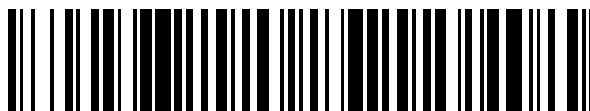


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 066**

51 Int. Cl.:

**C07H 15/04** (2006.01)

**C07H 5/02** (2006.01)

**C07H 11/04** (2006.01)

**C07H 13/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2003 E 03763418 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1521762**

54 Título: **Procesos para la producción de fosfato de aminoalquil glucosaminida e inmunofectores disacáridos, e intermedios para ello**

30 Prioridad:

**08.07.2002 US 394487 P**

**06.01.2003 US 438585 P**

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

**21.04.2014**

73 Titular/es:

**CORIXA CORPORATION (100.0%)  
1900 9TH AVENUE SUITE 1100  
SEATTLE, WA 98101, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, DAVID, A.;  
JOHNSON, CRAIG, L.;  
BAZIN-LEE, HELENE, G. y  
SOWELL, C., GREGORY**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 456 066 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

Procesos para la producción de fosfato de aminoalquil glucosaminida e inmunoelectores disacáridos, e intermedios para ello

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con procesos para la producción de fosfato de aminoalquil glucosaminida (AGP) y de compuestos disacáridos. Se encontró que tales compuestos son inmunoelectores, adyuvantes para vacunas y similares, y adicionalmente, pueden poseer propiedades terapéuticas y/o profilácticas propias. Adicionalmente, esta invención se relaciona con los procesos para la producción de haluros de glicosilo, los que pueden servir como intermediarios en la síntesis de compuestos AGP, disacáridos, y moléculas estructuralmente relacionadas.

Los fosfatos de aminoalquil glucosaminida se describen en un número de patentes, solicitudes de patente publicadas, y artículos de revistas. Tales compuestos generalmente tienen cinco o seis grupos acilo en la estructura molecular, junto con un "aglicon" (porción que contiene nitrógeno), que puede ser cíclica o acíclica. Los AGP con grupos aglicon acíclicos se describen, por ejemplo en las patentes de Estados Unidos 6,113,918; 6,303,347 y 6,355,257. Los AGP con grupos aglicon cíclicos se describen, por ejemplo en WO 02/012258.

Los documentos anteriormente mencionados describen la producción de los compuestos AGP por dos procesos alternativos. En un proceso un haluro de 3-O-glicosil aciloxiacilato protegido que contiene una cadena lateral de fosfonato se acopla con un aminoalcohol o aminoalcohol del tipo descrito en las patentes. El producto de reacción es selectivamente acilado después para proporcionar grupos acilo adicionales, como los descritos, y los grupos protectores se eliminan. En el segundo proceso, la cadena lateral de fosfonato y los grupos de ácido graso se incorporan después de la reacción de acoplamiento. Información adicional del proceso para producir los compuestos AGP está contenida en Johnson y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 2273 (1999).

Los disacáridos que pueden producirse por los procesos descritos en la presente descripción incluyen componentes del inmunostimulante monofosforil lípido A bien conocido (contenido, por ejemplo en el inmunostimulante MPL® (Corixa Corp.) Otros disacáridos que pueden producirse se describen, por ejemplo, en la solicitud del PCT WO 01/90129 y patentes de Estados Unidos 6,013,640; 4,987,237; 4,912,094; 4,436,727; y 4,436,728. En la patente de Estados Unidos 6,103,640 el disacárido se preparó por acoplamiento de una unidad aceptora de glicosil N-aciloxiacilada o N-prottegida con una unidad donante de 3-O-glicosil aciloxiacilato y/o protegida. Los grupos protectores fueron de manera diversa grupos bencilo (Bn) y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc). Las unidades aceptora y donante de glicosilo se construyeron separadamente usando una serie de etapas de protección y desprotección de sustituyentes, comenzando con los materiales de partida conocidos bencilo- y 2-(trimetilsililo)etil-2-amino-2-deoxi-4,6-O-isopropilideno-β-D-glucopiranosida, respectivamente.

Los haluros de glicosilo se usan en muchos procesos para introducir una porción glicósido en una molécula, típicamente como parte de una síntesis multietapas en el campo de la química de los sacáridos. Ellos son intermedios útiles para incorporar una amplia variedad de grupos, típicamente por reacción con nucleófilos, especialmente nucleófilos de oxígeno, azufre, y nitrógeno. Sería ventajoso proporcionar un proceso para producir el AGP y compuestos disacáridos mediante el uso de un haluro de glicosilo como materia prima.

Varias formas de producir haluros de glicosilo se han descrito. Generalmente, estas involucran la halogenación de un glicósido existente (que puede contener grupos protectores típicos en las porciones reactivas tales como amino o hidroxilo).

En la patente de Estados Unidos 6,299,897, por ejemplo, un éster de etilo del glicósido en cuestión (en este caso, ácido N-acetil neuraminico) reacciona con cloruro de acetilo para producir el cloruro de glicosilo correspondiente. En la patente de Estados Unidos 5,843,463, se produjo un cloruro de glicosilo mediante la reacción del glicósido en cuestión (3-O-alilo-5-O-bencilo-1,2-O-metoxibencilideno-alfa-D-ribofuranosa) con cloruro de trimetilsililo. La reacción se condujo mediante el mezclado de dos reactantes o disolviendo el glicósido en el cloruro de trimetilsililo.

La patente de Estados Unidos 4,613, 590 describe un proceso para la preparación de cloruro de glicosilo por tratamiento del glicósido con tetracloruro de titanio. En Sugiyama y otros, Org. Lett. 2: 2713 (2000), los cloruros de glicosilo se prepararon por la reacción de tioglicósidos con cloruro de clorosulfonio.

Kovac, Carbohydr. Res. 245: 219 (1993) prepararon un cloruro de glicosilo por la reacción del glicósido con metil éter de diclorometilo y cloruro de zinc. Takeo y otros, Carbohydr. Res. 245: 81 (1993) produjo un cloruro de glicosilo por reacción con cloro. Magnusson y otros, J. Org. Chem. 55:3181 (1990) produjeron un cloruro de glicosilo por reacción del 2-(trimetilsililo)etil glicósido con 1,1-metil éter de diclorometilo en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de zinc.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con un grupo de nuevos procesos relacionados para la producción de fosfato de aminoalquil glucosaminidas, junto con un compuesto intermedio.

La invención proporciona procesos para la producción de compuestos de aminoalquilo glucosaminida (AGP) como se expone en las reivindicaciones 1 y 12, y un compuesto como se expone en la reivindicación 31.

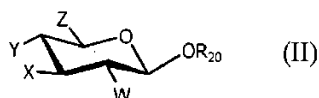
## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones: como se usa en la presente:

"Glicósido" se refiere a un anillo de tetrahidropirano que comprende un sustituyente en la posición 1 (es decir, en uno de los átomos de carbono adyacente al átomo de oxígeno en el anillo) que es un hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, o grupo sililo trisustituido. Los glicósidos pueden contener además sustituyentes en otras posiciones, típicamente grupos hidroxilo o amino protegidos o no protegidos.

