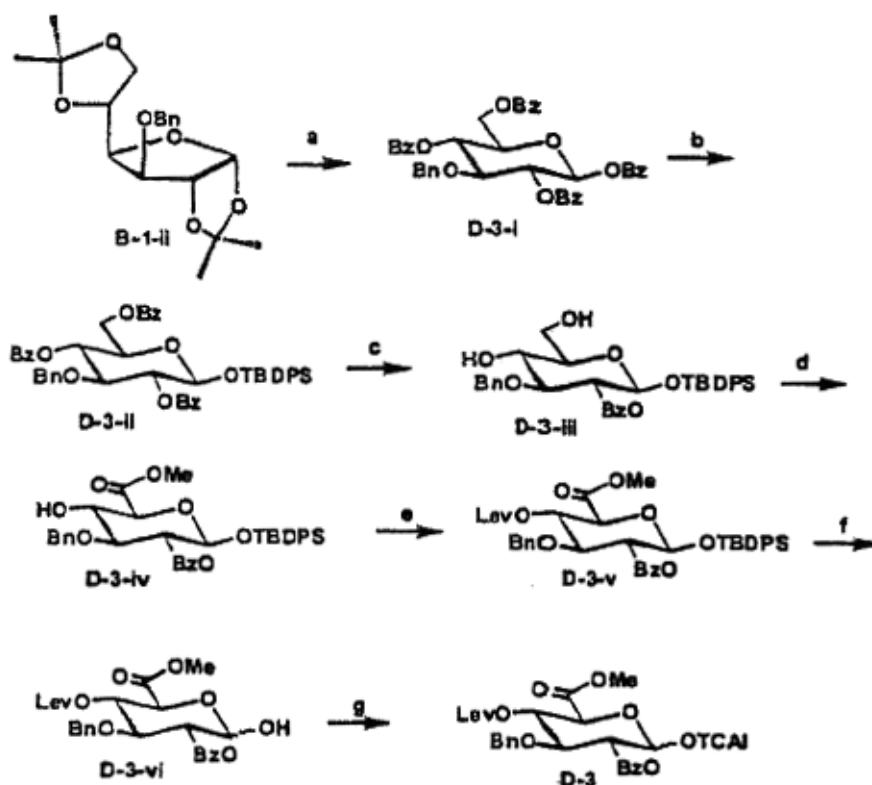
- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (m, 4H, Arilo). 7.41 (m, 2H, Arilo). 7.32-7.25 (m, 14H, Arilo). 5.04 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,0$ Hz, OCH_2), 4.81 (m, 3H, OCH_2), 4.63 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,4$ Hz, H-1 β), 3.88 (ddd, 1H, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9,2$ Hz, H-4), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 9,0$ Hz, H no asignado), 3.47 (d, 1H, $J_{4,5} = 9,8$ Hz, H-5), 3.42 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz y $J = 8,9$ Hz, H no asignado), 2.87 (d, 1H, $J_{4\text{-OH}} = 2,4$ Hz, 4-OH), 1,11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Ejemplo 12: Síntesis del Sintón D-2, un glucósido de tioetilo protegido con 2-O-aliloxicarbonilo



- 10 Ejemplo 12: Síntesis del Sintón **D-2**, condiciones: a) 1, SOP 22; 2, SOP 1; b) SOP 7; c) 1, SOP 4; 2, TritCl, Piridina, $(\text{ClCH}_2)_2$; 3, SOP 23; d) 1, CrO_3 , H_2SO_4 , Acetona, 0°C ; 2, SOP 16; e) 1, Dimetil dioxirano, Acetona; 2, EtSH, TFAA, CH_2Cl_2 ; 3, SOP 35.

Ejemplo 13: Síntesis del Sintón D-3



Ejemplo 13: Síntesis del Sintón **D-3**, condiciones: a) 1, SOP 4, Amberlite IR 120, H₂O, 80 °C; 2, SOP 18, (85 %, 2 etapas); b) 1, SOP 21; 2, SOP 8, (70 %, 2 etapas); c) SOP 22, (96 %); d) 1, SOP 15; 2, SOP 16, (80 %, 2 etapas); e) SOP 23, (92 %); f) SOP 9, (95 %); g) SOP 25a, (91 %).

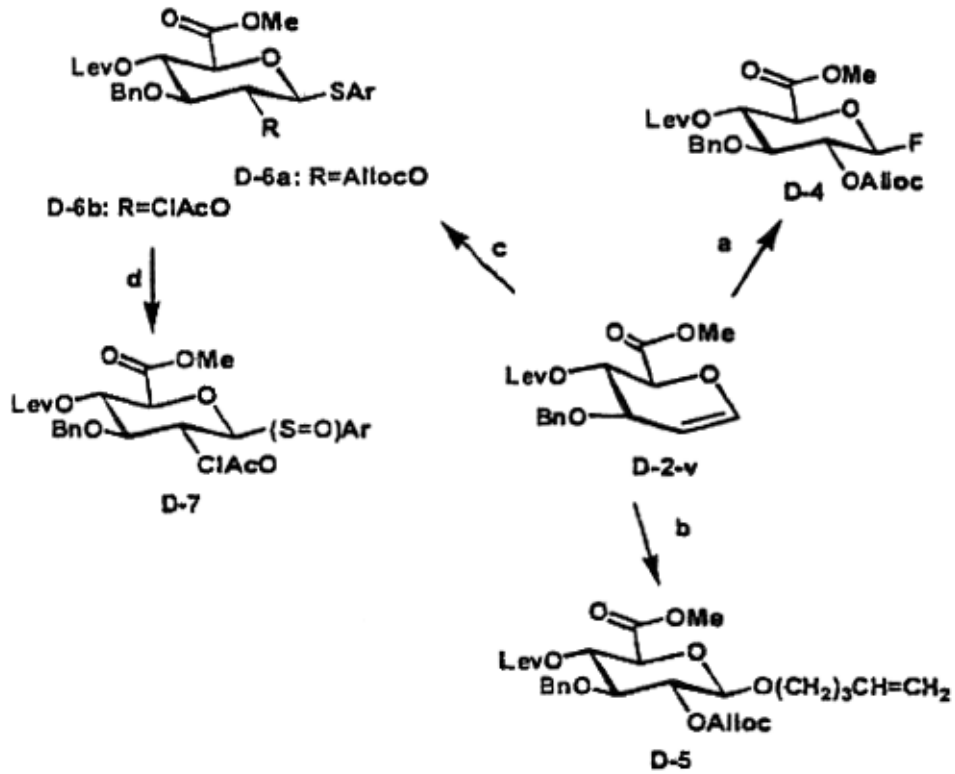
5 Preparación de **D-3-i**, etapa 1:

El material de partida (57 mmol) y la resina de intercambio iónico Amberlite IR 120 (forma H⁺, 20 g) se suspendieron en agua (180 ml) y se agitaron a 80 °C hasta la finalización. La resina de intercambio iónico se retiró por filtración y se extrajo con agua. Las fases acuosas combinadas se neutralizaron con trietil amina y se liofilizaron.

Compuesto **D-3-v**:

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (m, 2H, Arilo), 7.68 (m, 2H, Arilo), 7.58-7.12 (m, 16H, Arilo), 5.47 (dd, J_{1,2} = 7,6 Hz, J_{2,3} = 9,6 Hz, H-2), 5.31 (dd, J_{3,4} = 9,6 Hz, H-4), 4.64 (d, 1H, 7,6 Hz, H-1β), 4.60 (d, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, OCH₂), 4.55 (d, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, OCH₂), 3.74 (dd, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (d, 1H, J_{4,5} = 9,6 Hz, H-5), 2,68-2,16 (m, 4H, (CH₂)₂-Lev), 2,15 (s, 3H, CH₃), 0,96 (s, 9H, C(CH₃)₃).

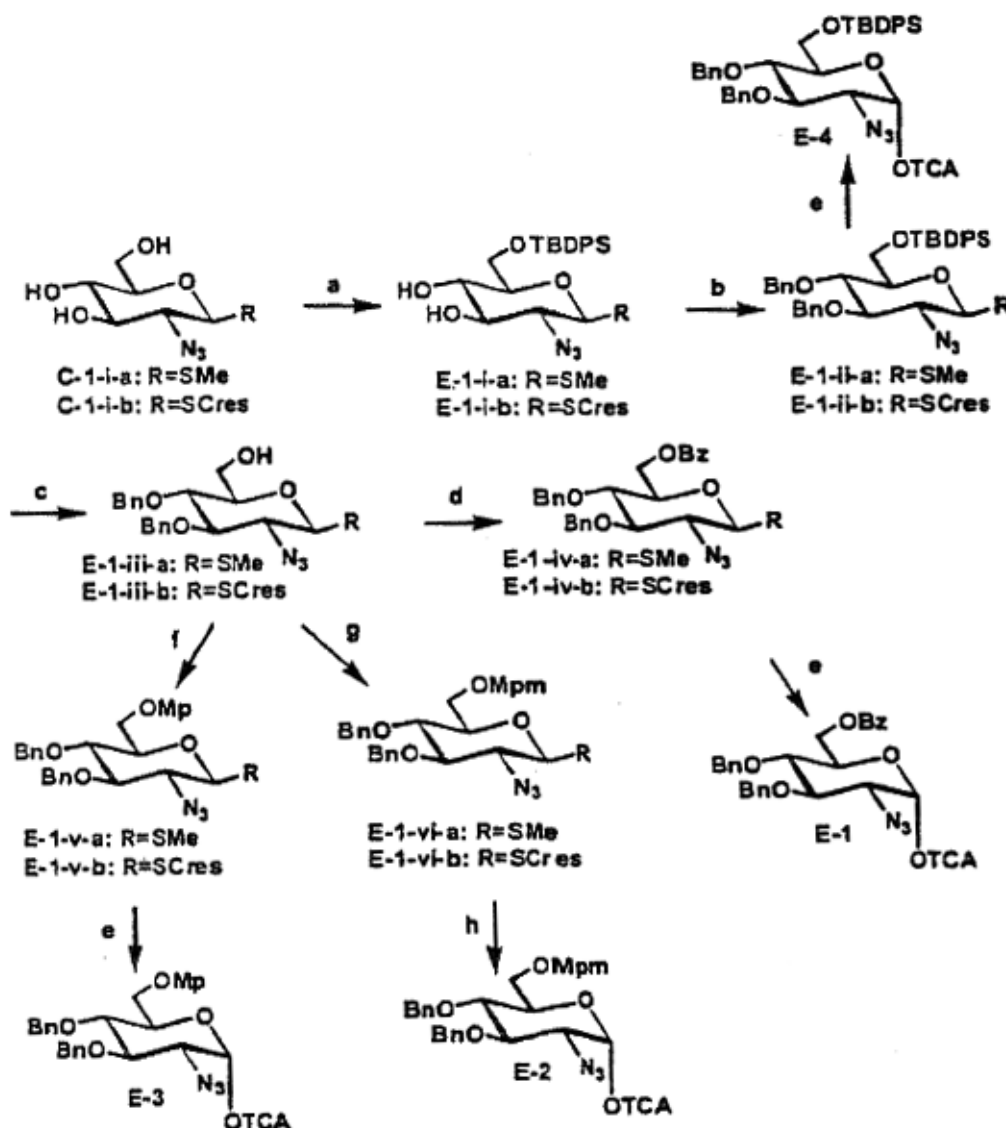
15 Ejemplo 14: Síntesis de un intervalo de azúcares donantes de bloque D **D-4** a **D-7** de un intermedio común, un 4-O-Levulinil Glucal



5

Ejemplo 14: Síntesis de **D-4** a **D-7** como azúcares donantes, condiciones: a) 1, Dimetil dioxirano, Acetona; 2, TBAF, THF; 3, SOP 35; b) 1, Dimetil dioxirano, Acetona; 2, 4-penten-1-ol, ZnCl₂, CH₂Cl₂; 3, SOP 35; c) 1, Dimetil dioxirano, Acetona; 2, ArSH, TFAA, CH₂Cl₂; 3, SOP 35 o (ClAc)₂O, Piridina, CH₂Cl₂ (para **D-6b**); d) MCPBA, CH₂Cl₂ (para **D-6b** como sustrato).

Ejemplo 15: Síntesis del Sintón **E-1** a **E-4**



5 Ejemplo 15: Síntesis del Sintón E-1 a E-4, condiciones: a) SOP 8; b) SOP 7; c) SOP 9, (84 % en 3 etapas, R = SMe); d) SOP 18, (82 %, R = SMe); e) 1, SOP 13, (75 %, para E-1-iv-a en forma del material de partida); 2, SOP 25b, (88 %); f) 1, TosCl, Piridina; 2, p-MeO-C₆H₄-O Na, NMP, 60 °C; g) SOP 7, (78 %, R = SMe); h) 1, SOP 14; 2, SOP 25b, (79 %, 2 etapas, R = SMe).

Preparación de E-1-i-a:

10 Una mezcla de 2-azido-2-desoxi-tio-β-D-glucopiranosido de metilo (10 g, 42,5 mmol) e imidazol (4,9 g, 71,25 mmol) en 20 ml de DMF se trató con terc-butildifenilclorosilano (11,6 ml, 44,63 mmol) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo, se lavó y se secó. Rendimiento: 23 g (jarabe de color amarillo claro en bruto), F_r = 0,74 (CHCl₃/metanol = 9/1).

Preparación de E-1-ii-a:

15 El sill éter de la etapa anterior en 50 ml de DMF, se trató con 2,68 g de NaH al 95 % (106,25 mmol) y 12,64 ml (106,25 mmol) de bromuro de bencilo a 0 °C Después de 1 h, el exceso de NaH se inactivó, y la reacción se concentró, se extrajo, se lavó y se concentró para proporcionar un jarabe de color amarillo. Rendimiento: 28,5 g (jarabe de color amarillo en bruto), F_r = 0,80 (hexano/acetato de etilo = 7/3).

Preparación de E-1-iii-a:

20 El jarabe de color amarillo en bruto de la reacción anterior se trató con 36,5 ml de AcOH y 106,3 ml (106,25 mmol) de una solución 1 M de TBAF en THF durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título. 14,9 g (84 %, 3 etapas) F_r = 0,36 (espíritu de petróleo/acetato de etilo = 7/3)

Preparación de E-1-iv-a:

5 Se trató 2-azido-2,3-di-O-bencil-2-desoxi-tio-β-D-glucopiranosido de metilo (14,5 g, 34,9 mmol) en diclorometano (200 ml) y piridina anhidra (8,6 ml, 106,2 mmol) con cloruro de benzoílo (4,93 ml, 42,5 mmol) a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó, se extrajo, se lavó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 14,9 g (82 %), $F_r = 0,82$ (Espíritu de petróleo/Acetato de etilo = 7/3).

Preparación de E-1:

10 Se trató 2-azido-6-O-benzoil-2,3-di-O-bencil-2-desoxi-tio-β-D-glucopiranosido de metilo (8,68 g, 16,7 mmol) en acetona (50 ml) con N-bromosuccinimida (8,92 g, 50,12 mmol) a 0 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se interrumpió, se extrajo, se lavó y se evaporó, produciendo un jarabe de color amarillo que se purificó por cromatografía. Rendimiento: 6,13 g (75 %). $F_r = 0,57$ (Espíritu de petróleo/Acetato de etilo = 7/3). Una mezcla enfriada de 2-azido-6-O-benzoil-2,3 di-O-bencil-2-desoxi-α/β-D-glucopiranosida (5 g, 10,2 mmol), K_2CO_3 (7,0 g, 51 mmol) y tricloroacetoniitrilo (5,1 ml, 51 mmol) en 30 ml de diclorometano se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró y se purificó en una columna corta de gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco.