"Glicósido de sililo" se refiere a un glicósido en donde el grupo unido en la posición 1 es un grupo sililo trisustituido tal como un grupo trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, o terc-butildifenilsililo. El componente sililo de este grupo tiene la fórmula  $R_aR_bR_cSi$ , en donde  $R_a$ ,  $R_b$ , y  $R_c$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste de  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo, y fenilo opcionalmente sustituido. Preferentemente uno de los grupos  $R_a$ ,  $R_b$ , y  $R_c$  es mayor que el metilo; se prefieren los grupos relativamente impedidos tales como t-butilo, fenilo, e isopropilo. Entre los componentes sililo se incluyen los grupos arildialquilsililo, diarildialquilsililo, y triarilsililo. Los ejemplos típicos incluyen los grupos triisopropilsililo, trifenilsililo, t-butildimetilsililo (TBS), y t-butildifenilsililo (TBDPS). El componente sililo del glicósido de sililo es con la máxima preferencia un grupo TBS o TBDPS.

El glicósido de sililo puede presentarse generalmente por la Fórmula (II)



en donde  $R_{20}$  es un grupo sililo trisustituido, preferentemente TBS o TBDPS, y W, X, Y, y Z independientemente representa H, hidroxilo opcionalmente protegido, amino opcionalmente protegido, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos. Típicamente, Z representa un grupo hidroximetilo opcionalmente protegido.

"Dihalometil alquil éter" se refiere a un compuesto que comprende un grupo alcoxi y dos átomos de halógeno en un solo átomo de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metil éter de diclorometilo ( $CHCl_2OCH_3$ ), etil éter de diclorometilo ( $CHCl_2OC_2H_5$ ), metil éter de dibromometilo ( $CHBr_2OCH_3$ ), etil éter de 1,1-dicloroetilo ( $CH_3CCl_2OC_2H_5$ ), y similares. El metil éter de diclorometilo se prefiere en el proceso de esta invención.

"Haluro de glicosilo" se refiere a un compuesto 2-halotetrahidropirano, por ejemplo, 2-clorotetrahidropirano o 2-bromotetrahidropirano. Los halógenos preferidos son fluoruro, cloruro, y bromuro, siendo el cloruro el preferido. Adicionalmente, los haluros de glicosilo usados en el proceso de esta invención tendrán otros sustituyentes análogos a los de la Fórmula (II) anterior.

Los haluros de glicosilo se representan generalmente por la Fórmula (III):



en donde W, X, Y y Z son como los definidos anteriormente para la Fórmula (II) y A es Cl, Br, o F.

"Alifático" significa una cadena recta o ramificada, o radical hidrocarburo cíclico, no aromático, o combinación de estos, que pueden ser completamente saturados, o mono- o poliinsaturado y pueden incluir radicales di- y multivalentes, que tienen los números de átomos de carbono designados (es decir,  $C_1$ - $C_{10}$  significa uno a diez átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alifáticos acíclicos saturados (llamados también grupos "alquilo") incluyen, pero sin limitarse a, grupos tales como metilo, etilo, n-propil, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-

hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alifático insaturado es uno que tiene uno o más dobles o triples enlaces. Los ejemplos de grupos acíclicos insaturados incluyen, pero sin limitarse a, vinilo, 2-propenilo, isopropenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y los homólogos e isómeros superiores. Los ejemplos de grupos alifáticos cíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y similares.

Los grupo alifáticos divalentes incluyen grupos saturado e insaturados similares a los mencionados anteriormente, por ejemplo metileno,  $-\text{CH}_2-$ ; etileno,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; n-butileno,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; y grupos insaturados tales como  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y similares.

Los términos "oxialifáticos", "aminoalifáticos" y "tioalifáticos" se usan en su sentido convencional, y se refieren a grupos alifáticos unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. "Alcoxi", "tioalcoxi" y "aminoalquilo" se refiere a tales grupos que contienen porciones alifáticas acíclicas saturadas.

El término "heteroalifático," por si mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se declare de otra forma, un grupo análogo a un grupo alifático, es decir, una cadena recta o ramificada saturada o insaturada, o cíclica, radical, o combinaciones de estos, consistente del número de átomos de carbono declarados y que comprende además al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternizado opcionalmente. Los heteroátomo(s) O, N y S y Si pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalifático o en la posición en la cual ese grupo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ , y  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ .

Los grupos alifáticos pueden ser sustituidos o insustituidos. Los sustituyentes incluyen una variedad de grupos seleccionados de:  $-\text{OR}'$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{NR}'$ ,  $=\text{N}-\text{OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ , -halógeno,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{NR}-\text{C}(\text{NRR}'\text{R}'' )=\text{NR}'''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{NR}'\text{R}'' )=\text{NR}'''$ ,  $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}'' )=\text{NR}'''$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$  en un número en el intervalo de cero a  $(2m'+1)$ , donde  $m'$  es el número total de los átomos de carbono en dicho radical.  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$  cada uno independientemente pueden ser hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido con grupos 1-3 halógenos, alcoxi opcionalmente sustituido, tioalcoxi opcionalmente sustituido o aril alquilo de ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) opcionalmente sustituidos. Cuando un compuesto de la invento incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R es independientemente seleccionado como son cada uno de los grupos  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$  cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  se unen al mismo átomo de nitrógeno, estos pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros. Por ejemplo,  $-\text{NR}'\text{R}''$  incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

"Aromático" o "arilo" se refiere a los grupos hidrocarbilo no alifáticos típicos sustituido o no sustituidos de esta clase, es decir, un sustituyente hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (hasta 3 anillos) que están fusionados juntos o enlazados covalentemente, tal como fenilo, naftilo, y similares.

"Arlalquilo" se refiere a grupos alquilo sustituidos por uno o más grupos arilo; por ejemplo, bencilo, fenetilo, trifenilmetilo, y similares.

"Acilo" se refiere a un grupo derivado de un ácido orgánico por eliminación del grupo hidroxilo. Los compuestos acilo pueden ser generalmente de naturaleza alifática, aromática o heterocíclicos. "Acilo" se refiere a tales grupos derivados de ácidos alifáticos saturados o insaturados e incluye grupos tales como acetilo, propionilo, butirilo, hexanoilo, decanoilo, dodecanoilo, tetradecanoilo, y similares. Al definir los grupos acilo por su contenido de átomos de carbono, la referencia es al contenido de átomos de carbono de todo el grupo. Así, acetilo es un grupo acilo de  $\text{C}_2$ ; propionilo es un grupo acilo de  $\text{C}_3$ , tetradecanoilo es un grupo acilo de  $\text{C}_{14}$ , etc.

"Alcanoiloxicarbonilo" se refiere a grupos que tienen un grupo alifático saturado o insaturado, o un grupo arilalquilo tal como bencilo, enlazado a través de un átomo de oxígeno al grupo carbonilo, es decir un grupo con la fórmula general  $\text{Alk.}-\text{OC}(\text{O})-$  en la cual Alk. representa un grupo alifático o arilalquilo como se definió anteriormente.

"Alcanoiloxiacilo" se refiere a un grupo acilo saturado o insaturado sustituido en la posición indicada por un grupo alifático  $\text{Al.C}(\text{O})\text{O}-$  en el cual Al. representa un grupo alifático acíclico saturado o insaturado. El grupo alcanoiloxi total tiene preferentemente de 2 a 24 átomos de carbono, con la máxima preferencia de 6 a 14 átomos de carbono. La porción acilo de los grupos alcanoiloxiacilo contiene de 6 a 14 átomos de carbono. Un grupo típico de este tipo es el grupo 3-(n-alcanoiloxi) acilo, donde el grupo acilo es tetradecanoilo y el grupo alcanoiloxi contiene de 2 a 20, preferentemente de 6 a 14, átomos de carbono, inclusive. Igualmente "alcanoilo" se refiere a un grupo  $\text{Al.C}(\text{O})-$  en donde Al. es como se definió anteriormente.

"Grupo protector" se refiere a cualquiera de un gran número de grupos usados para reemplazar uno o los dos hidrógenos de un grupo reactivo tal como un grupo hidroxilo, amino o tiol, para bloquear, prevenir, o reducir la reactividad del grupo. Los ejemplos de grupos protectores (y un listado de las abreviaturas usados comúnmente de estos) pueden encontrarse en T. W. Greene y P. G. Futs, "Protective Groups in Organic Chemistry" (Wiley), Beaucage and Iyer, **Tetrahedron** 48:2223 (1992) y Harrison y otros, Compendium of Synthetic Organic Methods, vols. 1-8 (Wiley).

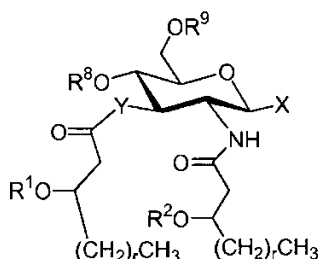
Los grupos protectores amino representativos incluyen los que forman un carbamato o amida con el átomo de nitrógeno, así como también los grupos mencionados colectivamente en el texto de Greene y Futs como "grupos protectores-NH especiales". Los ejemplos representativos de grupos protectores amino incluyen acetilo (Ac), trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo (Cbz), terc.-butoxicarbonilo (Boc), aliloxicarbonilo (Aoc), 9-fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc), nitro-versatrilocarbonilo (Nvoc), ftaloilo opcionalmente sustituido y similares.

Los grupos protectores hidroxilo representativos incluyen aquellos donde el grupo hidroxilo es acilado o alquilado, tal como por la formación de éteres o ésteres usando, por ejemplo, grupos acetilo, bencilo, tritilo, alquilo, tetrahidropirranilo, alilo y sililo trisustituido.

La selección de un grupo protector para un compuesto, propósito o conjunto de condiciones dadas está dentro de la experiencia de los expertos en la técnica, y se hace con el fin de proteger, generalmente o selectivamente, el grupo reactivo en cuestión en las condiciones que prevalecen (presencia de otros compuestos reactivos, pH, temperatura, etc.) Los grupos protectores que se pueden usar en esta invención y se mencionan en este documento incluyen grupos ftaloilo, acetilo (Ac), bencilo (Bn), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), t-butildimetilsilil (TBS), t-butildifenilsilil (TBDPS), y 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil cloroformilo (TCBOC). Como se conoce en la técnica, un cierto grupo o tipo de grupo protector puede ser más adecuado que otros para su uso con un compuesto particular o en una situación dada, y se aprovechan estas idoneidades en los procesos de desarrollo que implican compuestos con grupos reactivos tales como hidroxilo y/o amino. Así, como puede verse más abajo, un esquema de reacción puede ser desarrollado para producir o reaccionar ciertos compuestos en los que la protección o desprotección general o selectiva (eliminación de grupos protectores) se realiza en ciertos puntos. Por ejemplo, para reaccionar selectivamente un grupo hidroxilo en un compuesto que contiene además un grupo amino, o viceversa, el grupo cuya reacción no se desea en este punto puede ser bloqueada con un grupo protector que no se elimina bajo las condiciones de la reacción (por ejemplo, no se hidroliza en una base si la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas, mientras que el grupo a reaccionar puede ser protegido por un grupo que se hidroliza en una base, de modo que dicho grupo se desbloquea, y por lo tanto es reactivo, en ese momento. Igualmente como puede verse más abajo, para reaccionar selectivamente un grupo, por ejemplo, un grupo hidroxilo, localizado en una posición en la molécula, este puede ser protegido con un grupo protector diferente que otros hidroxilos en la molécula. Como se utiliza en la presente, la designación "PG" se refiere a grupos protectores que forman ésteres, éteres o carbonatos con grupos hidroxilo (es decir, con el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo) o que forman amidas o carbamatos con grupo aminos [es decir con el átomo de nitrógeno de un grupo amino]. La designación "PG" se usa en la presente descripción para referirse a grupos ftaloilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo ftaloilo o tetracloroftaloilo, y que pueden usarse para proteger un grupo amino, como se muestra. Sin embargo, en cualquier caso, la selección de grupos protectores particulares usados o ilustrados en los procesos descritos en la presente no pretende en modo alguno limitar la invención.

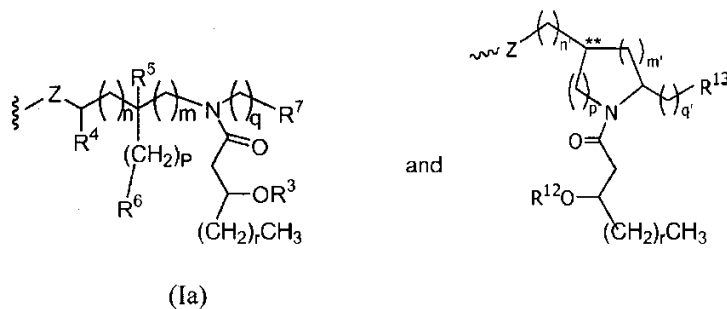
#### Los productos principales

Los productos principales producidos usando los procesos e intermedios de esta invención comprenden un grupo de compuestos que incluyen los compuestos AGP, que son mono-sacáridos, y disacáridos de estructura de alguna manera análoga. En general, los productos pueden representarse por las Fórmulas (I) y (I a, b):



(I)