15 Rendimiento: 5,69 g (88 %), $F_r = 0,85$ (Espíritu de petróleo/Acetato de etilo = 7/3).

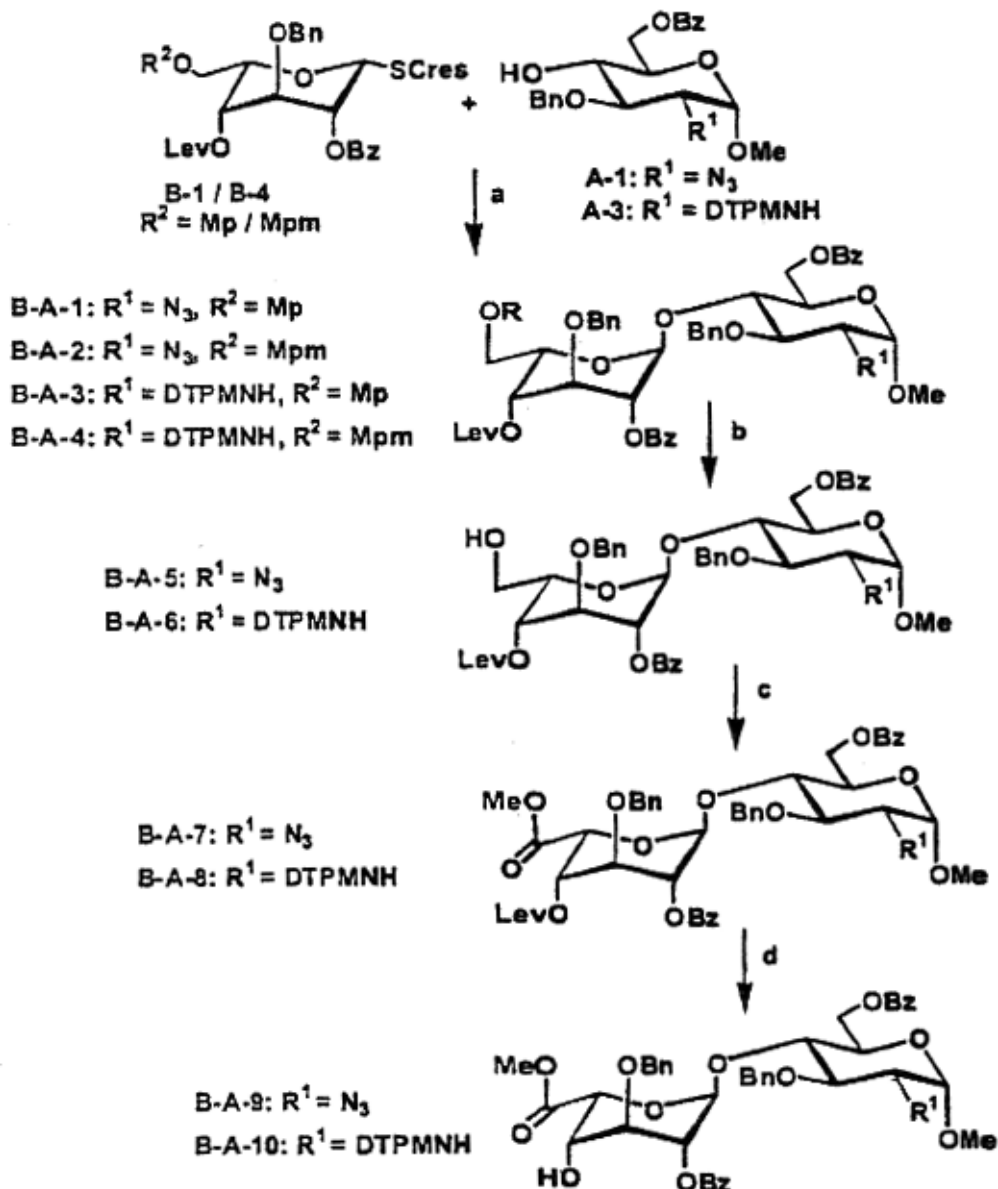
Compuesto E-1:

20 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8,73$ (s, 1H, C=NH), 8,00 (m, 2 H, Arilo), 7,56 (m, 1H, Arilo), 7,43-7,25 (m, 12H, Arilo), 5,66 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-1β), 4,95 (d, 1H, $J_{gem} = 10,8$ Hz, OCH_2), 4,87 (d, 2H, $J = 10,8$ Hz, OCH_2), 4,62 (d, 2H, $J_{gem} = 10,8$ Hz, OCH_2), 4,58 (dd, 1H, $J_{gem} = 12,4$ Hz, $J_{5,6a} = 2,0$ Hz, H-6a), 4,46 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 3,6$ Hz, H-6b), 3,77-3,72 (m, 3H, H-5, 2H no asignado), 3,62 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz, $J = 9,7$ Hz, H no asignado).

Compuesto E-2:

25 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8,70$ (s, 1H, C=NH), 7,38-7,22 (m, 10H, Arilo), 7,13 (m, 2H, Arilo), 6,83 (d, 2H, Mpm), 6,44 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-1a), 4,93 (d, 1H, $J_{gem} = 10,5$ Hz, OCH_2), 4,89 (d, 1H, $J_{gem} = 10,5$ Hz, OCH_2), 4,78 (d, 1H, $J_{gem} = 10,5$ Hz, OCH_2), 4,57 (d, 1H, $J_{gem} = 11,7$ Hz, OCH_2), 4,51 (d, 1H, $J_{gem} = 11,7$ Hz, OCH_2), 4,39 (d, 1H, $J_{gem} = 11,7$ Hz, OCH_2), 4,02 (dd, 1H, $J_{3,4} J_{2,3} = 9,5$ Hz, H-3), 3,98 (m, 1H, H-5), 3,86 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9,6$ Hz, H-4), 3,76 (dd, 1H, H-2), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,69 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 3,5$ Hz, $J_{gem} = 10,5$ Hz, H-6a), 3,63 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 1,8$ Hz, H-6b).

Ejemplo 16: Síntesis de los Sintones E-5 a E-8



Ejemplo 17: Preparación disacáridos que contienen ácido L-idurónico **B-A-1** a **B-A-10**; a) SOP 32a, (76 %, para **B-A-1**); b) SOP 27, (88 %, para **B-A-5**); c) 1. SOP 20; 2, SOP 16, (84 % para **B-A-7**, 2 etapas); d) SOP 24, (94 %, para **B-A-9**).

Formación del disacárido **B-A-1** (etapa a)

- 5 Una suspensión de **A-1** (410 mg, 992 μmol), **B-1** (680 mg, 992 μmol) y 4 Å tamices moleculares recién activados (1.0 g) en CH_2Cl_2 seco (20 ml) se agitó durante 90 min a 0 °C. Se añadió N-vodosuccinimida (405 mg, 1.8 mmol) y la agitación continuó durante 20 min. Después de la adición de ácido trifluorometanosulfónico (10.6 μl , 119.7 μmol), la mezcla de reacción se agitó adicionalmente hasta la finalización (de 0 °C a 25 °C) y se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO_3 (10 %). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se lavó con una solución al 10 % de $\text{KHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. La purificación final se consiguió por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Rendimiento: 730 mg (76 %).
- 10

Formación del disacárido **B-A-7** (etapa c)

- 15 El disacárido **B-A-5** (1.00 g, 1.15 mol) se disolvió en DMF anhidra (7.0 ml) y se hizo reaccionar con dicromato de piridinio (4.33 g, 11.5 mmol) en agitación a temperatura ambiente hasta la conversión completa en el ácido urónico. La mezcla de reacción se vertió posteriormente en 50 ml de agua y el conjunto se extrajo con éter dietílico. Las fases combinadas de éter se lavaron con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, se secó sobre MgSO_4 , se evaporó y se secó a alto vacío. El residuo en bruto se disolvió en tolueno (3 ml) y metanol (3 ml) y se trituró con una solución de TMSCHN_2 (2 M en hexano) hasta la finalización. El exceso de TMSCHN_2 se destruyó mediante la adición de ácido acético, y la mezcla se evaporó. La purificación final se consiguió por
- 20

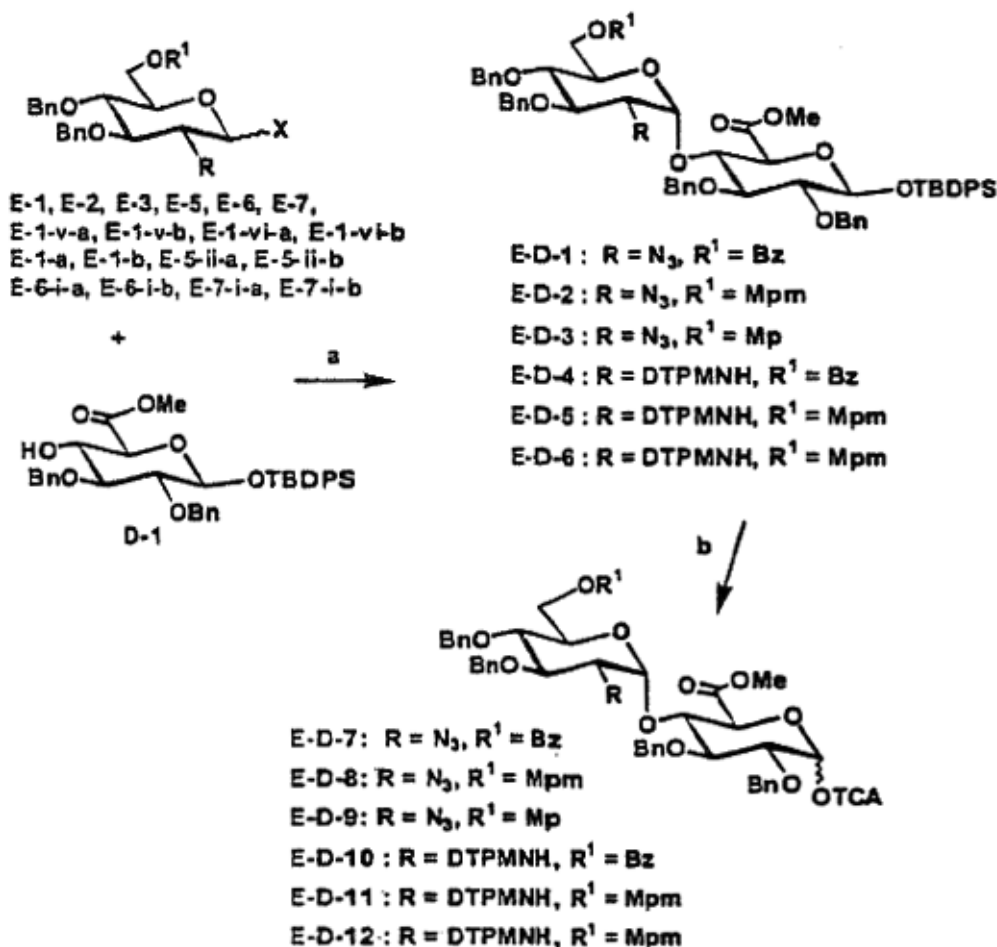
cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 871 mg (84 %).

Compuesto B-A-9:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (m, 2H, Arilo). 7.91 (m, 2H, Arilo). 7.53 (m, 2H, Arilo). 7.42-7.23 (m, 14H, Arilo). 5.37 (d, 1H, J_{1,2} < 1.5 Hz, H-1'α). 5.21 (m, 1H, H-2'). 4.97 (d, 1H, J_{4,5} = 2.3 Hz, H-5'). 4.84 (d, 2H, J_{gem} = 10.8 Hz, OCH₂). 4.81 (d, 1H, J_{gem} = 10.8 Hz, OCH₂). 4.80 (d, 1H, J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1α), 4.77 (1H, J_{5,6a} = 1.8 Hz, H-6a), 4.70 (m, 2H, OCH₂). 4.47 (dd, 1H, J_{5,6b} = 4.2 Hz, J_{gem} = 12.3 Hz, H-6b), 4.05-3.97 (m, 3H, H-4', H-4, H-5), 3.91-3.87 (m, 2H, H-3', H-3), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (m, 1H, H-2), 3.43 (s, 3H, OCH₃).

¹³C RMN seleccionado (100 MHz, CDCl₃): δ = 98,73 C-1 (J_{CH} = 172,5 Hz), 98,35 C-1' (J_{CH} = 171,8 Hz).

Ejemplo 18: Síntesis de los sintones E-D-1 a E-D-12



10

Ejemplo 18: Síntesis de los disacáridos **E-D-1** a **E-D-12**. condiciones: a) SOP 32 a/b para X = SMe/SCres o SOP 33 para X = OTCA. (88 % para **E-D-1** a través de **E-1**, 84 % para **E-D-4** a través de **E-5**, mezclas as α/β), a) 1, SOP 9; 2, SOP 25a, (90 % para **E-D-7** en 2 etapas).

15

Preparación de **E-D-1**: (2-azido-6-O-benzoil-3,4-di-O-bencil-2-desoxi-α-D-glucopiranosil)-(1→4)-terc-butildifenilsilil-2,3-di-O-bencil-β-D-glucopiranosido)uronato de metilo

20

Una mezcla de tricloroacetimidato de 2-azido-6-O-benzoil-2,3 di-O-bencil-2-desoxi-α/β-D-glucopiranosilo (2.5 g, 3.94 mmol). v (terc-butildifenilsilil-2,3-di-O-bencil-β-D-glucopiranosido)uronato de metilo (1.6 g, 2.55 mmol) v 4 Å de tamices moleculares (2,5 g) en 50 ml de éter dietílico se trató con TBDMSOTf (180 μl, 788,76 μmol) a -20 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el disacárido deseado 2,48 g, 88 %. F_r = 0,67 (tolueno/acetato de etilo 9/1).

Compuesto E-D-1:

Se formó **E-D-1** de acuerdo con SOP 33 con éter como disolvente a -30 °C y TBDMSOTf como el promotor con un rendimiento del 86 % (mezcla α/β).

25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (m, 2H, Arilo). 7.68 (m, 4H, Arilo). 7.56 (m, 1H, Arilo). 7.42 (m, 4H, Arilo). 7,36-7,17 (m, 24H, Arilo), 5,47 (d, 1H, J_{1,2} = 3,8 Hz, H-1'α), 5,02 (d, 1H, J_{gem} = 11,4 Hz, OCH₂), 4,97 (d, 1H, J_{gem} = 11,0

Hz, OCH₂), 4,84 (m, 4H, OCH₂), 4,75 (d, 1H, J_{oem} = 11,4 Hz, OCH₂), 4,66 (d, 1H, J_{1,2} = 7,5 Hz, H-1β), 4,57 (d, 1H, J_{oem} = 10,9 Hz, OCH₂), 4,45 (m, 2H, H-6'a, H-6'b), 4,15 (dd, J = 8,8 Hz y J = 9,6 Hz), 3,86 (m, 1H), 3,65 (s, 3H, OCH₃, 3,68-3,58 (m, 3H), 3,55 (d, 1H, J_{4,5} = 10,0 Hz, H-5), 3,31 (dd, 1H, J_{2,3} = 10,2 Hz, H-2'), 1,12 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Compuesto E-D-4:

- 5 Se formó **E-D-4** de acuerdo con SOP 33 con éter como disolvente a -30 °C y TBDMSOTf como el promotor con un rendimiento del 84 % (mezcla α/β).

¹H RMN seleccionado (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.02 (dd, 1H, J_{NH=C-H} = 14.4 Hz, J_{NH-H-2} = 9.6 Hz, N-H), 8.02 (m, 2H, Arilo), 7.79 (d, 1H, =C-H), 7.72-6.93 (m, 33H, Arilo), 5.60 (d, 1H, J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1'α), 4,49 (d, 1H, J_{1,2} = 7,8 Hz, H-1β), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,29 (s, 3H, NCH₃), 3,28 (s, 3H, NCH₃), 1,14 (s, 9H, C(CH₃)₃).

- 10 Preparación de **E-D-7**: (2-azido-6-O-benzoil-3,4-di-O-bencil-2-desoxi-α-D-glucopiranosil)-(1 → 4)-2,3-di-O-bencil-β-D-glucopiranosil tricloraacetimidil)uronato de metilo

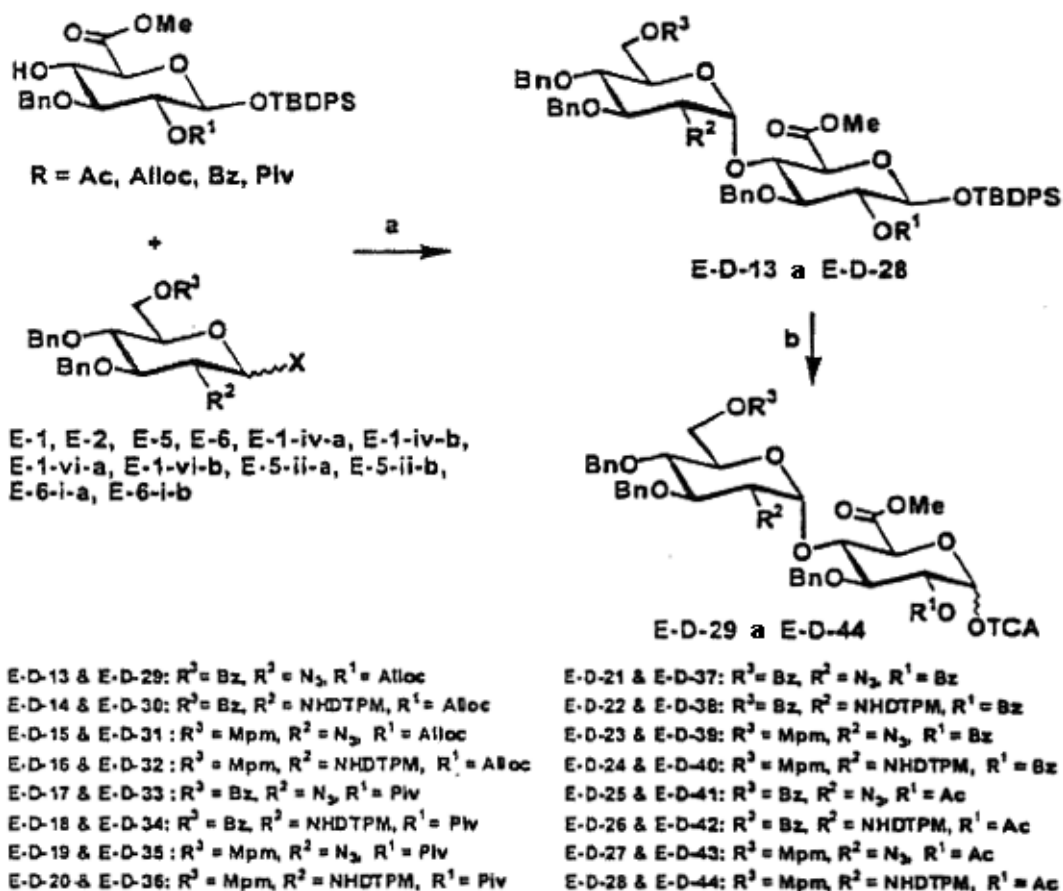
- 15 Una solución de (2-azido-6-O-benzoil-3,4-di-O-bencil-2-desoxi-α-D-glucopiranosil)-(14)-terc-butildifenilsilil-2,3-di-O-bencil-β-D-glucopiranosido) uronato de metilo (2,09 g, 1,90 mmol) en ácido acético (1,74 ml, 30,45 mmol) y una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (7,6 ml, 7,61 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y el jarabe residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el hemiacetal deseado. Rendimiento: 1,57 g (95,8 %), F_r = 0,21 (tolueno/acetato de etilo 9/1).