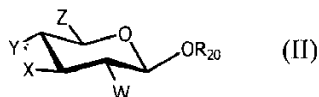
y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de estos, en donde Y es -O- o -NH-; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente seleccionados de grupos acilo alifáticos de (C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>) saturados e insaturados; R<sup>8</sup> es -PO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H o grupos alifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>9</sup> es -H; y X es un grupo seleccionado de las fórmulas:



en donde los subíndices n, m, p, q, n', m', p' y q' son cada uno independientemente un entero de 0 a 6, siempre que la suma de p' y m' sea un entero de 0 a 6; el subíndice r es independientemente un entero de 2 a 10 y puede ser el mismo o diferente; R<sup>3</sup>, R<sup>11</sup>, y R<sup>12</sup> son independientemente grupos acilo de (C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>) alifáticos saturados e insaturados; y uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es opcionalmente hidrógeno; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente seleccionados de H y metilo; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente seleccionados de H, OH, grupos oxialifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SR<sup>15</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -PO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -OPO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>15</sup> y -OSO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>, en donde R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente seleccionados de H y grupos alifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>10</sup> es seleccionado de H, CH<sub>3</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, ω-fosfonooxialquilo de (C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>), y ω-carboxialquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>); R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H, OH, grupos oxialifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -PO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -OPO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>, -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>17</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, y -CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, en donde R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son cada uno independientemente seleccionados de H y grupos alifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y Z es -O- o -S-.

Los procesos y productos intermedios

Un proceso descrito en la presente descripción comprende la producción de haluros de glicosilo que comprende reaccionar un O-glicósido de sililo con un dihalometil alquil éter en presencia de cloruro de zinc, bromuro de zinc, trifluoruro de boro, o un ácido de Lewis similar. Más específicamente, en este proceso, un haluro de glicosilo se forma al reaccionar un glicósido de sililo que tiene la Fórmula (II):

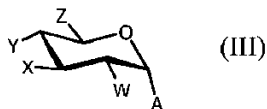


en donde R<sub>20</sub> es un grupo sililo trisustituido que tiene la Fórmula R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>Si en el cual R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituido, preferentemente TBS o TBDPS, y W, X, Y, y Z independientemente representan H, hidroxilo opcionalmente protegido, amino opcionalmente protegido, y grupos alquilo opcionalmente sustituidos, con un dihalometil alquil éter, preferentemente metil éter de diclorometilo, en presencia de cloruro de zinc, bromuro de zinc, trifluoruro de boro, o un ácido de Lewis igualmente adecuado. El ácido de Lewis se usa en aproximadamente una cantidad estequiométrica con respecto al glicósido de sililo. La reacción para producir el haluro de glicosilo se realiza a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C, y en presencia de un solvente tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, o solventes similares que son inertes a las condiciones requeridas para la reacción. La temperatura de la reacción se selecciona para permitir disolver prácticamente los reactivos y evitar la ebullición del dihalometil alquil éter. Los rendimientos del haluro de glicosilo producto deseado son generalmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 95%. La selección de estos solventes está dentro del conocimiento de las personas de habilidad ordinaria en la técnica. Los glicósidos de sililo se producen convencionalmente, típicamente en una forma protegida, como se conoce en la técnica. Sin embargo, algunos glicósidos de sililo, tales como ciertos glicósidos de sililos triacetilados y derivados de estos, pueden producirse a través de nuevos intermedios descritos más abajo, que forman un aspecto de la invención.

Un experto en la técnica apreciará que los haluros de glicosilo pueden existir como isómeros si otros sustituyentes están presentes en el anillo de haluro de glicosilo. La invención incluye la producción de los isómeros separados, así como

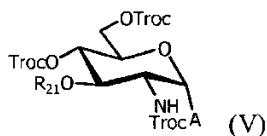
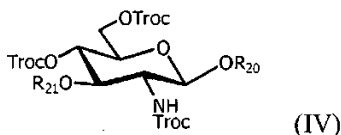
mezclas de los dos isómeros. Las condiciones para las reacciones de muchos nucleófilos con haluros de glicosilo son bien conocidas para las personas de experiencia ordinaria en la técnica.

Los haluros de glicosilo resultante tienen así típicamente la Fórmula (III)

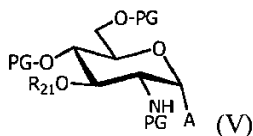


en donde A es Cl, Br, o F y W, X, Y y Z son como los definidos anteriormente.

El glicósido de sililo y los productos resultantes pueden ser sustituidos en la posición 3- (sustituyente X) por un grupo acilo alifático, preferentemente un grupo alcanoiloxiacilo, con mayor preferencia un grupo 3-*n*- alcanoiloxiacilo, y con la máxima preferencia un grupo 3-alcanoiloxitetradecanoilo, en el cual el grupo alifático o alcanilo contiene de 2 a 24, preferentemente de 2 a 18, y con la máxima preferencia de 6 a 14, átomos de carbono, y los grupos protectores en el compuesto en cuestión son preferentemente grupos Troc o grupos alcanoiloxicarbonilos similares. En tales casos, los compuestos tienen la fórmula general (IV) o (V):

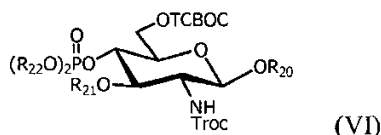


en donde A es Cl, Br, o F; R<sub>20</sub> es un grupo sililo trisustituido y R<sub>21</sub> es un grupo acilo alifático, preferentemente un grupo 3-*n*-alcanoiloxitetradecanoilo. Note que en esta fórmula y las que siguen, los grupos protectores se identificaron específicamente para propósitos de ilustración y/o claridad. Sin embargo, como se conoce en la técnica, otros grupos protectores como los definidos generalmente anteriormente para "PG" pueden usarse, según sea adecuado. Así, por ejemplo, más generalmente estos compuestos pueden representarse por la fórmula



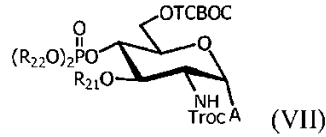
donde PG representa grupos protectores que forman un éter, éster o carbonato con el átomo de oxígeno o que forman una amida o carbamato con el átomo de nitrógeno, respectivamente.

En otra clase de compuestos, el glicósido de sililo tiene un grupo hidroxilo en la posición 4 sustituido con un grupo de éster de fosfato tal como un grupo dialquilfosfonilo o diarilfosfonilo, R<sub>21</sub> es un grupo alcanoiloxiacilo, preferentemente un grupo 3-*n*-alcanoiloxitetradecanoilo, y los grupos protectores son preferentemente grupos "TCBOC", obtenidos a partir de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetil-etil cloroformato, o grupos protectores alcanoiloxicarbonilo similares tales como Troc; es decir, el glicósido de sililo puede tener una fórmula específica (VI):



en donde R<sub>20</sub> es un grupo sililo trisustituido, preferentemente TBS o TBDPS; R<sub>21</sub> es un acilo alifático, preferentemente un grupo alcanoiloxiacilo; y R<sub>22</sub> es alquilo, arilo, o arilalquilo, o puede tener una fórmula más general que permite el uso de otros grupos protectores adecuados,

y el haluro de glicosilo correspondientemente tiene la fórmula específica (VII):

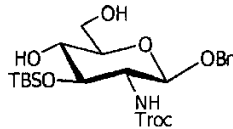


5 en donde  $R_{21}$  and  $R_{22}$  son como los definidos anteriormente y A es Cl, Br, o F.

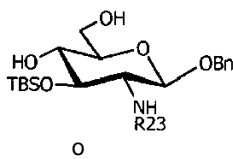
Los cloruros de glicosilo producidos así pueden reaccionar con un monosacárido, preferentemente en presencia de una sal de plata, para producir un disacárido por este proceso de dos etapas. Los monosacáridos que pueden usarse como reactantes en este proceso incluyen, por ejemplo, los que tienen las Fórmulas (i)-(iii):

10

(i):

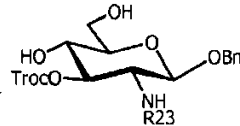


(ii):



15

(iii):

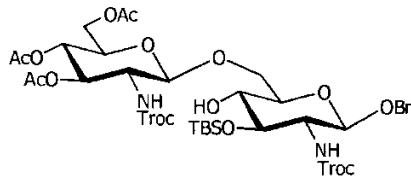


en donde  $R_{23}$  es un grupo acilo alifático, preferentemente un grupo 3-n-alcanoiloxitetradecanoilo, como se describió anteriormente.

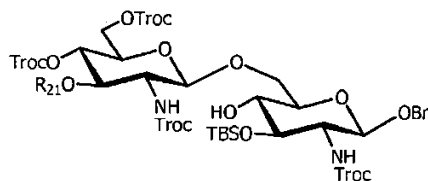
20

Los disacáridos que pueden producirse por tales procesos incluyen los que tienen las Fórmulas (iA)-(ivA):

(iA):



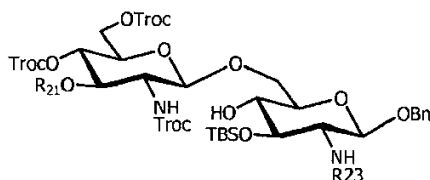
(iiA):



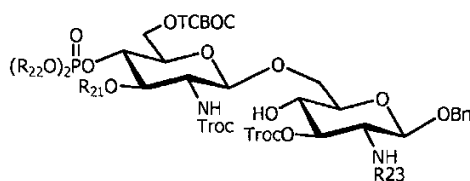
25



(iiiA):



(ivA):



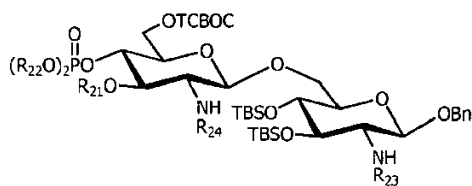
5 en donde  $R_{21}$ ,  $R_{22}$  y  $R_{23}$  son como los definidos anteriormente, y los grupos protectores indicados son ilustrativos de aquellos que pueden usarse.

10 Las reacciones para producir los productos (iA) -(ivA) se realizan generalmente a una temperatura de aproximadamente  $-30^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ , en un solvente clorado u otro solvente en presencia de un catalizador de plata tal como trifluorometanosulfonato de plata (triflato) y bajo condiciones anhidras, con o sin otros aditivos tales como tamices moleculares o agentes tampones tal como tetrametilurea.

15 Los glicósidos de sililo de la Fórmula (II) pueden acoplarse con un monosacárido directamente, sin proceder a través de la formación de un haluro de glicosilo. El producto resultante es nuevamente un disacárido que tiene sustituyentes de conformidad con los materiales de partida. Un proceso de este tipo se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $50^{\circ}\text{C}$  en presencia de un catalizador de ácido de Lewis adecuado tal como trimetilsilil triflato de eterato de trifluoruro de boro con o sin la adición de agentes de secado o tampones. Los grupos protectores pueden eliminarse en efecto de un glicósido de sililo que tiene tales grupo reaccionándolo con un dihaloalquil éter para producir el haluro de glicosilo, y después reaccionar el haluro de glicosilo con una sal de plata tal como óxido de plata o carbonato de plata en presencia de agua para producir el hemiacetal correspondiente.

20 Los disacáridos producidos por cualquier proceso puede reaccionar posteriormente por siliación del grupo hidroxilo en la posición 4 del azúcar reductor con un grupo de siliación tal como TBS en presencia de imidazol y N,N-dimetilformamida para producir un compuesto 3,4- bis-sililado. La adición de un grupo fosfato en la posición 4 del azúcar no reductor se logra después por una secuencia de etapas que involucran (1) desprotección de los grupos protectores 4,6 (típicamente acetato o Troc), (2) N-desprotección/acilación, (3) protección selectiva de la posición 6 primaria con un grupo tal como TCBOC, y (4) reaccionando el disacárido 6-protegido con un agente de fosfonilación tal como un reactivo de fosforamidita, por ejemplo, dibencil diisopropilfosforamidita [proporcionando una cadena lateral de dibencilfosono], o un clorofosfato tal como bis(2,2,2-tricloroetil)clorofosfato [proporcionando una cadena lateral de bis(2,2,2-tricloroetil)fosono] o difenil clorofosfato [proporcionando una cadena lateral de difenilfosono].

La descripción incluye además, de manera análoga, procesos para la producción de disacáridos triacilados tales como los que tienen la Fórmula (VIII):



(VIII)

35

en donde  $R_{21}$ ,  $R_{23}$  y  $R_{24}$  son acilo alifático, preferentemente grupos alcanoiloxiacilo, y  $R_{22}$  es un grupo alquilo, arilo, o arilalquilo opcionalmente substituido, por la protección selectiva del grupo hidroxilo de C-6 de un disacárido correspondiente con 2,2,2-tricloro-1,1-dimetil-etil cloroformato en presencia de una amina terciaria tal como piridina. Preferentemente,  $R_{21}$ ,  $R_{23}$  y  $R_{24}$  son (R)-3-hexadecanoiloxitetradecanoilo, (R)-3-octadecanoiloxitetradecanoilo, y (R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoilo, respectivamente, pero pueden ser iguales o diferentes dependiendo de las sustituciones deseadas y la naturaleza del donante monosacárido usado en la etapa de glicosilación.

Esta invención proporciona procesos para producir compuestos de aminoalquilo y aminoalquil glucosaminida cíclica (AGP) que es el compuesto de la Fórmula (I), en la cual los dos grupos de ácido graso y el fosfato se introducen en la cadena principal de AGP después de la etapa de glicosilación (acoplamiento) inicial. Estos procesos involucran el uso de intermedios de glicósido triol que pueden ser selectivamente protegidos en la posición 6 del azúcar antes de la introducción de los residuos de aciloxiacilo enlazados a éster- o amida.