- 20 Una mezcla de (2-azido-6-O-benzoil-3,4-di-O-bencil-2-desoxi-α-D-glucopiranosil)-(14)-2,3-di-O-bencil-β-D-glucopiranosil) uronato de metilo (594 mg, 690.70 μmol), tricloraacetoneitrilo (280 μl, 2.74 mmol) y DBU (31 μl, 209.3 μmol) en 8,0 ml de diclorometano se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó en una columna corta de gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco. Rendimiento: 662 mg (95,3 %), F_r = 0,46 (tolueno/acetato de etilo 9/1).

Compuesto E-D-7:

- 25 ¹H RMN seleccionado (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.68 (s, 1H, C=NH), 8.00 (m, 2H, Arilo), 7.56 (m, 2H, Arilo), 7.43-7,23 (m, 22H, Arilo), 6,48 (d, 1H, J_{1,2} = 4,3 Hz, H-1α), 5,59 (d, 1H, J_{1,2} = 3,6 Hz, H-1'α), 5,03 (1H, J_{oem} = 10,8 Hz, OCH₂), 4,93-4,83 (m, 4H, OCH₂), 4,70 (d, 1H, J_{oem} = 12,0 Hz, OCH₂), 4,64 (d, 1H, J_{oem} = 12,0 Hz, OCH₂), 4,60 (d, 1H, J_{oem} = 11,2 Hz, OCH₂), 4,47 (m, 2H, H-6'a, H-6'b), 4,42 (m, 1H, no asignado), 4,15 (m, 2H, no asignado), 3,97 (dd, 1H, J = 8,2 Hz y J = 10,2 Hz, no asignado), 3,80 (m, 1H, no asignado), 3,76 (m, 3H, OCH₃), 3,72-3,64 (m, 2H, no asignado), 3,30 (dd, 1H, J_{2,3} = 10,4 Hz, H-2').

Ejemplo 19: Síntesis de los disacáridos E-D-13 a E-D-44



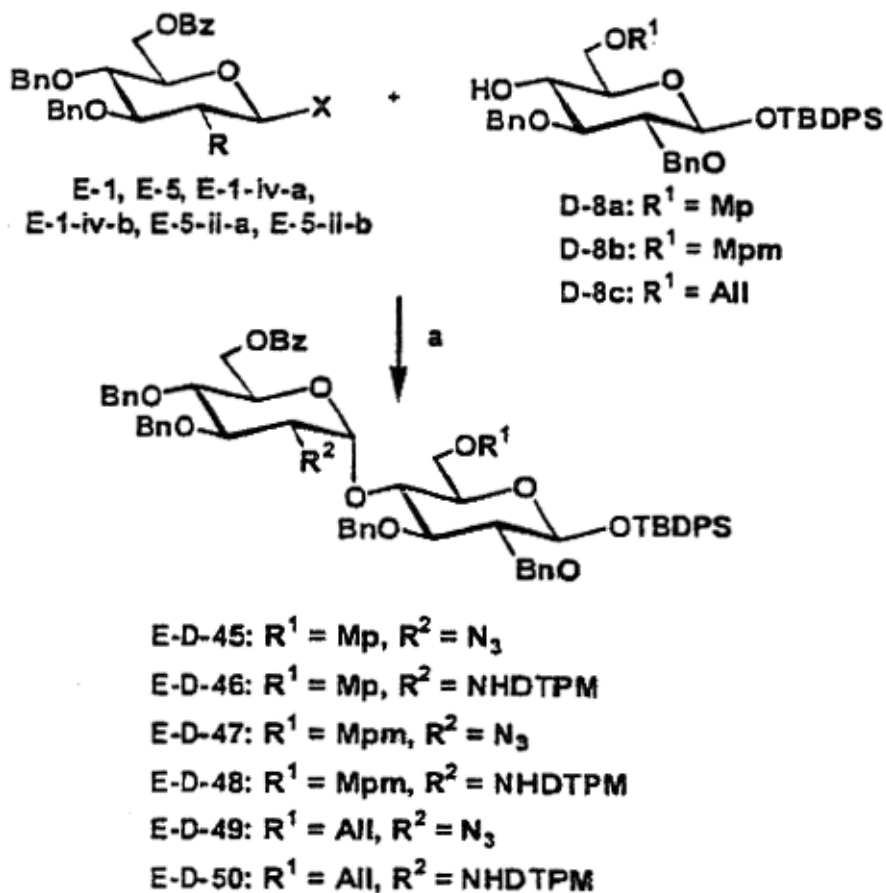
Ejemplo 19: Síntesis de los disacáridos **E-D-13** a **E-D-44**. condiciones: a) SOP 32 a/b para X = SMe/SCres o SOP 33 para X = OTCA (70 % para **E-D-23**, mezcla α/β); b) 1, SOP 9; 2, SOP 25a.

Compuesto **E-D-27**:

5 Se formó **E-D-27** de acuerdo con SOP 33 con éter como disolvente a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y TBDMSOTf como el promotor con un rendimiento del 70 % (mezcla α/β).

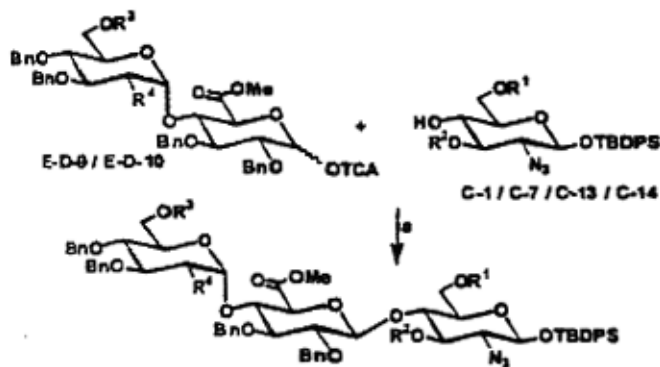
10 ^1H RMN seleccionado (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (m, 2H, Arilo), 7.54 (m, 2H, Arilo), 7.36-7.00 (m, 23H, Arilo), 6.73 (m, 2H, Arilo), 5.37 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1 α), 5.12 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, H-2), 4.63 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.2$ Hz, OCH_2), 4.58 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.2$ Hz, OCH_2), 4.48 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, H-1 β), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H, $J = 3.4$ Hz, $J = 10.7$ Hz), 1.81 (s, 3H, Oac), 0.98 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Ejemplo 20: Síntesis de disacáridos E-D alternativos **E-D-45** a **E-D-50**



Ejemplo 20: Síntesis de disacáridos **E-D** alternativos **E-D-45** a **E-D-50**. condiciones: a) SOP 32a/b para X = SMe/SCres o SOP 33 para X = OTCA, éter dietílico, TBDMS-Otf, -20 °C. (75 % para **E-D-45** como una mezcla α/β).

Ejemplo 21: Síntesis de los trisacáridos **E-D-C-1** a **E-D-C-16**



E-D-C-1 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-2 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-3 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-4 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-5 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-6 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-7 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-8 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM

E-D-C-9 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-10 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-11 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-12 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-13 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-14 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-15 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-16 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = N₃

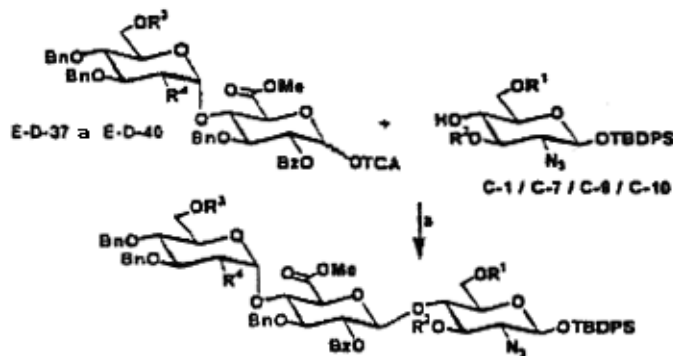
Ejemplo 21: Síntesis de los trisacáridos E-D-C-1 a E-D-C-16, condiciones: a) SOP 33, (70 % para E-D-C 15 como una mezcla α/β).

Compuesto E-D-C-15:

5 Se formó E-D-C-15 de acuerdo con SOP 33 con diclorometano como disolvente de 0 °C a 20 °C y TBDMSOTf como el promotor con un rendimiento del 70 % (mezcla α/β).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (m, 2H, Arilo). 7.87 (m, 2H, Arilo). 7.66 (m, 2H, Arilo). 7.61 (m, 2H, Arilo). 7.46 (m, 2H, Arilo). 7.38-6.99 (m, 32H, Arilo). 6.79 (m, 2H, Arilo). 5.27 (d, 1H, J_{1,2} = 3.8 Hz, H-1'' α). 4.99 (dd, 1H, J_{3,4} J_{2,3} = 9.5 Hz, H-3). 4.80-4.69 (m, 6H, OCH₂). 4.52 (m, 3H, OCH₂). 4.40 (d, 1H, J_{1,2} = 8.0 Hz, H-1 β). 4.38-4.32 (m, 2H, no asignado). 4.29 (d, 1H, J_{1,2} = 7.5 Hz, H-1 β). 4.15 (m, 1H, J_{gem} = 12.0 Hz, OCH₂). 4.02 (dd, 1H, J_{4,5} = 9.6 Hz, H-4), 3.80 (2 dd, 2H, H-3', H-4'), 3.71, (s, 3H, OCH₃), 3.67 (m, 1H, no asignado), 3.61-3.53 (m, 2H, H-5', H-2'), 3.46 (dd, 1H, J_{gem} = 11.2 Hz, J_{5,6a} = 2.4 Hz, H-6a), 3.41 (dd, 1H, J_{2,3} J_{3,4} = 9.0 Hz, H-3'), 3.27 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (dd, 1H, J_{2,3} = 10,0 Hz, H-2''), 3.14 (dd, 1H, H-2'), 3.00 (dd, 1H, J_{5,6b} < 2,0 Hz, H-6b), 2.75 (m, 1H, H-5) 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Ejemplo 22: Síntesis de los trisacáridos E-D-C-17 a E-D-C-32

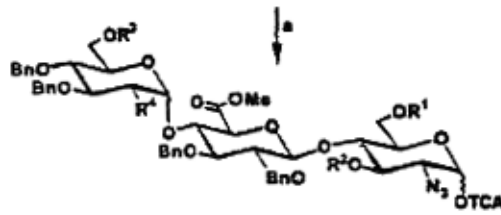
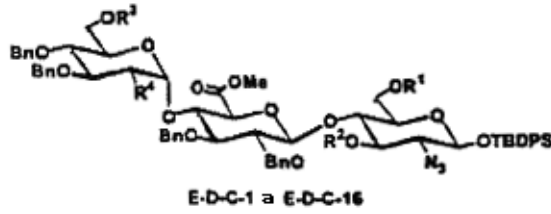


E-D-C-17 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-18 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-19 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-20 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-21 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-22 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-23 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-24 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM

E-D-C-25 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-26 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-27 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-28 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-29 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-30 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-31 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-32 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = N₃

Ejemplo 22: Síntesis de los trisacáridos **E-D-C-17** a **E-D-C-32**, condiciones: a) SOP 33.

Ejemplo 23: Formación de los tricloroacetimidatos trisacáridicos **E-D-C-33** a **E-D-C-48**

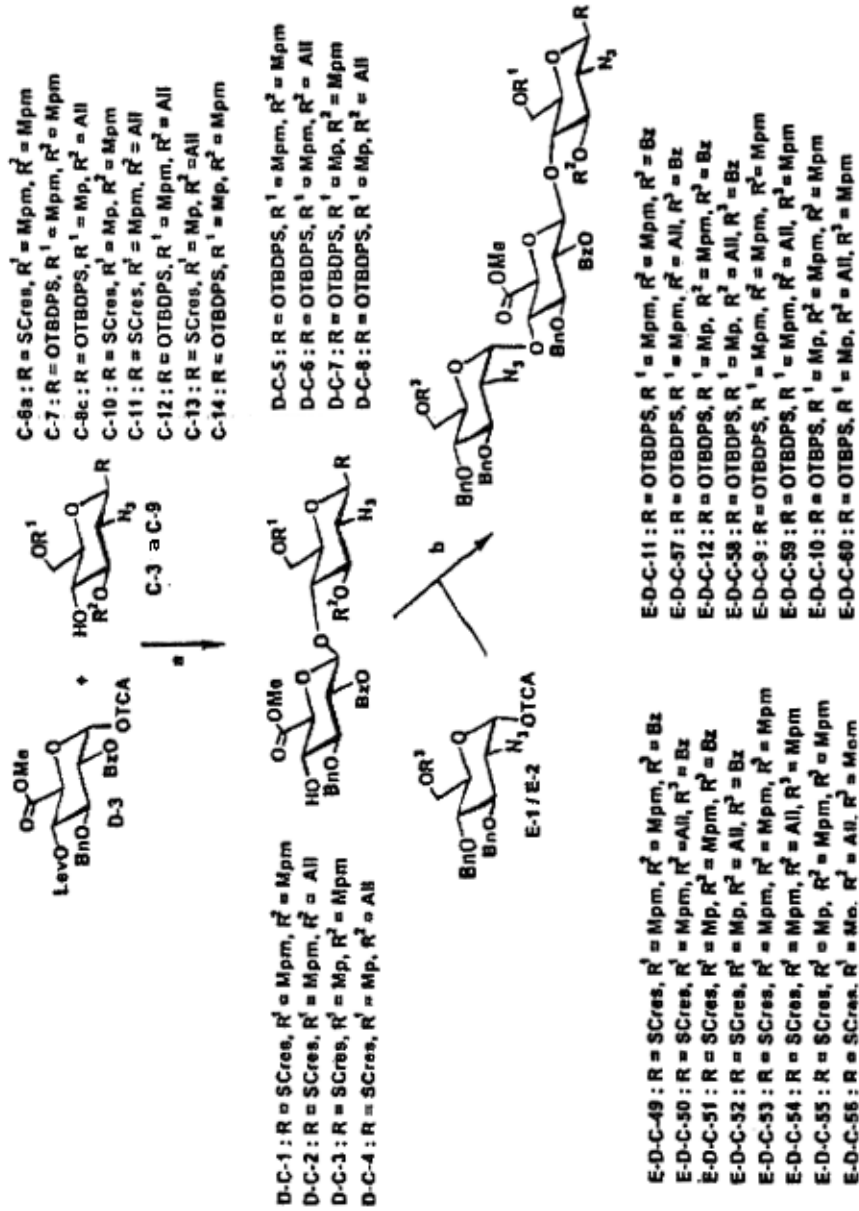


E-D-C-33 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-34 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-35 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-36 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-37 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-38 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-39 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM
 E-D-C-40 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = NHDTPM

E-D-C-41 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-42 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-43 : R¹ = Mpm, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-44 : R¹ = Mp, R² = Mpm, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-45 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-46 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Mpm, R⁴ = N₃
 E-D-C-47 : R¹ = Mpm, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = N₃
 E-D-C-48 : R¹ = Mp, R² = Bz, R³ = Bz, R⁴ = N₃

5 Ejemplo 23: Formación de los tricloroacetimidatos trisacáridicos **E-D-C-33** a **E-D-C-48**. condiciones: a) 1. SOP 9; 2. SOP 25, (82 % en 2 etapas para **E-D-C-47**).

Ejemplo 24: Síntesis de los trisacáridos E-D-C-9 a E-D-C-12 y E-D-C-49 a E-D-C-60



Ejemplo 24: Síntesis de los trisacáridos **E-D-C-9** a **E-D-C-12** v **E-D-C-49** a **E-D-C-60**. condiciones: a) 1, SOP 33; 2, SOP 24; b) SOP 33, (para **D-C-5**: 70 %, 2 etapas); b) SOP 33, (78 % para **E-D-C-9** como una mezcla α/β).

Compuesto D-C-5:

5 Se formó **D-C-5** de acuerdo con SOP 33 con éter como disolvente a -20 °C y TMSOTf como el promotor seguido de SOP 24 con un rendimiento del 70 % (en 2 etapas como una mezcla α/β).