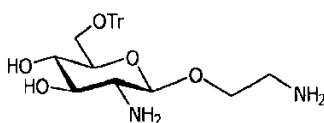
Un método preferido de la invención para la preparación de compuestos AGP está comprendido en el Esquema 1 más abajo. El Esquema 1 representa la producción de compuestos de la Fórmula (Ia) específicos pero pretende servir solamente como un ejemplo de este aspecto de la invención, ya que el mismo o un proceso similar podría ser utilizado para producir otros compuestos del tipo de la Fórmula (Ia) así como también compuestos de la Fórmula (Ib).

En este proceso, la introducción del acilo alifático, por ejemplo (R)-3-n-alcanoiloxitetradecanoilo, y grupos fosfato en las unidades de glucosamina y aglicon se realiza además posteriormente a la reacción de acoplamiento pero, en contraste al método mostrado en las patentes de la técnica anterior, el grupo 3-hidroxilo es selectivamente esterificado con un ácido alcanóico substituido por un grupo acilo alifático, preferentemente un ácido (R)-3-n-alcanoiloxialcanóico, en presencia de un grupo 4-hidroxilo no protegido/no fosforilado con la posición 6 bloqueada. Esto se logra mediante la protección del grupo 6-hidroxilo de la unidad de azúcar con un grupo protector persistente en lugar de la protección temporal de las posiciones 4,6-hidroxilo con una acetónida. Preferentemente, el  $\beta$ -glicósido **8** o el derivado bis-Troc **9**, correspondiente es de-O-acetilado con una base adecuada para dar un triol intermedio **10**, que es selectivamente protegido en la posición 6 con un grupo sililo impedido tal como t-butildimetilsililo (TBS) bajo condiciones estándar conocidas en la técnica para dar el intermedio **12** sililo-protegido. La 3-O-acilación de **12** con ácido (R)-3-n-alcanoiloxitetradecanoico, por ejemplo, seguido por la desprotección/acilación del azúcar y grupos amino aglicon, simultáneamente (PG=Troc) o secuencialmente (PG=Aoc), usando zinc (PG=Troc) o zinc y Pd(0) (PG=Aoc) en la etapa de desprotección y ácido (R)-3-n-alcanoiloxitetradecanoico en la etapa de acilación, proporciona el intermedio **13** hexaacilado. Los compuestos pentaacilados, es decir en los que uno de los grupos acilo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$  o  $R^{12}$  es hidrógeno, pueden prepararse utilizando diferentes grupos protectores para los dos grupos amino de manera que uno o el otro puedan acilarse selectivamente; por ejemplo, usando un grupo Aoc para uno y un grupo Troc para el otro.

La fosforilación de grupo 4- hidroxilo se lleva a cabo por métodos conocidos en la técnica usando preferentemente un reactivo de clorofosfato o fosforamidita protegido con dibencilo o di-t-butilo para dar el fosfortriéster **14**. El fosfato, sililo y cualquier grupo protector restante en **14** se escinden después en condiciones ligeramente ácidas o por otros medios adecuados para dar los compuestos de la Fórmula (Ia). Es importante tener en cuenta que el orden en el que se introducen los grupos fosfatos y (R)-3-n-alcanoiloxitetradecanoilo enlazado a N en **14** puede invertirse por una selección adecuada de grupos protectores amina y fosfato ortogonales.

Una variante del método mostrado en el Esquema 1 se muestra en el Esquema 2 e involucra el uso de un donante de glicosilo comercialmente disponible tal como **15** que posee grupos protectores acetilo o ftalimida de nitrógeno y un grupo haluro o acetoxi anomérico. Una vez más, este esquema es representativo de los procesos de la invención para la producción de compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib).

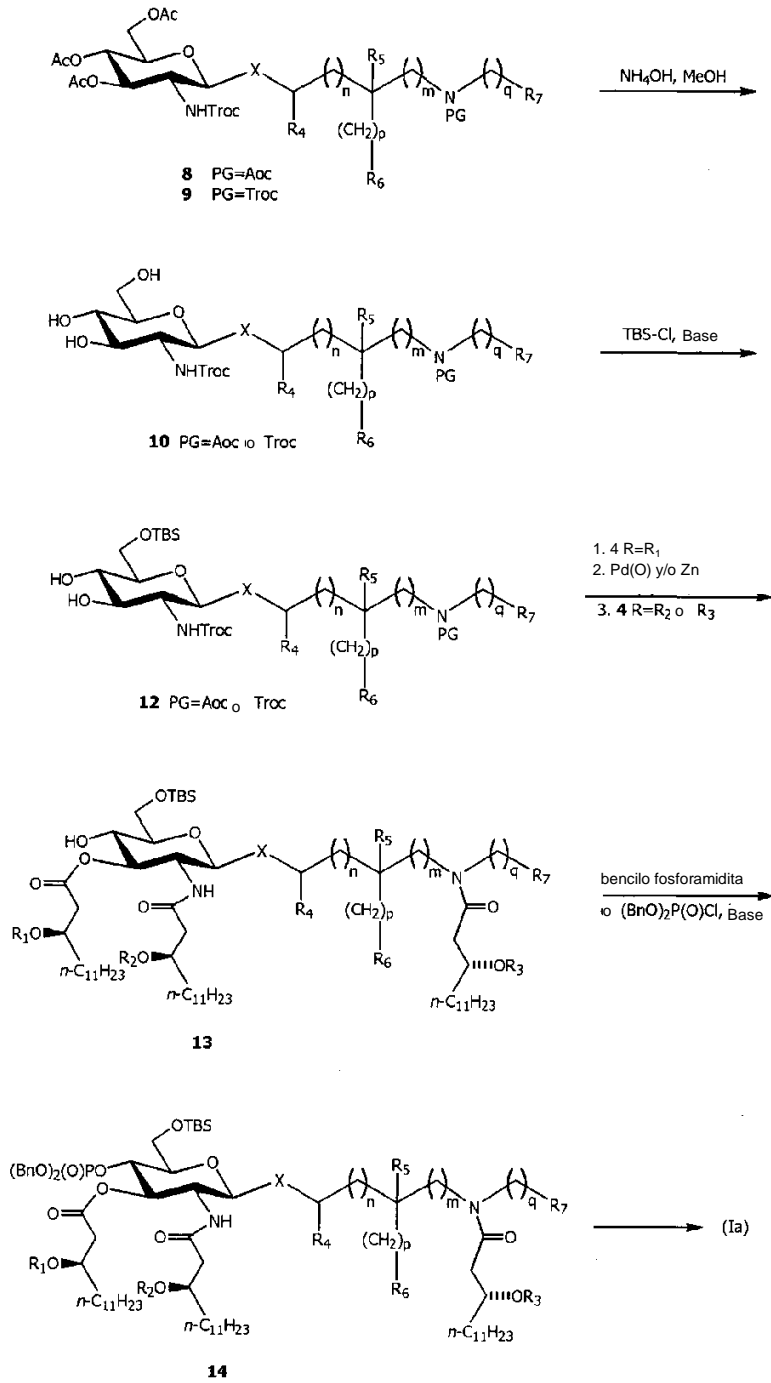
En el Esquema 2, el donante de glicosilo **15** se acopla con una unidad aceptora **16** igualmente N-prottegida en presencia de un catalizador adecuado para dar  $\beta$ -glicósido **17**. Ya que los grupos N-acetilo y ftalimida típicamente requieren condiciones fuertemente básicas para la desprotección, se requiere generalmente el uso de un grupo protector unido a éter estable a bases tales como trifenilmetilo (tritol, Tr) en la posición 6. En consecuencia, la des-O-acetilación de **17** en condiciones estándar seguido preferentemente por tritolación selectiva de la posición 6 da diol **18**. La escisión inducida por base de los grupos N-acetilo o ftalimida seguido por N- y O-acilación simultánea o secuencial del intermedio diamino diol resultante con un ácido (R)-3-n-alcanoiloxitetradecanoico en presencia de reactivo(s) de acoplamiento adecuados proporciona el derivado **19** hexaacilado. El intermedio de diamino diol formado por tratamiento del compuesto **18** con base tiene la fórmula:



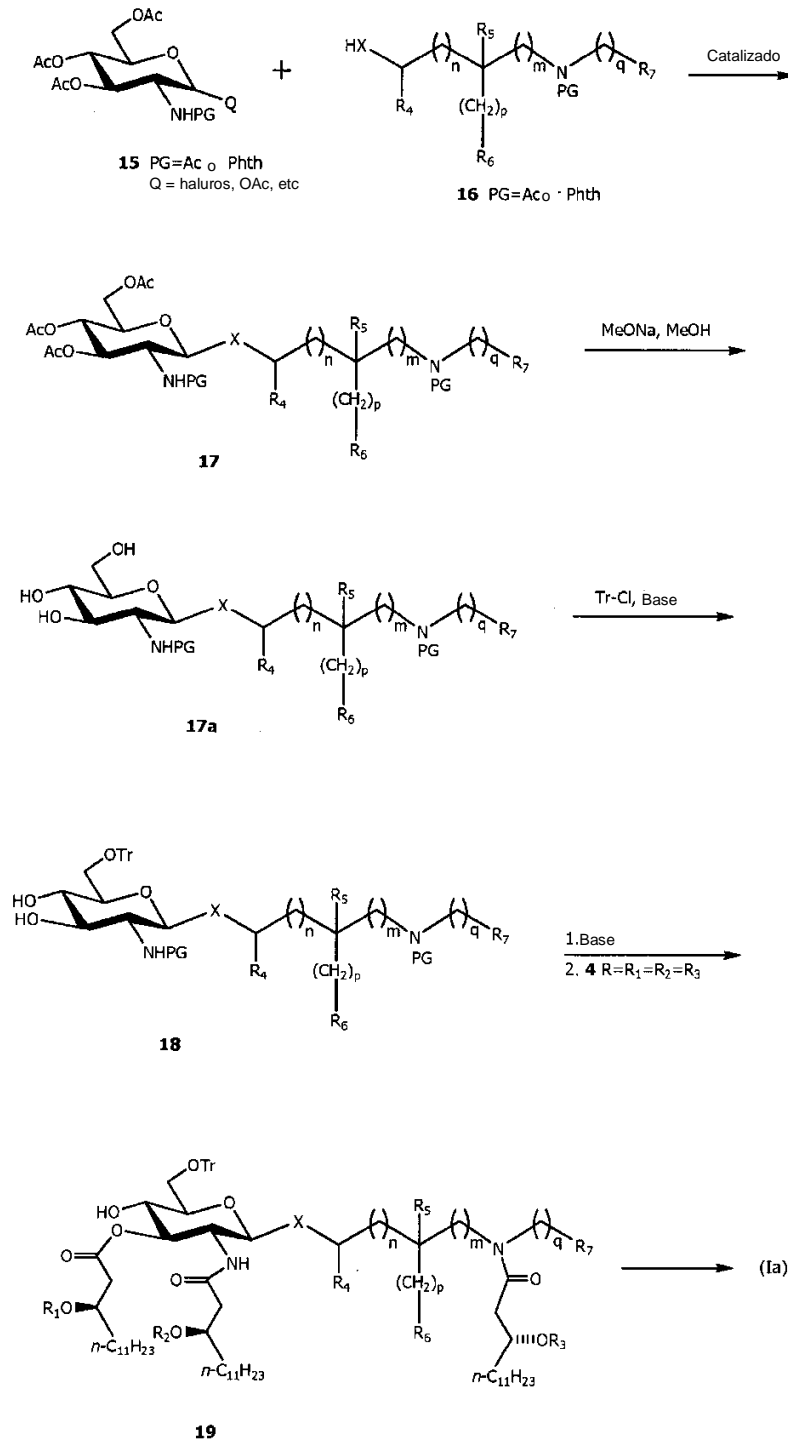
10

La fosforilación de **19** con un reactivo de clorofosfato o fosforamidita como en el Esquema 1 seguido por desprotección en condiciones ligeramente ácidas o por otros medios adecuados da los compuestos de la Fórmula (Ia).