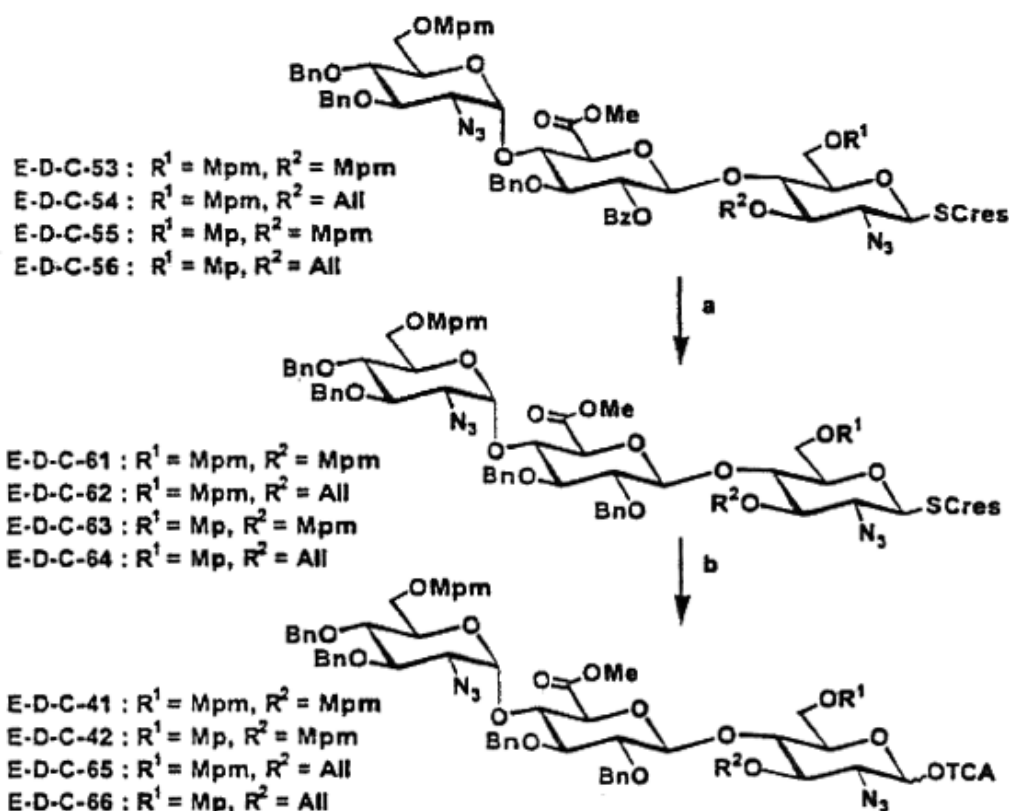
10 ¹H RMN seleccionado (400 MHz en CDCl₃): δ = 7,88 (m, 2H, Ar), 7,67-7,58 (m, 5H, Ar), 7,42 (m, 2H, Ar), 7,37-7,12 (m, 16H, Arilo). 6,84 (m, 3H, Ar). 5,14 (dd, 1H, J_{1,2} = 8,2 Hz, J_{2,3} = 9,5 Hz, H-2'). 4,90 (d, 1H, J_{gem} = 10,7 Hz, OCH₂). 4,73 (d, 1H, J_{gem} = 11,5 Hz, OCH₂). 4,65 (d, 1H, J_{1,2} = 8,2 Hz, H-1 β). 4,63-4,58 (m, 2H, OCH₂). 4,51 (d, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, OCH₂), 4,20 (d, 1H, J_{1,2} = 7,9 Hz, H-1 β), 4,05 (d, 1H, J_{gem} = 11,9 Hz, OCH₂), 4,02-3,95 (m, 2H, no asignado), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,71 (d, 1H, J_{4,5} = 9,9 Hz, H-5'), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,47-3,40 (m, 3H, no asignado), 3,21 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 9,8 Hz, no asignado), 3,00 (dd, 1H, J_{5,6b} = 1,4 Hz, J_{gem} = 10,5 Hz, H-6b), 2,63 (m, 1H, H-5), 2,35 (s a, 1H, 4-OH), 1,07 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Compuesto E-D-C-9:

15 Se formó **E-D-C-9** de acuerdo con SOP 33 con éter como disolvente a -20 °C y TBDMSOTf como el promotor con un rendimiento del 78 % (mezcla α/β).

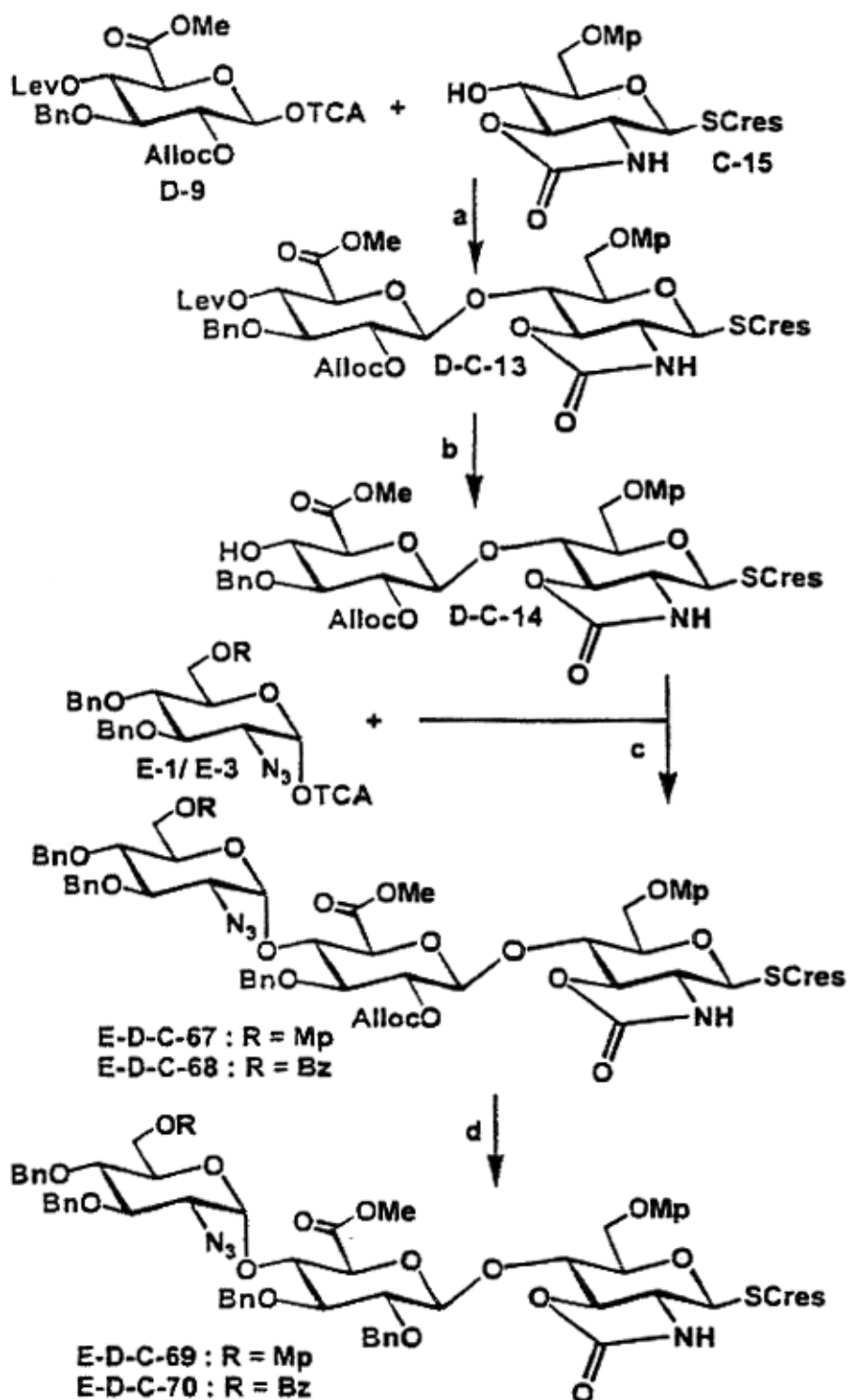
20 ¹H RMN seleccionado (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,77 (m, 2H, Arilo), 7,59, 7,54 (2m, 2 x 2H, Arilo), 7,35-7,00 (m, 30H, Arilo), 6,88 (m, 2H, Arilo), 6,82 (m, 2H, Arilo), 6,73 (m, 2H, Arilo), 5,41 (d, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz, H-1'' α), 5,19 (dd, 1H, J_{2,3} J_{1,2} = 9,6 Hz, H-2'), 4,85-4,78 (m, 4H, OCH₂), 4,67 (m, 2H, OCH₂), 4,65 (d, 1H, J_{1,2} = 8,5 Hz, H-1 β , no asignado), 4,38 (d, 1H, J_{gem} = 11,1 Hz, OCH₂), 4,29 (d, 1H, J_{gem} = 11,7 Hz, OCH₂), 4,17 (dd, 1H, no asignado), 4,11 (d, 1H, J_{1,2} = 7,9 Hz, H-1 β no asignado), 4,03 (d, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, OCH₂), 3,90-3,76 (m, 3H, no asignado), 3,730, 3,727 (2s, 2 x 3H, OCH₃), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,54 (s, 3H, OCH₃), 2,89 (dd, 1H, J_{gem} = 10,5 Hz, J_{5,6b} < 2,0 Hz, H-6b), 2,52 (m, 1H, H-5), 1,02 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Ejemplo 25: Síntesis de los trisacáridos E-D-C-41, E-D-C-42 y E-D-C-61 a E-D-C-66



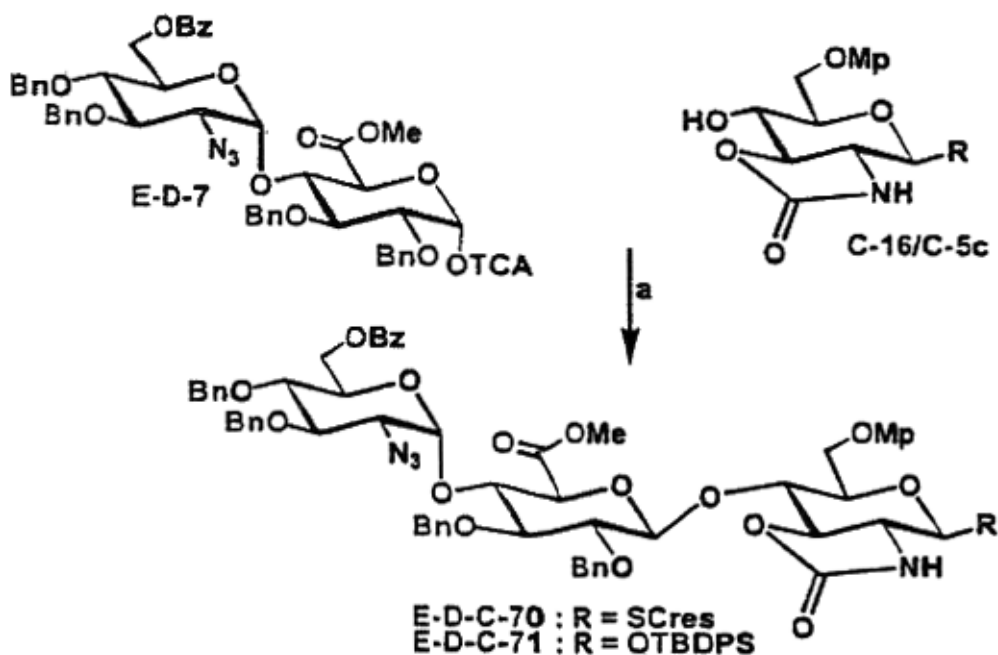
25 Ejemplo 25: Síntesis de los trisacáridos **E-D-C-41**, **E-D-C-42** y **E-D-C-61** a **E-D-C-66**, condiciones: a) 1, SOP 39; 2, SOP 38; 3, SOP 16; b) 1, SOP 14; 2, SOP 25a.

Ejemplo 26: Una ruta alternativa a los trisacáridos E-D-C-61 y E-D-C-63



Ejemplo 27: Síntesis de los trisacáridos E-D-C-67 a E-D-C-70, condiciones: a) SOP 33; b) SOP 24; c) SOP 33; d) 1, SOP 36; 2, SOP 37.

Ejemplo 28: Síntesis de los trisacáridos E-D-C-70 y E-D-C-71



Ejemplo 28: Síntesis de los trisacáridos **E-D-C-70** y **E-D-C-71**, condiciones: a) SOP 33, (55 % para **E-D-C-71**, mezcla α/β).

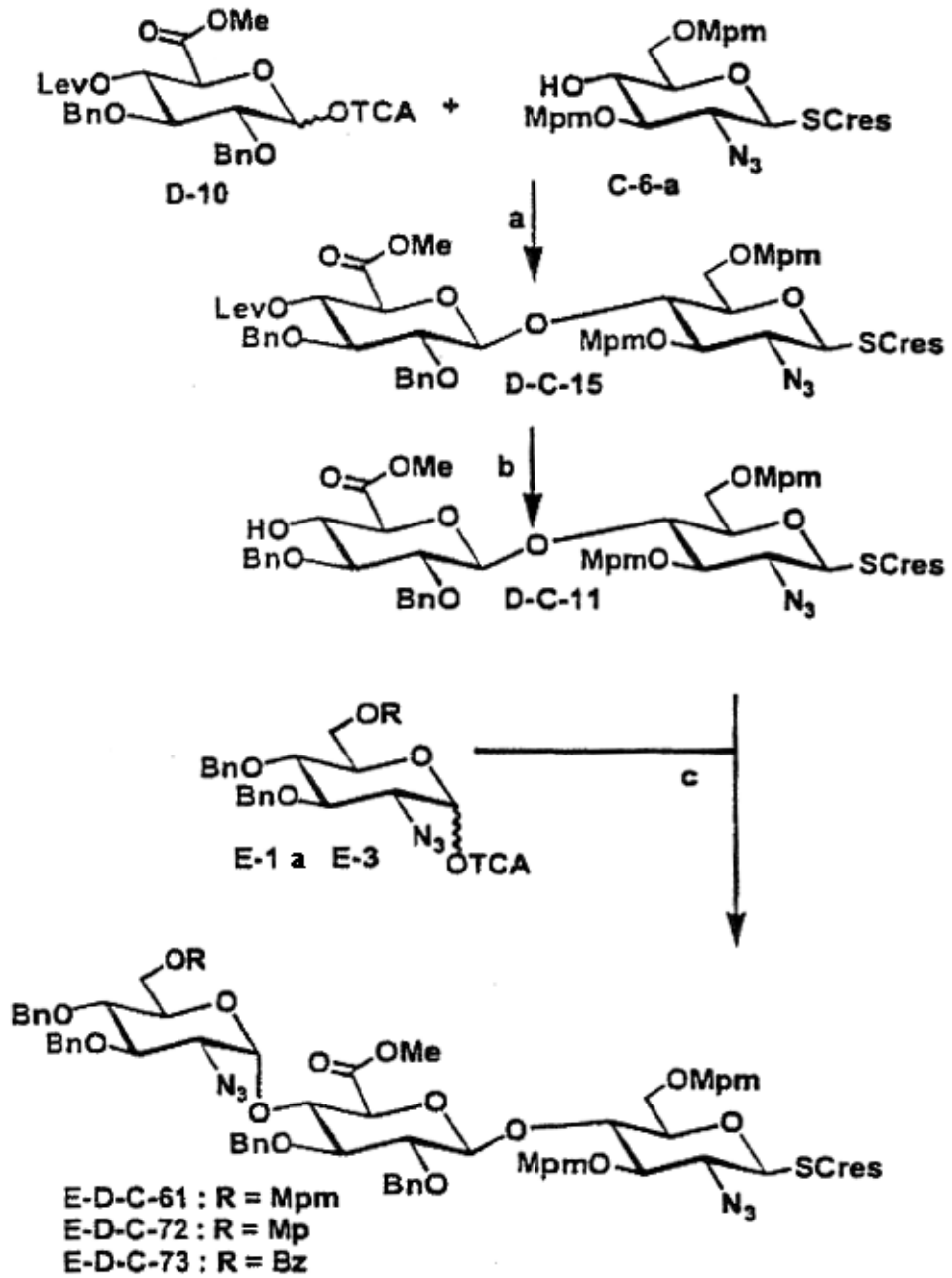
Compuesto **E-D-C-71**:

5 Se formó **E-D-C-71** de acuerdo con SOP 33 con diclorometano como disolvente a 40 °C y TBDMSOTf como el promotor con un rendimiento del 55 % (en forma de una mezcla α/β).

10 ^1H RMN seleccionado (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (m, 2H, Arilo). 7.61 (m, 2H, Arilo). 7.55 (m, 2H, Arilo). 7.50-7.02 (m, 29H, Arilo). 6.65 (m, 4H, Md). 5.38 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.9 Hz, H-1"α). 5.22 (s a, 1H, NH). 4.67 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz, H-1β, no asignado), 4.50 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7,8 Hz, H-1β, no asignado), 3,92 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 9,8 Hz, H-5'), 3,698 (s, 3H, OCH_3), 3,693 (s, 3H, OCH_3), 1,03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

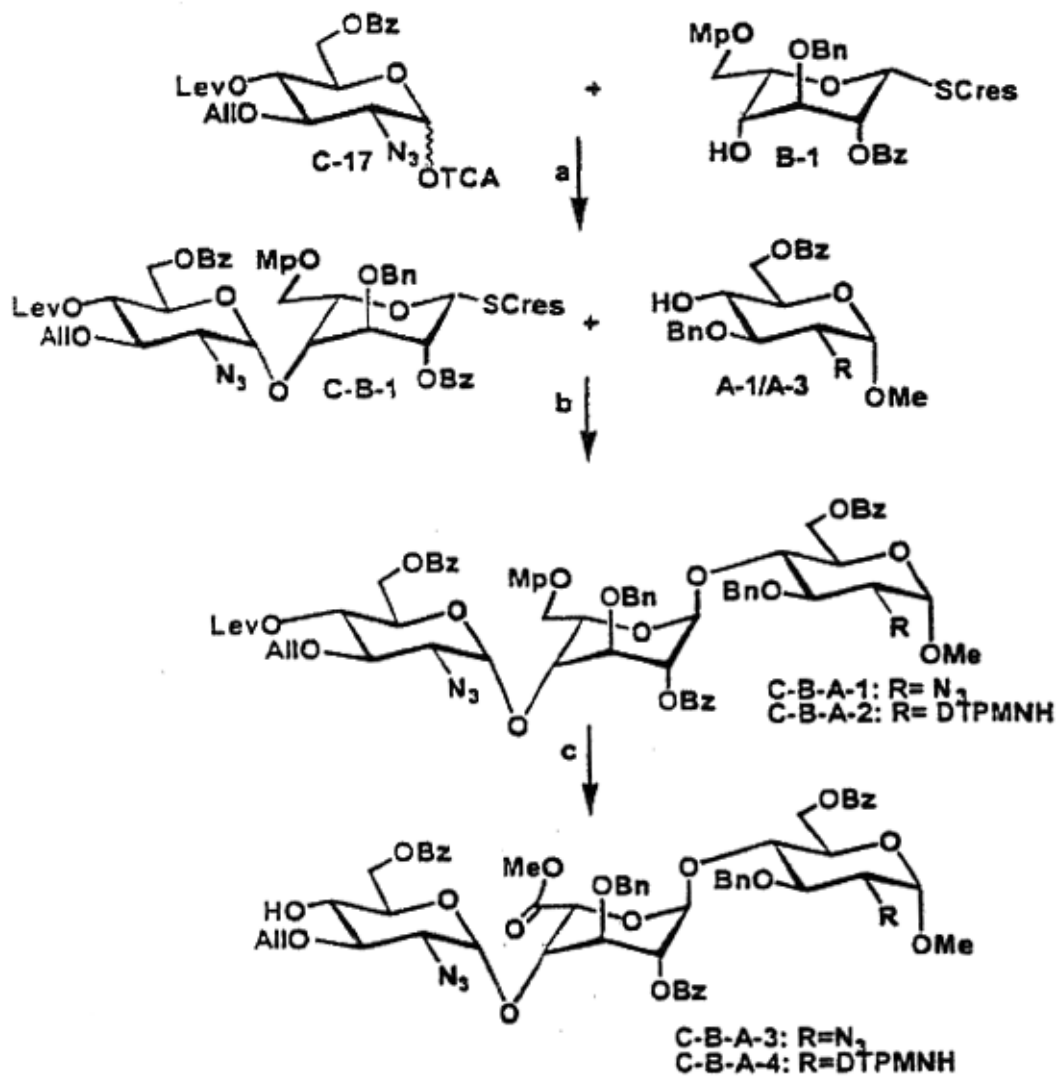
$M_{\text{observado}} = 1408,52$ ($\text{M} + \text{H}_2\text{O}$)⁺, $M_{\text{calc}} = 1390,54$ (M)⁺.

Ejemplo 29: Síntesis de los trisacáridos **E-D-C-61**, **E-D-C-72** y **E-D-C-73**



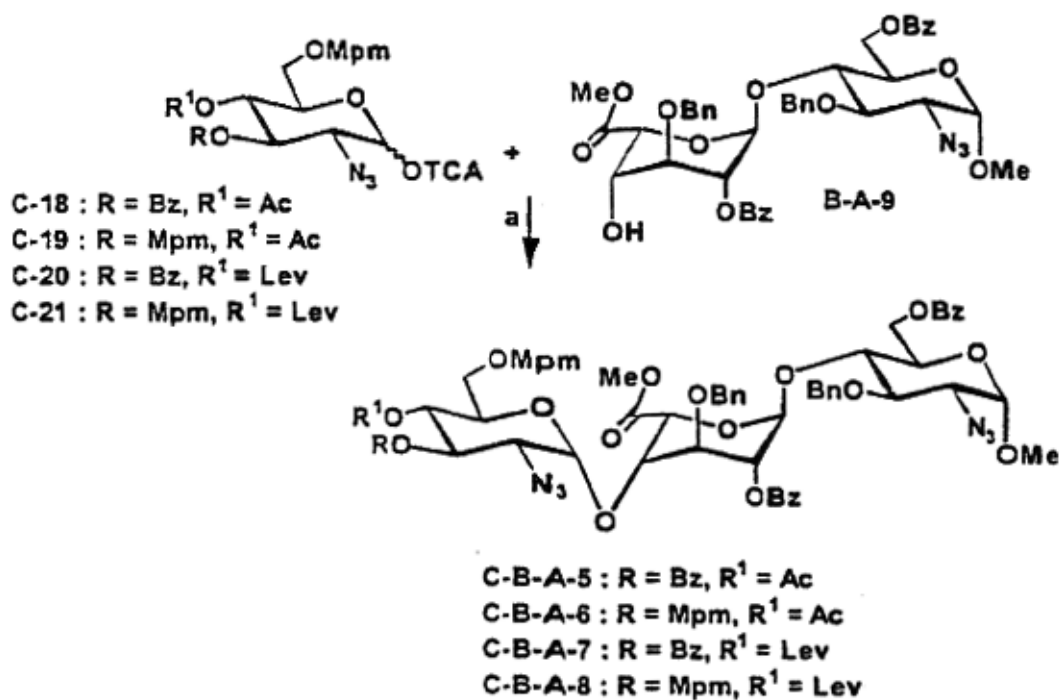
Ejemplo 29: Síntesis de los trisacáridos **E-D-C-72** a **E-D-C-73** y **E-D-C-61**, condiciones: a) SOP 33; b) SOP 24; c) SOP 33.

Ejemplo 30: Síntesis de los trisacáridos **C-B-A-1** a **C-B-A-4**



Ejemplo 30: Síntesis de los trisacáridos C-B-A-1 a C-B-A-4, condiciones: a) SOP 33; b) SOP 32a; c) 1, SOP 27; 2, SOP 20; 3, SOP 16; 4, SOP 24.

Ejemplo 31: Síntesis de los trisacáridos C-B-A-5 a C-B-A-8



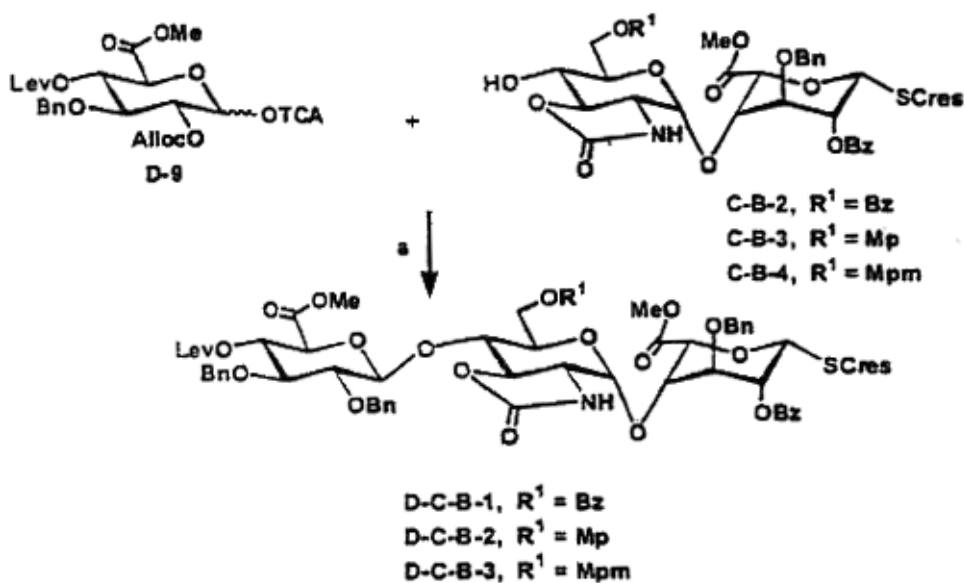
Ejemplo 31: Síntesis de los trisacáridos **C-B-A-5** y **C-B-A-8**, condiciones: a) SOP 33, (50 % para **C-B-A-5**, mezcla α/β).

Compuesto **C-B-A-5**:

5 Se formó **C-B-A-5** de acuerdo con SOP 33 con éter como disolvente a -20 °C y TBDMSOTf como el promotor con un rendimiento del 50 % (como una mezcla α/β).

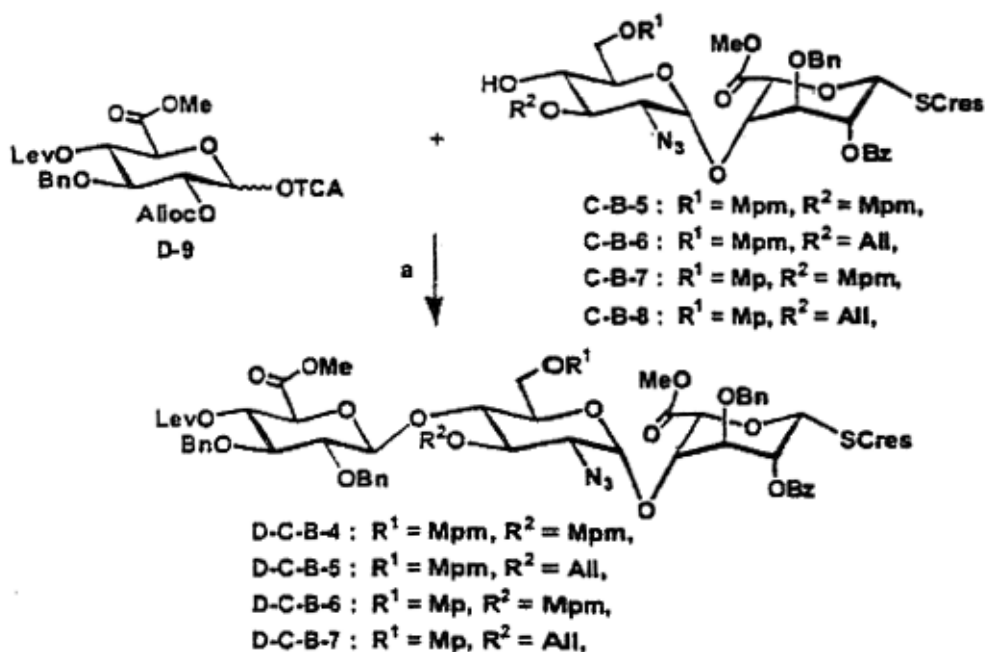
$M_{\text{observado}} = 1269,65 (M+H+H_2O)^+$, $M_{\text{calc}} = 1250,43 (M^+)$

Ejemplo 32: Síntesis de los trisacáridos de D-C-B **D-C-B-1** a **D-C-B-3**



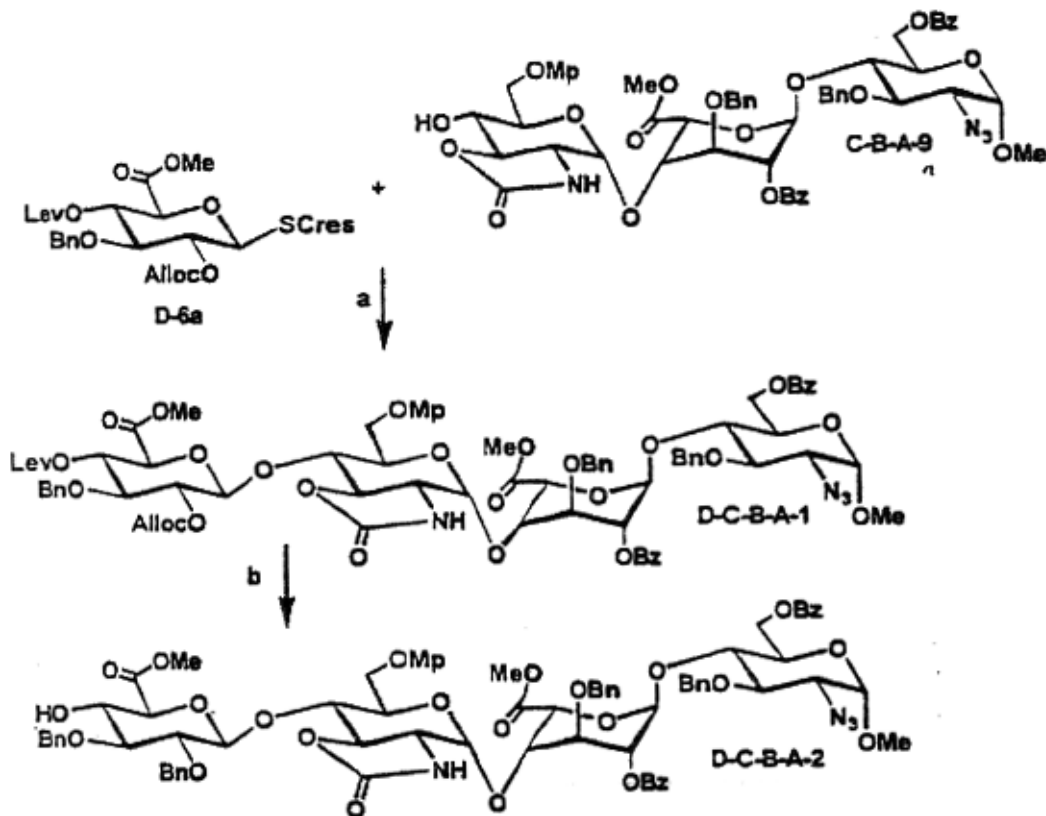
Ejemplo 32: Síntesis de los trisacáridos de D-C-B **D-C-B-1** a **D-C-B-3**, condiciones: a) 1, SOP 33; 2, SOP 36; 3, SOP 37.

Ejemplo 33: Síntesis de los trisacáridos de D-C-B D-C-B-4 a D-C-B-7



Ejemplo 33: Síntesis de los trisacáridos de D-C-B D-C-B-4 a D-C-B-7, condiciones: a) 1, SOP 33; 2, SOP 36; 3, SOP 37.

Ejemplo 34: Síntesis de los tetrasacáridos D-C-B-A-1 a D-C-B-A-2

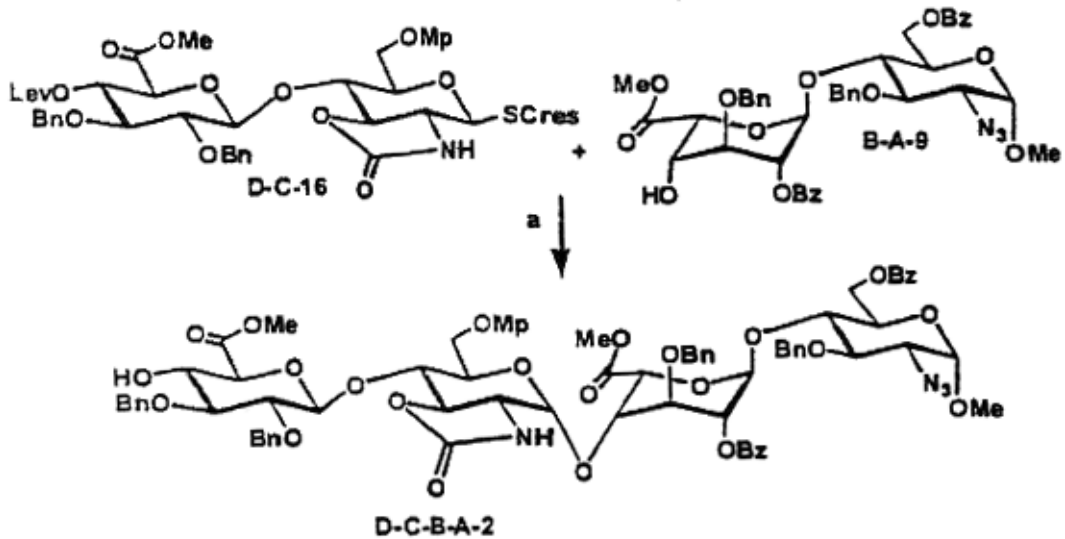


5

Ejemplo 34: Síntesis de los tetrasacáridos D-C-B-A-1 y D-C-B-A-2, condiciones: a) SOP 32a; b) 1, SOP 36; 2, SOP 37;

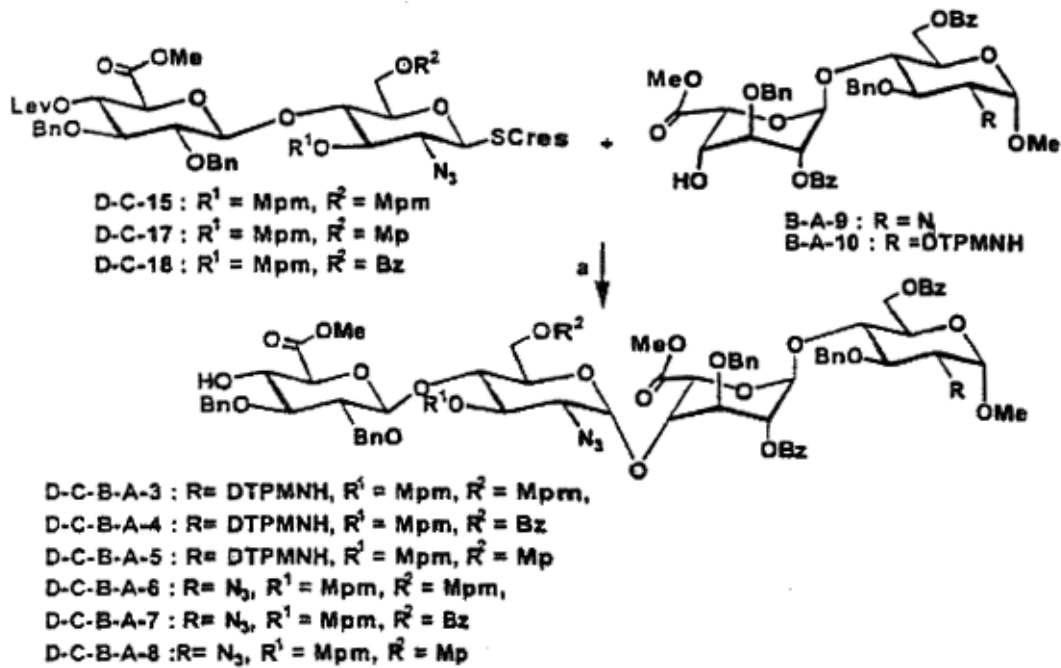
3, SOP 24.

Ejemplo 35: Síntesis alternativa del tetrasacárido D-C-B-A-2



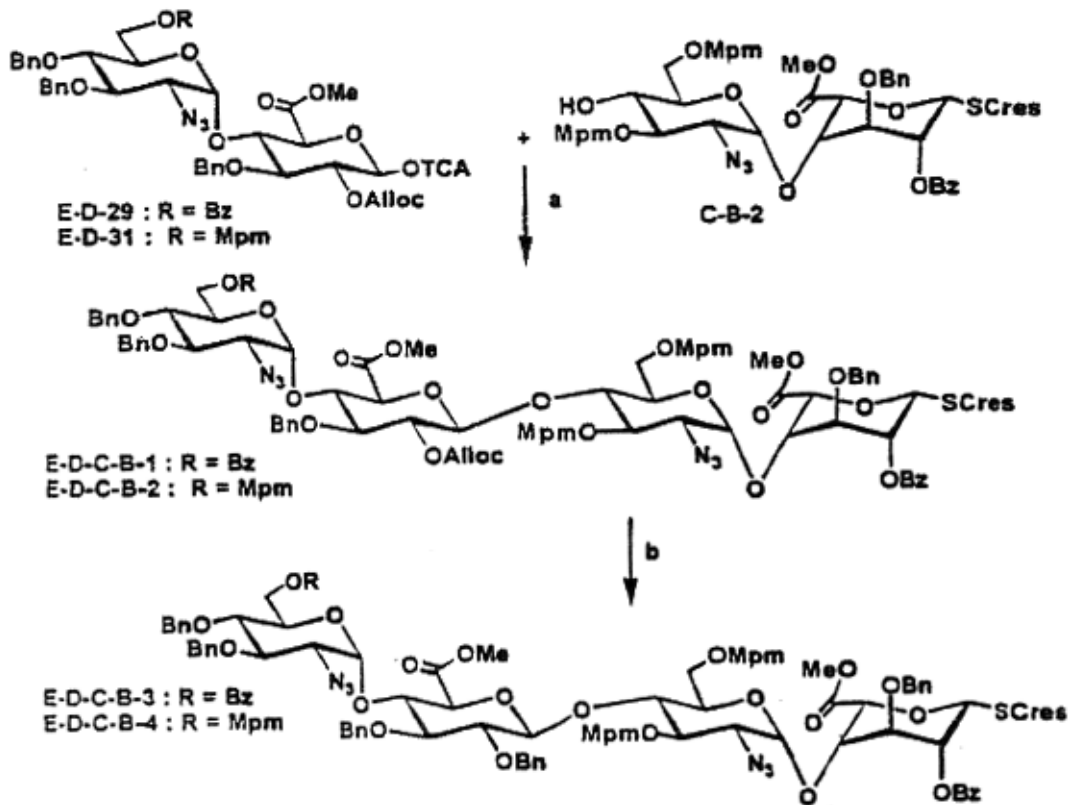
Ejemplo 35: Síntesis alternativa del tetrasacárido D-C-B-A-2, condiciones: a) 1, SOP 34; 2, SOP 24.

5 Ejemplo 36: Síntesis de los tetrasacáridos D-C-B-A-3 a D-C-B-A-8



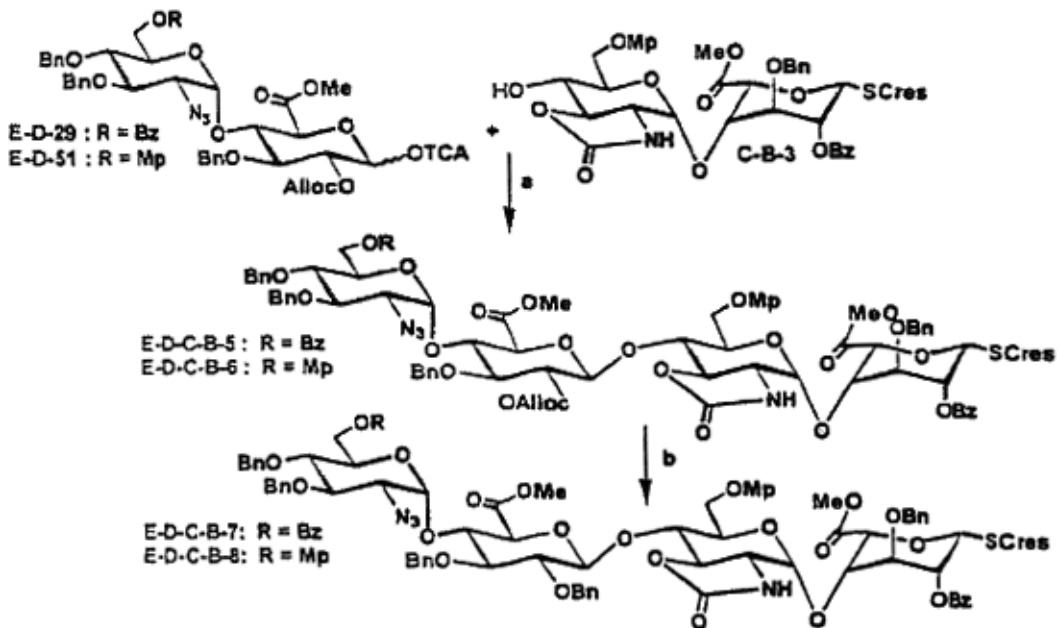
Ejemplo 36: Síntesis de los tetrasacáridos D-C-B-A-3 a D-C-B-A-8, condiciones: a) 1 SOP 32b; 2, SOP 24.

Ejemplo 37: Síntesis de los tetrasacáridos E-D-C-B-1 a E-D-C-B-4



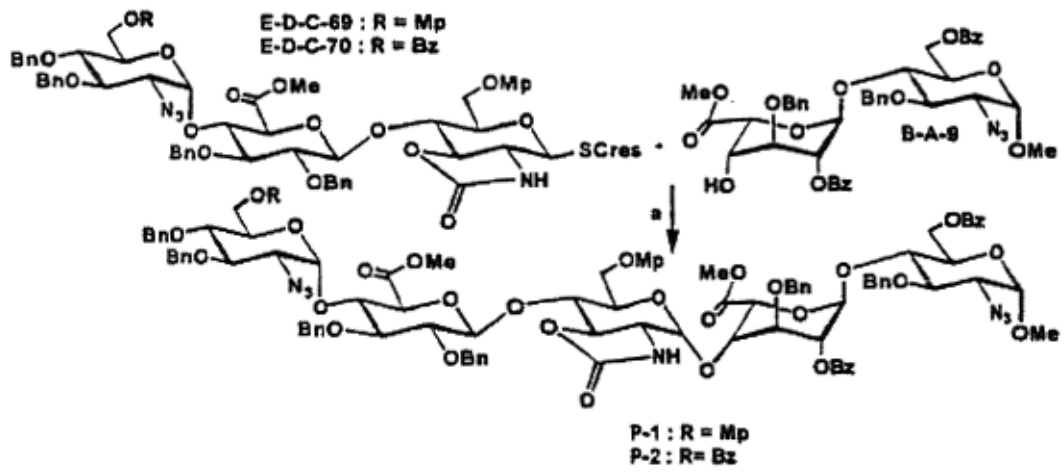
Ejemplo 37: Síntesis de los tetrasacáridos E-D-C-B-1 a E-D-C-B-4, condiciones: a) SOP 33; b) 1, SOP 36; 2, SOP 37.

Ejemplo 38: Síntesis de los sintones E-D-C-B-5 a E-D-C-B-8



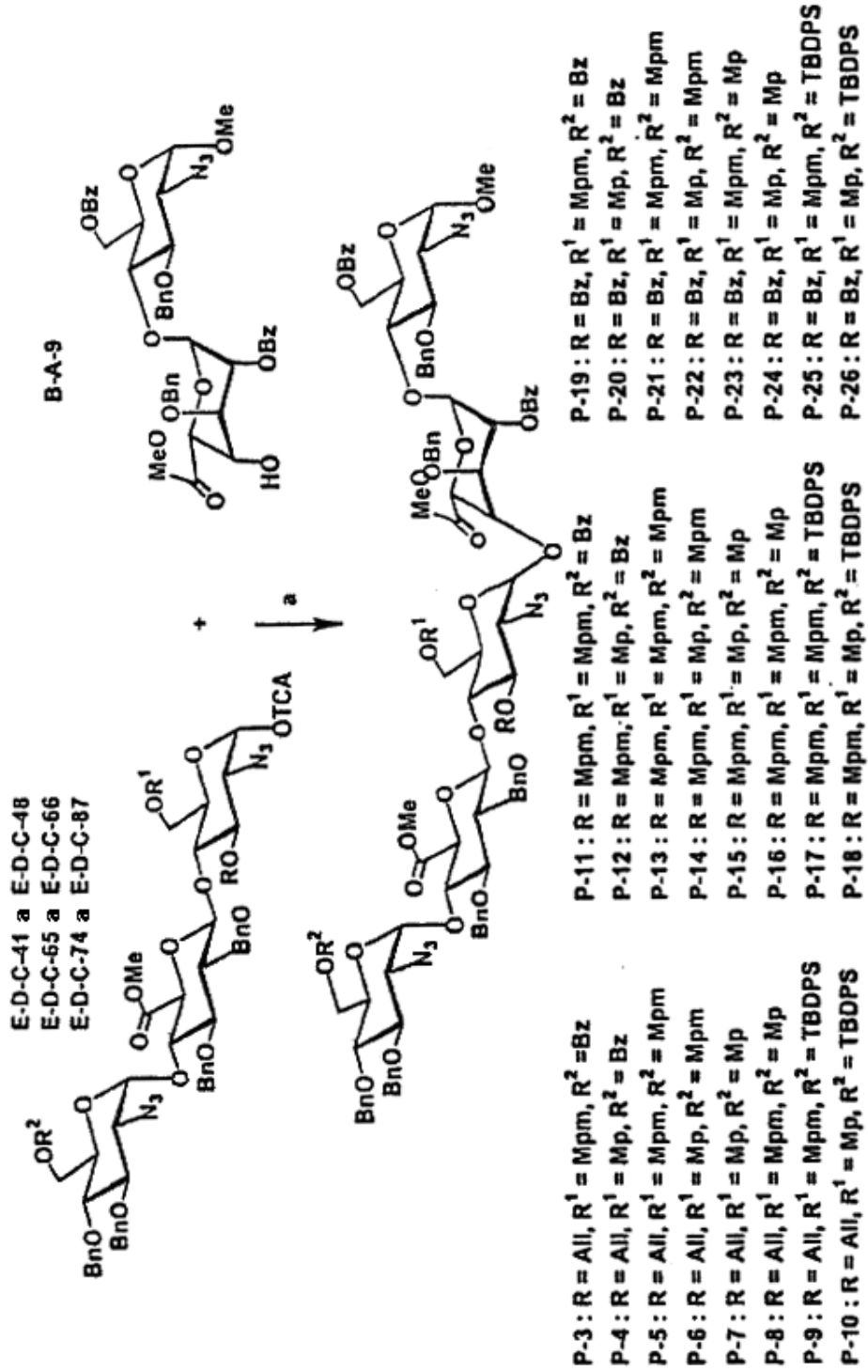
5 Ejemplo 38: Síntesis de los tetrasacáridos E-D-C-B-5 a E-D-C-B-8, condiciones: a) SOP 33; b) 1, SOP 36; 2, SOP 37.

Ejemplo 39: Síntesis de los pentasacáridos de E-D-C-B-A P-1 y P-2



Ejemplo 39: Síntesis de los pentasacáridos de E-D-C-B-A P-1 y P-2, condiciones: a) SOP 34.

Ejemplo 40: Síntesis de los pentasacáridos de E-D-C-B-A P-3 a P-26



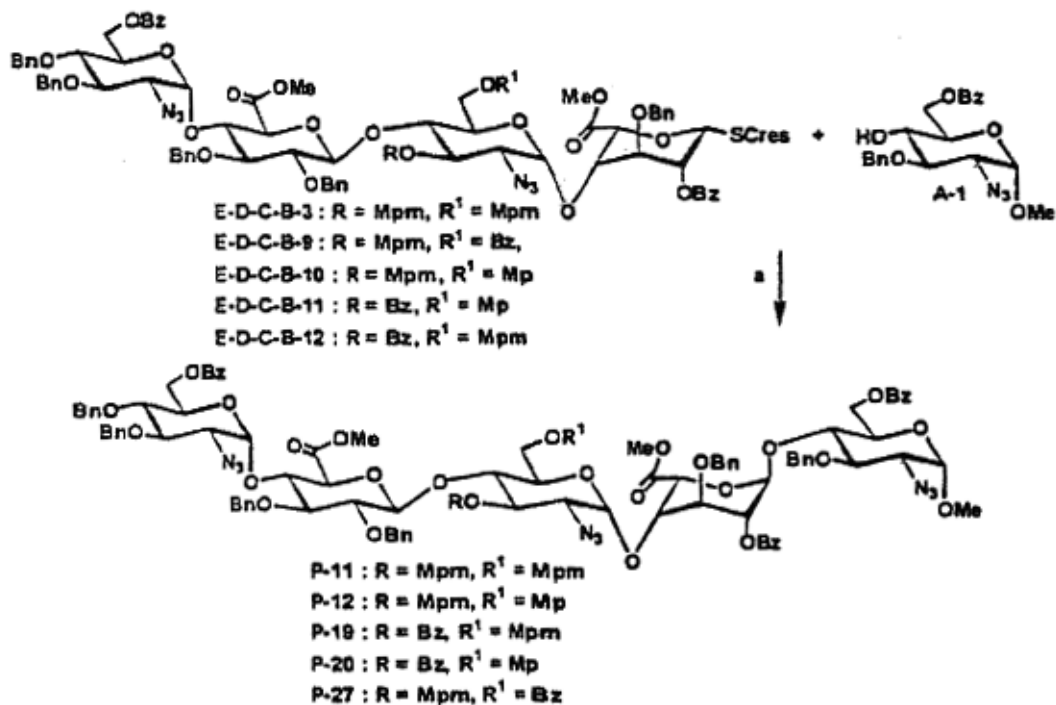
Ejemplo 40: Síntesis de los pentasacáridos de E-D-C-B-A **P-3** a **P-26**, condiciones: a) SOP 33 (75 % para **P-19** en forma de una mezcla α/β).

Compuesto **P-19**:

5 Se formó **P-19** de acuerdo con SOP 33 con diclorometano como disolvente a -20 °C y TMSOTf como el promotor;

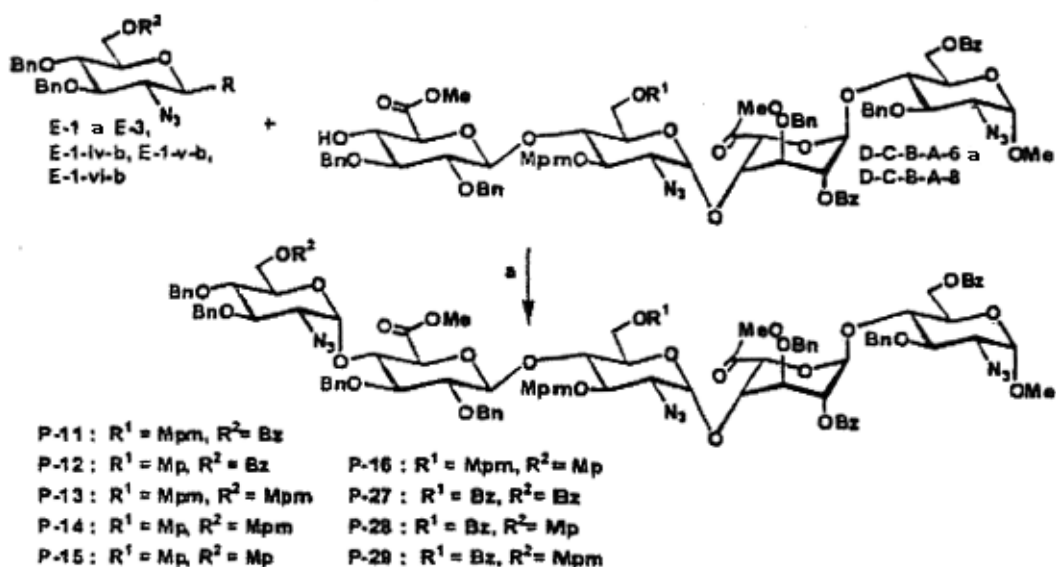
$M_{\text{observado}} = 2068,76 (M+H+H_2O)^+$, $M_{\text{calc}} = 2049,74 (M^+)$.

Ejemplo 41: Síntesis alternativa de los pentasacáridos de E-D-C-B-A **P-11**, **P-12**, **P-19**, **P-20** y **P-27**



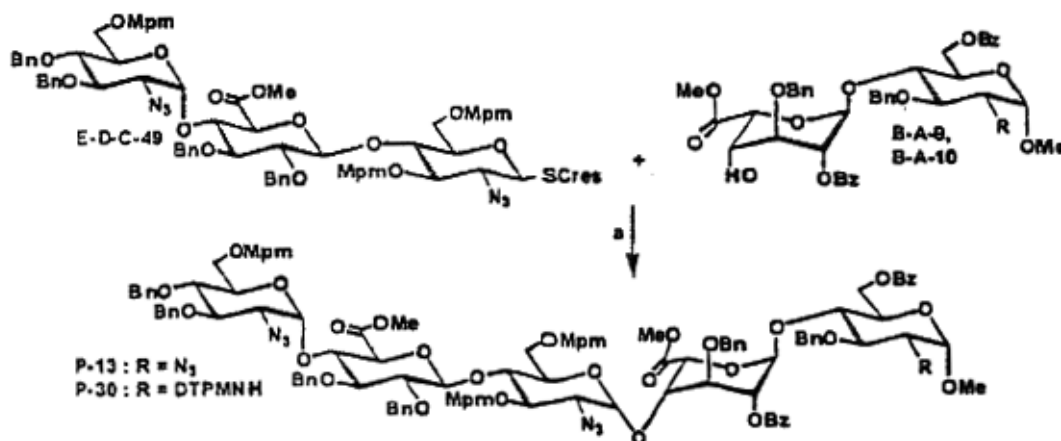
10 Ejemplo 41: Síntesis alternativa de los pentasacáridos de E-D-C-B-A **P-11**, **P-12**, **P-19**, **P-20** y **P-27**, condiciones: a) SOP 32a.

Ejemplo 42: Síntesis alternativa de algunos pentasacáridos de E-D-C-B-A



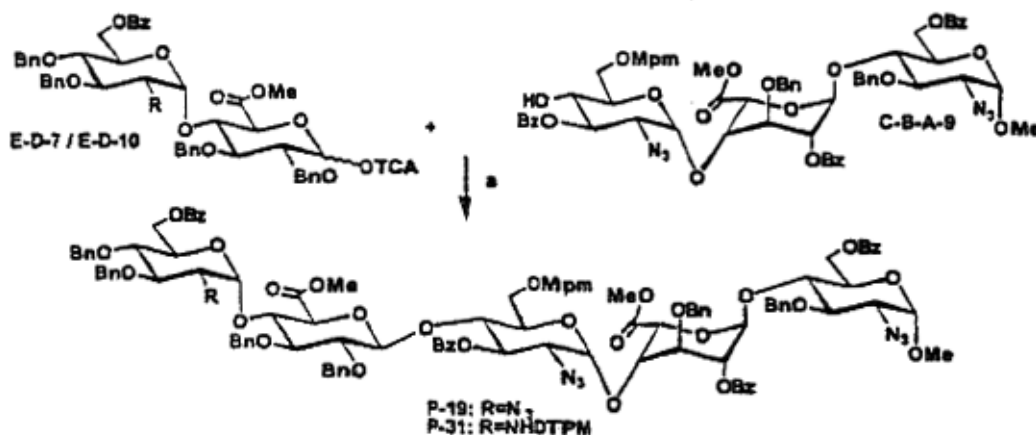
Ejemplo 42: Síntesis alternativa de algunos pentasacáridos de E-D-C-B-A, condiciones: a) SOP 32a (para R = SCres) o SOP 33 (para R = OTCA).

Ejemplo 43: Síntesis de los pentasacáridos P-13 y P-30



5 Ejemplo 43: Formación de los pentasacáridos P-13 y P-30, condiciones: a) SOP 32a.

Ejemplo 44: Formación de los pentasacáridos P-19 y P-31



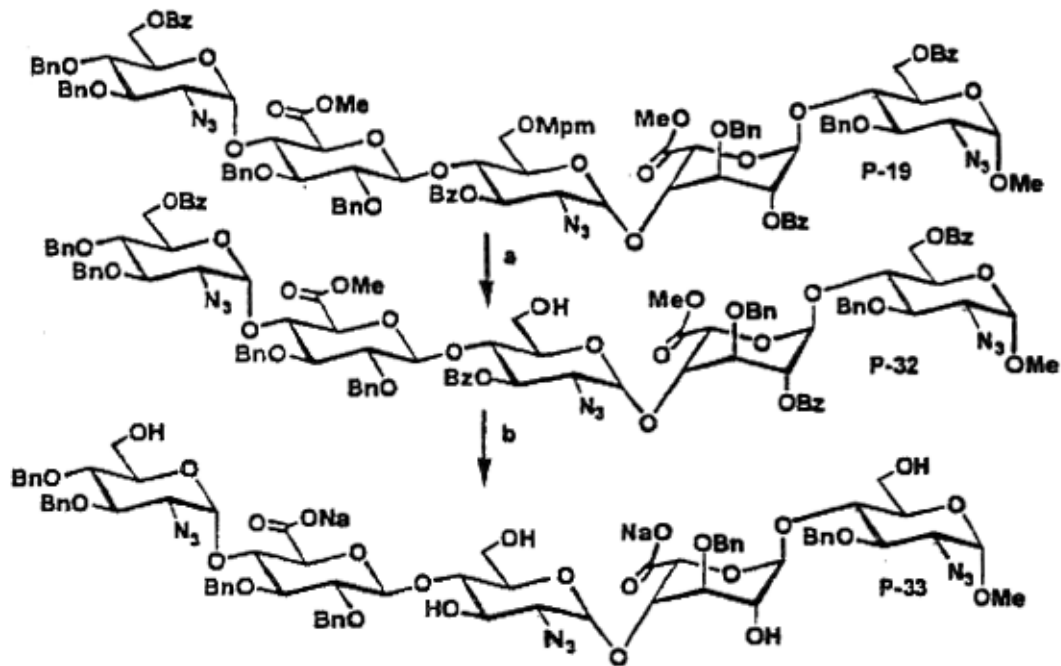
Ejemplo 44: Formación de los pentasacáridos P-19 y P-31

condiciones: a) SOP 33

10 Ejemplo de Preparación de P19:

15 Una mezcla de tricloroacetimidato de O-(2-azido-6-O-benzoil-3,4-di-O-bencil-2-desoxi- α -D-alucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-di-O-bencil- β -D-alucopiranosiluronato de metilo)-(1 \rightarrow 4)-2-azido-3-O-benzoil-2-desoxi-6-O-*o*-metoxibencil- α -D-alucopiranosilo (30.0 mg, 21.2 μ mol) y (2-O-benzoil-3-O-bencil- α -L-idupiranosiluronato de metilo)-(1 \rightarrow 4)-2-azido-3-O-bencil-6-O-benzoil-2-desoxi- α -D-alucopiranosido de metilo (15.4 mg, 19.3 μ mol) y 100 mg de 4 tamices moleculares en 1,5 ml de diclorometano seco se trataron con TBDMSOTf (0,97 μ l, 4,24 μ mol) a -20 $^{\circ}$ C durante 20 horas. La reacción se interrumpió, se filtró y se concentró. La purificación adicional del compuesto del título se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice Rendimiento: 15,83 mg (40 %), F_r = 0,30 (tolueno/acetato de etilo = 9/1).

Ejemplo 45: Desprotección parcial del pentasacárido P-19



Ejemplo 45: Desprotección parcial del pentasacárido **P-19**, condiciones: a) SOP 28, 84 %; b) SOP 39, 86 %.

Compuesto **P-33**:

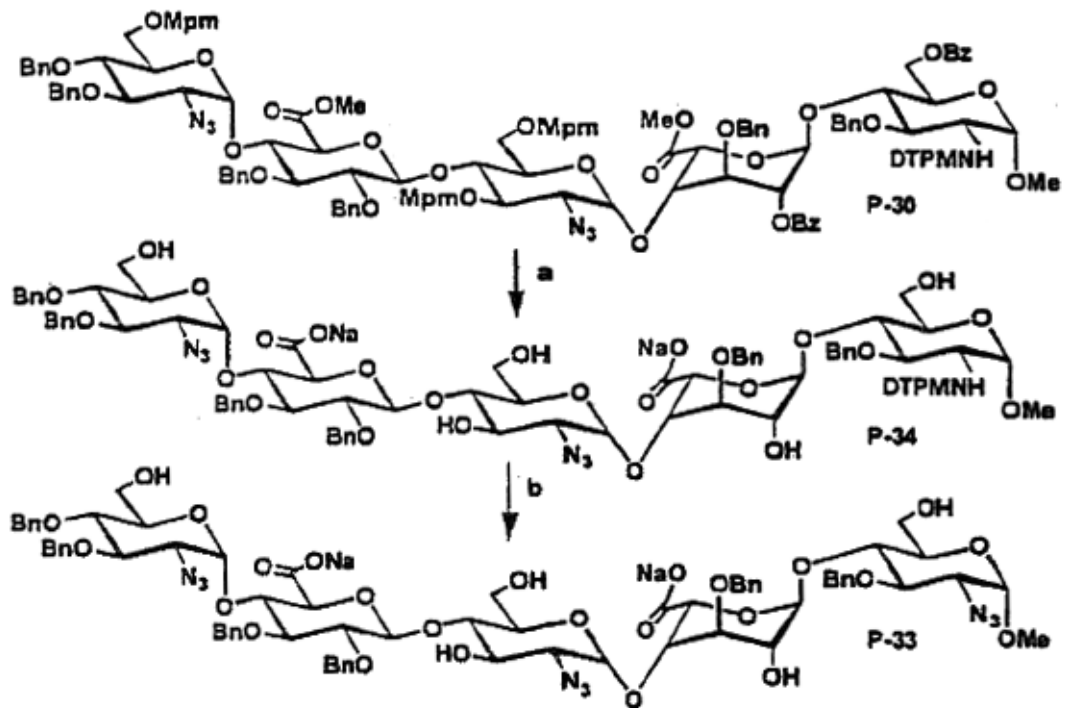
$M_{\text{observado}} = 1503,5 (M-N_2+2H)^+$, $M_{\text{calc}} = 1529,51 (M^+)$.

5

Para facilitar la graduación estructural, una pequeña parte de P-33 se transformó en el derivado uronurato de bis metilo y se caracterizó a través de espectroscopia RMN. Las regiones características espectrales de 1H RMN se muestran en la figura 5.

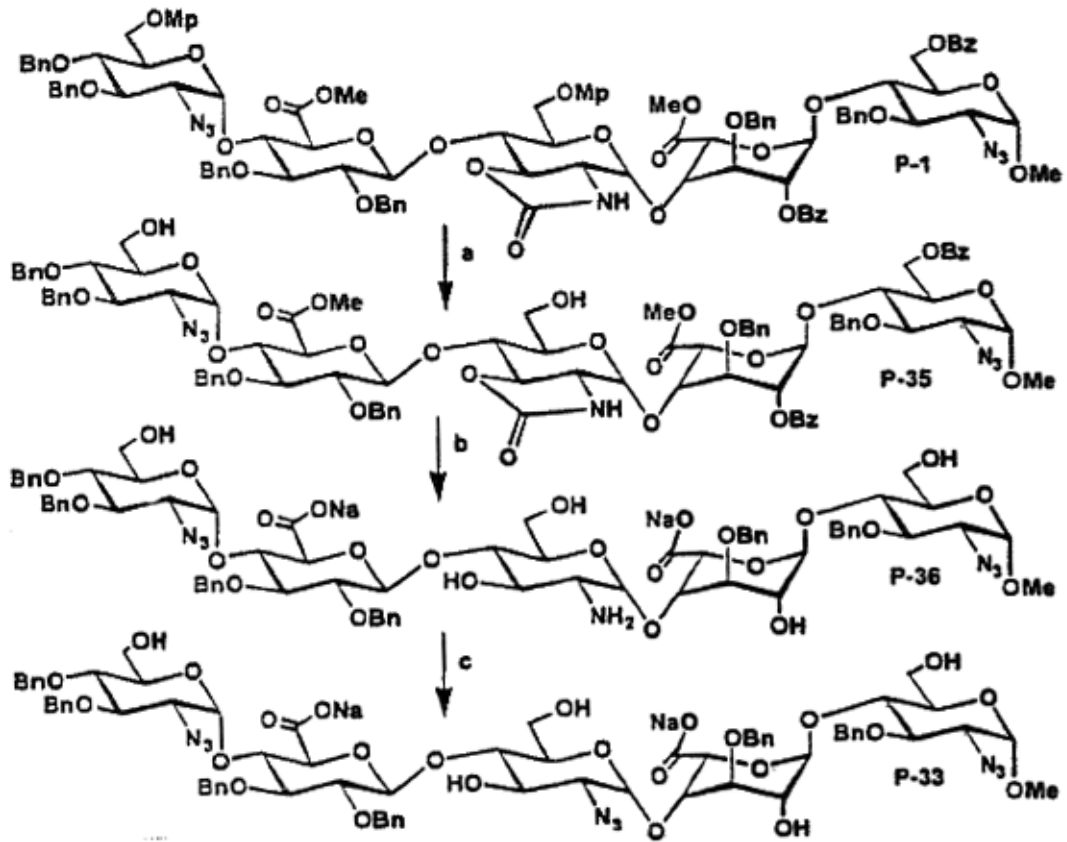
$M_{\text{observado}} = 1514,62 (M+H)^+$, $M_{\text{calc}} = 1513,58 (M^+)$.

Ejemplo 46: Desprotección parcial del pentasacárido **P-30**, que contiene un grupo DTPM como protección amino



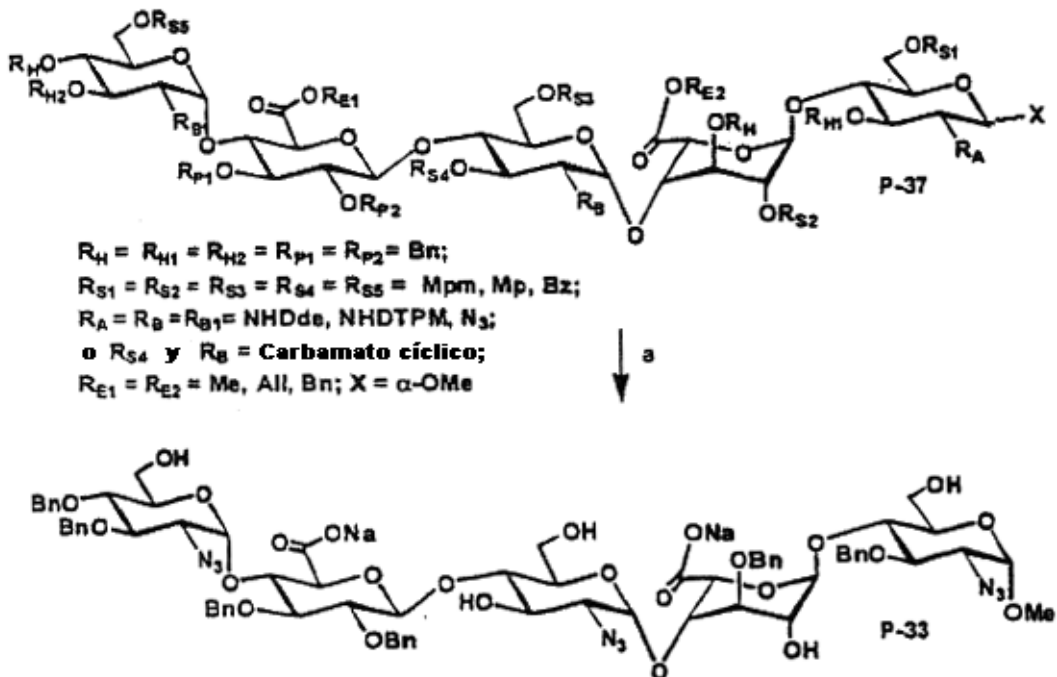
Ejemplo 46: Desprotección parcial del pentasacárido **P-30**, que contiene un grupo DTPM como protección amino, condiciones: a) 1, SOP 28; 2, SOP 39; b) 1, SOP 11 con MeNH₂ como la amina primaria y MeOH como disolvente; 2, SOP 12.

5 Ejemplo 47: Desprotección parcial del pentasacárido **P-1**, que contiene un carbamato cíclico como protección amino



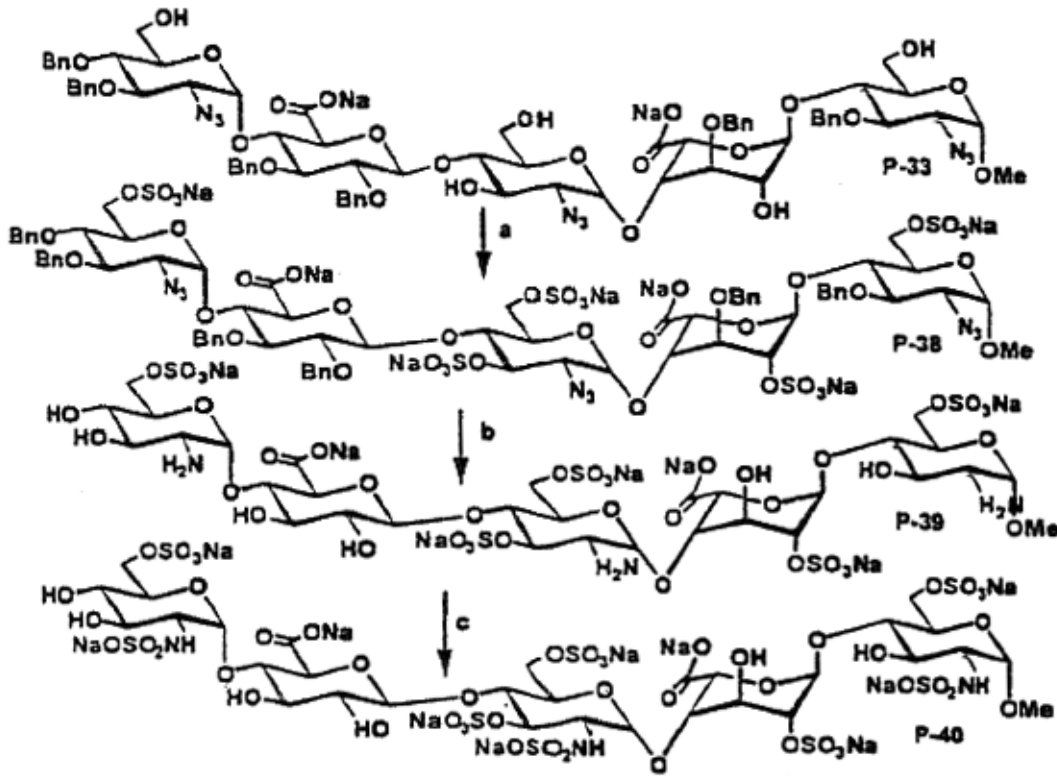
Ejemplo 47: Desprotección parcial del pentasacárido P-1, que contiene un carbamato cíclico como protección amino, condiciones: a) SOP 27; b) SOP 39; c) SOP 12

Ejemplo 48: Protocolo de desprotección para los pentasacáridos P-37 de la reivindicación 4



Ejemplo 48: Protocolo de desprotección para los pentasacáridos **P-37** de la reivindicación 4, condiciones: a) 1, SOP 27 y 28; 2, SOP 39; 3, SOP 11 con MeNH₂ como la amina primaria y MeOH como disolvente; 4, SOP 12.

Ejemplo 49: Transformación del pentasacárido **P-33** en el pentasacárido O- y N-sulfatado **P-35**

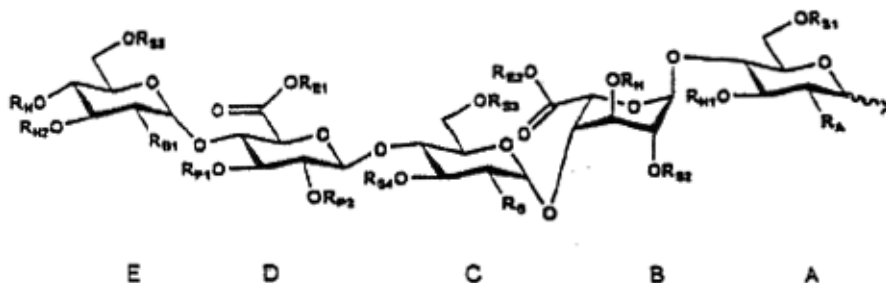


5 Ejemplo 49: Transformación del pentasacárido **P-33** en el pentasacárido O- y N-sulfatado **P-40**, condiciones: a) SO₃xNMe₃, DMF, 50 °C; b) H₂ (70 psi (482,63 kPa)), Pd/C, H₂O; c) SO₃xPiridina, H₂O, pH = 9,5. La transformación de **P-33** en **P-40** se ha realizado de acuerdo con la bibliografía: Petitou y col., Carbohidr. Res. 1987, 167, 67-75.

La ¹H RMN (400 MHz, D₂O) de **P-40** se muestra en la figura 6.

REIVINDICACIONES

1. Un sintón de pentasacárido para la preparación de heparinoides sintéticos, siendo dicho sintón de Fórmula General I,



5 Fórmula General I (Bloque E-D-C-B-A)

en la que la configuración de las unidades de monosacáridos y la estereoquímica de las uniones internas se define como D-gluco-alfa-1,4-D-glucurono-beta-1,4-D-Gluco-alfa-1,4-L-idurono-beta-1,4-D-gluco, y los sustituyentes se definen como;

10 X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquenoiloxi, alcoxi, ariloxi, benciloxi, benciloxi sustituido; tioalquilo, tioarilo, halógeno, imidoilo, grupos salientes del tipo fosfato y éster de fosfato relacionado, un ^tbutildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; un lipoaminoácido u otro grupo adecuado de este tipo para su conjugación en sistemas de administración o soportes sólidos; y la estereoquímica puede ser alfa o beta;

R_H se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo;

15 R_{H1} se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo, o R_{H1} y R_A pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

R_{H2} se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo, o R_{H2} y R_{B1} independientemente pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

R_A es azido o R_A y R_{H1} se combinan para formar un carbamato cíclico;

R_{S1} es benzoílo;

20 R_{S2} es benzoílo;

R_{S3} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo o alquilarilacilo, y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un ^tbutildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo;

25 R_{S4} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo o alquilarilacilo, y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un ^tbutildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo,

o R_{S4} y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

30 R_{S5} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo, y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un ^tbutildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo,

o R_{S5} y R_H pueden combinarse para formar un acetal cíclico o un resto cetal;

R_{E1} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, alquilo C₂-C₅; alquilo sustituido, alquenoilo C₃-C₅; o, grupos bencilo y bencilo sustituido;

35 R_{E2} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, alquilo C₂-C₅; alquilo sustituido, alquenoilo C₃-C₅; o, grupos bencilo y bencilo sustituido;

R_B se selecciona entre el grupo que consiste en una función azido, una amina; un grupo NH-Dde o NH-DTPM, o R_{S4} y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

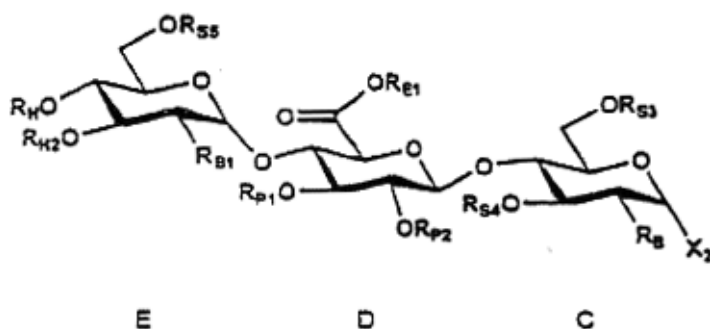
R_{B1} se selecciona entre el grupo que consiste en una función azido, una amina; un grupo NH-Dde o NH-DTPM, o R_{H2} y R_{B1} pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

40 R_{P1} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo, bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo, o grupos protectores alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato;

R_{P2} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo, bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo y

alquilarilacilo, o grupos protectores alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato, grupos protectores sililo, grupos protectores carbamato, alquenilo C₃-C₅.

2. El sintón de pentasacárido de la reivindicación 1, en el que X₁ es alcoxi C₁ a C₅.
3. El sintón de pentasacárido de la reivindicación 1, en el que R_{P1}, R_H y R_{H1} es bencilo.
- 5 4. El sintón de pentasacárido de la reivindicación 1, en el que R_{P1} y R_{P2} es bencilo o bencilo sustituido.
5. El sintón de pentasacárido de la reivindicación 1, en el que R_{E2} es metilo.
6. El sintón de pentasacárido de la reivindicación 1, en el que R_B es azido o R_B y R_{S4} se combinan para formar un carbamato cíclico.
- 10 7. El sintón de pentasacárido de la reivindicación 1, en el que R_{P2} se selecciona entre bencilo, cloroacetilo, acetilo, benzoílo, benzoílo sustituido, pivaloílo, levulinilo o aliloxicarbonilo.
8. El sintón de pentasacárido de la reivindicación 1, en el que X₁ es alcoxi C₁-C₅, R_{S1} y R_{S2} es benzoílo, R_{S3} y R_{S4} se seleccionan independientemente entre 4-metoxibencilo, 4-metoxifenilo, 4-clorobenzoílo, terc-butildifenilsililo o alilo, R_{S5} se selecciona entre benzoílo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenilo, 4-clorobenzoílo, terc-butildifenilsililo o alilo,
- 15 R_{E2} es metilo, R_{P1}, R_H, R_{H1} y R_{H2} es bencilo, y R_{P2} se selecciona entre bencilo, cloroacetilo, acetilo, benzoílo, benzoílo sustituido, pivaloílo, levulinilo o aliloxicarbonilo.
9. Un procedimiento de síntesis del pentasacárido de la reivindicación 1, que comprende las etapas de formar un trisacárido EDC de fórmula II,



Fórmula II

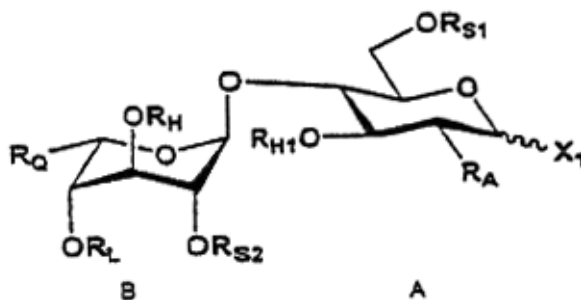
- 20 en la que:
 - X₂ se selecciona entre tioalquilo, tioarilo, halógeno, tricloroacetimidoílo, grupos salientes del tipo fosfato y éster de fosfato relacionado, n-pentenilo y la estereoquímica puede ser alfa o beta;
 - R_H se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo;
 - 25 R_{H2} se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo, o R_{H2} y R_{B1} independientemente pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;
 - R_{S3} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo o alquilarilacilo, y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un ^tbutildifenilsililo u otro grupo protector sililo sustituido de este tipo, alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo;
 - 30 R_{S4} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo o alquilarilacilo, y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un ^tbutildifenilsililo u otro grupo protector sililo sustituido de este tipo, alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo, o R_{S4} y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;
 - 35 R_{S5} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo, y grupos protectores alquilacilo, arilacilo o alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato; un ^tbutildifenilsililo u otros grupos protectores sililo sustituido de este tipo, alilo, metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo, grupos protectores carbamato, tritilo, o R_{S5} y R_H pueden combinarse para formar un acetal cíclico o un resto cetal;
 - R_{E1} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, alquilo C₂-C₅; alquilo sustituido, alquenilo C₃-C₅; o, grupos bencilo y bencilo sustituido;
 - 40 R_B se selecciona entre el grupo que consiste en una función azido, una amina; un grupo NH-Dde o NH-DTPM, o R_{S4} y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;
 - R_{B1} se selecciona entre el grupo que consiste en una función azido, una amina; un grupo NH-Dde o NH-DTPM, o R_{H2} y

R_{B1} pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

R_{P1} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo, bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo, o grupos protectores alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato;

- 5 R_{P2} se selecciona entre el grupo que consiste en 4-metoxifenilo; grupos bencilo, bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo, o grupos protectores alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos; grupos protectores de carbonato, grupos protectores sililo, grupos protectores carbamato, alquenilo C_3-C_5 ;

y formar un disacárido BA de fórmula III



Fórmula III

- 10 en la que:

X_1 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi, alqueniloxi, ariloxi, benciloxi, benciloxi sustituido; tioalquilo, tioarilo, un ¹butildifenilsililoxi u otro grupo protector sililoxi sustituido de este tipo; un lipoaminoácido u otro grupo adecuado de este tipo para su conjugación en sistemas de administración o soportes sólidos; y la estereoquímica puede ser alfa o beta;

- 15 R_{H1} se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, alilo, aliloxicarbonilo, o R_{H1} y R_A pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

R_A es azido o R_A y R_{E1} se combinan para formar un carbamato cíclico;

R_{S1} es benzoílo;

R_{S2} es benzoílo;

- 20 R_Q es a) $-(C=O)-OR_{E2}$, en la que R_{E2} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, alquilo C_2-C_5 ; alquilo sustituido, alquenilo C_3-C_5 ; o, grupos bencilo y bencilo sustituido;

o b) $-(CH_2)-OR_M$, en la que R_M se selecciona entre p-metoxifenilo, p-metoxibencilo, un grupo tritilo, alilo, levulinóilo;

R_L es H;

y unir el trisacárido al disacárido para formar el pentasacárido.

- 25 10. Un procedimiento de la reivindicación 9, en el que:

X_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, tiometilo, tioetilo, tiocresilo, tricloroacetimidóilo, un ¹butildifenilsililoxi, un lipoaminoácido adecuado para su conjugación en sistemas de administración o soportes sólidos; y la estereoquímica puede ser alfa o beta;

- 30 R_H , R_{H1} y R_{H2} se seleccionan independientemente entre un grupo protector bencilo o bencilo sustituido, o R_{H1} y R_A o R_{H2} y R_{B1} independientemente pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

R_{S3} y R_{S4} se seleccionan independientemente entre: 4-metoxifenilo; 4-metoxibencilo; o R_{S4} y R_B pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

R_{S5} se selecciona entre: 4-metoxifenilo o 4-metoxibencilo o benzoílo;

R_{E1} y R_{E2} se seleccionan independientemente entre metilo, alilo o grupos bencilo y bencilo sustituido;

- 35 R_B y R_{B1} se seleccionan independientemente entre una función azido; un grupo NH-Dde o NH-DTPM; adicionalmente R_{S4} y R_B o R_{H2} y R_{B1} independientemente pueden combinarse para formar un carbamato cíclico;

R_{P1} es bencilo;

R_{P2} se selecciona entre el grupo que consiste en bencilo; benzoílo, aliloxicarbonilo;

X_2 se selecciona entre tiometilo, tiocresilo o tricloroacetimidóilo, y la estereoquímica puede ser alfa o beta;

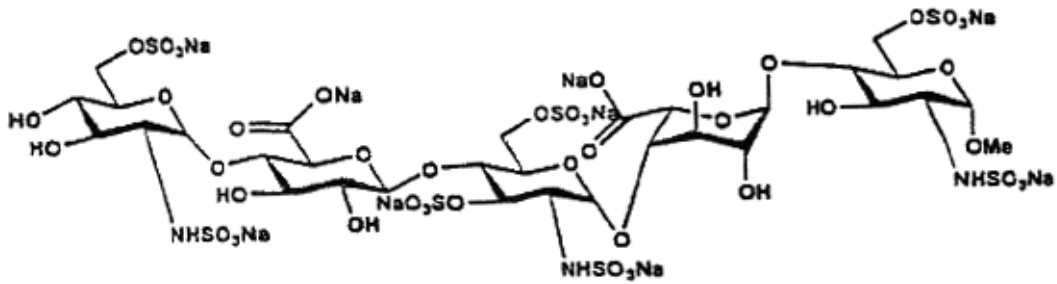
R_Q es a) -(C=O)-OR_{E2}, en la que R_{E2} es metilo, alilo o bencilo;

o b) -(CH₂)-OR_M, en la que R_M se selecciona entre p-metoxifenilo, p-metoxibencilo, un grupo tritilo;

R_L es H;

y unir el trisacárido al disacárido para formar el pentasacárido.

- 5 11. Procedimiento de preparación de un pentasacárido que tiene la fórmula:



en la que el procedimiento de preparación comprende una desprotección del sintón de pentasacárido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

- 10 12. Fabricación de una preparación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del producto de pentasacárido obtenido mediante el procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 11 junto con un vehículo farmacéutico,

en la que (i) el procedimiento de la reivindicación 11 se realiza para preparar el producto de pentasacárido deseado, y (ii) el producto de pentasacárido obtenido se mezcla con un vehículo farmacéutico.

Fig. 5 Éster bis-metílico de P-33

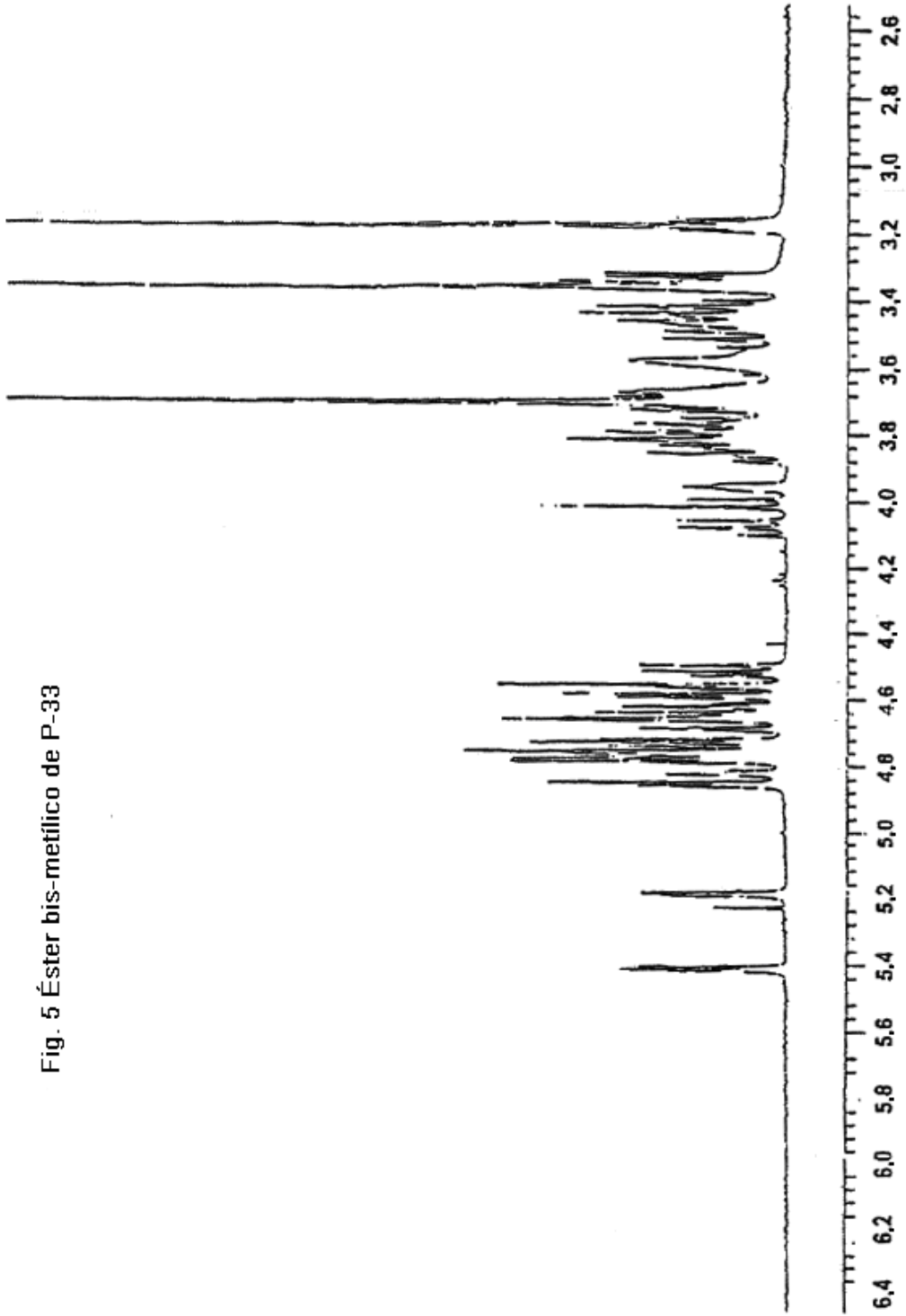


Fig. 6, P-40