Esquema 1



Esquema 2



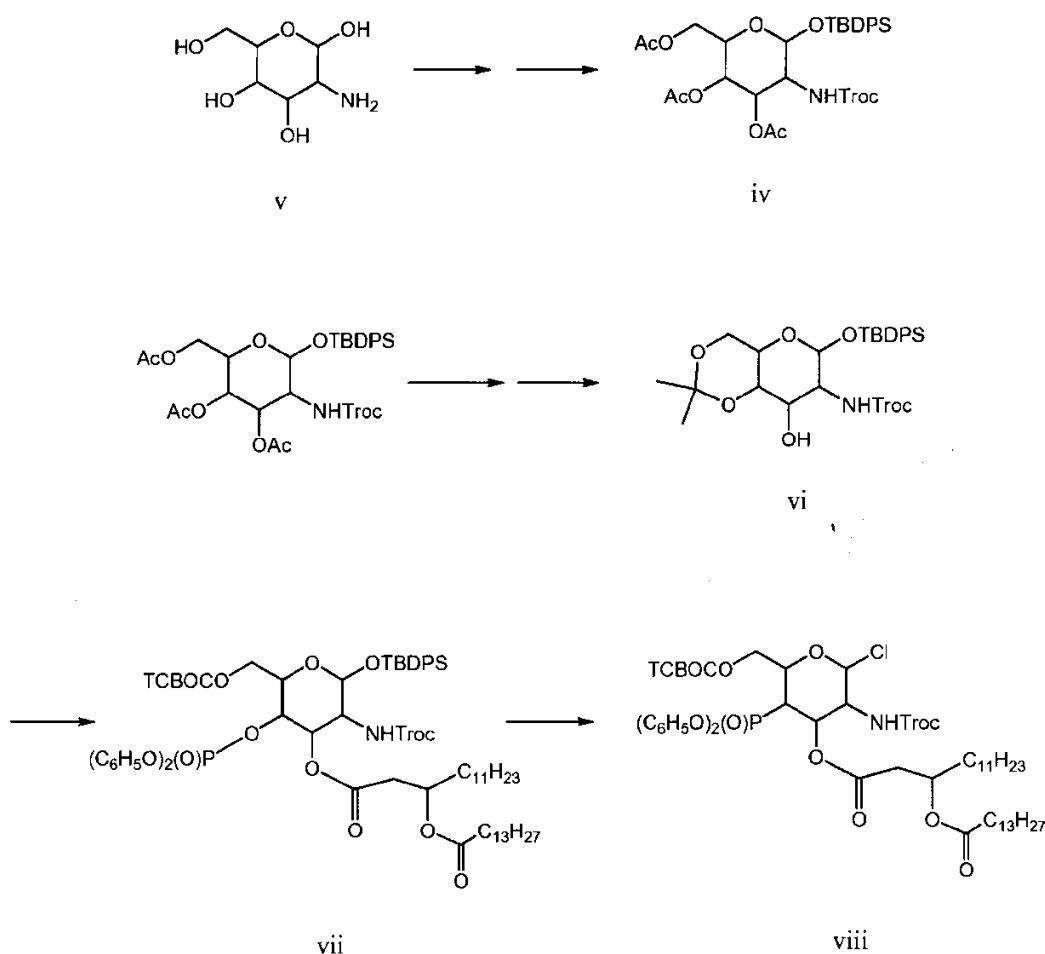
5 En los Esquemas 1 y 2 anteriores, los diversos grupos R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, n, p y q son como los definidos anteriormente.

La invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos que siguen. Estos ejemplos se presentan únicamente como ilustrativo de la invención y no limitan en modo alguno su definición o alcance.

**Ejemplo 1: Producción de cloruro de 2-deoxi-4-O-difenilfosfona-3-O-[(R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-6-O-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxycarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\alpha$ -D-glucopiranosilo**

Este proceso se representa en el Esquema A, más abajo, e incluye el nuevo producto intermedio (vii), lo cual es un aspecto de esta invención.

Esquema A



**(a) Producción de t-butildifenilsilil 2-deoxi-4,6-O-isopropilideno-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\alpha$ -D-glucopiranosida (Esquema A, compuesto vi).**

(1) Cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (200 g, 0.944 mol) se añade en forma de porciones a una solución de hidrocloreto de D-glucosamina (v, 200 g, 0.927 mol) y  $\text{NaHCO}_3$  (200 g, 2.4 mol) en agua (4 l) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 10 l y la mezcla resultante se agita mecánicamente toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado blanco que se forma se recoge por filtración usando un embudo fritado de 2 l, se lava con éter (2 l), y se seca a alto vacío por 3 horas para dar 297 g (90%) de 2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glucosa como un sólido blanco (PM 354.57).

(2) Una solución de 2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glucosa (297 g, 0.838 mol) obtenido en (1) anteriormente en una mezcla de piridina (1 l, 12.4 mol) y anhídrido acético (1 l, 10.6 mol) en un matraz de fondo redondo de 10 l se agita mecánicamente a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar un

aceite el cual se azeotropiza con tolueno (2 x 1l) y se seca a alto vacío toda la noche para dar 438 g (~100%; 90% de v) del tetraacetato como un jarabe (PM 522.71, TLC (EtOAc) Rf 0.75).

(3) El tetraacetato obtenido en (2) anteriormente (438 g, 0.838 mol) se disuelve en EtOAc (4 l) y se transfiere a un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 10 l, se trata con morfolina (200 ml, 2.29 mol), y se agita mecánicamente por 8 horas a temperatura ambiente. El completamiento de la reacción se determina por TLC (50% EtOAc/hexanos). 3 N ac. HCl (2 l) se añade y la mezcla resultante se agita por 30 minutos. La mezcla se transfiere a un embudo de separación de 6 l y las capas se separan. La fase orgánica se lava con NaCl saturado ac. (1 l), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentra para dar 373 g (93%, 84% de v) del derivado 1-O-desprotegido (hemiacetal) como una espuma blanca (PM 480.67; TLC (50% EtOAc/hexanos) Rf 0.22).

(4) Una solución de hemiacetal obtenido en (3) anteriormente (373 g, 0.776 mol) y imidazol (132 g, 1.94 mol) en N,N-dimetilformamida (DMF, 430 ml, 1.8 M) se trata con t-butilclorodifenilsilano (242 ml, 0.931 mol), y se agita por 48 horas a temperatura ambiente. El completamiento de la reacción se confirma por TLC (50% EtOAc/hexanos). La mezcla de reacción se particiona entre éter de etilo (4 l) y agua (1 l) en un embudo de separación de 6 l y las capas se separan. La capa de éter se lava con agua (1l), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentra para dar un aceite de color bronce el cual se cristaliza a partir de EtOAc-hexanos (~1:2 v/v) en tres cosechas para proporcionar 474 g (85%, 71% de v) del t-butildifenilglicósido de sililo iv como un sólido blanco (PM 719.08; TLC (50% EtOAc/hexanos) Rf 0.44).

(5) Una solución del glicósido de sililo obtenido en (4) anteriormente (474 g, 0.659 mol) en MeOH (2 l) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3 l se trata con hidróxido de amonio (300 ml, 4.5 mol) (ocurrió alguna precipitación) y se agita a temperatura ambiente toda la noche, y después se trata con una segunda porción de hidróxido de amonio (50 ml, 0.75 mol) y se agita nuevamente toda la noche. El completamiento de la reacción se determinó por TLC (EtOAc). La mezcla de reacción se concentra y el residuo resultante se disuelve en EtOAc (500 ml), se coloca sobre una almohadilla de gel de sílice (1 kg) en un embudo de vidrio fritado de 3 l, y se eluye con 50% EtOAc-hexanos (5 l) y EtOAc (7 l). Las fracciones que contienen el producto se concentran en un matraz de fondo redondo de 3 l para dar 329 g (84%, 60% de v) del triol (PM 592.97, TLC (EtOAc) Rf 0.35).

(6) Una lechada del triol obtenido en (5) anteriormente (329 g, 0.555 mol) en 2,2-dimetoxipropano (1.5 l) en un matraz de fondo redondo de 3 l se trata con ácido camforsulfónico (6.4 g, 0.028 mol) y se agita magnéticamente a temperatura ambiente toda la noche, dando una solución de color amarillo claro. NaHCO<sub>3</sub> sólido (4.6 g, 0.055 mol) se añade y la mezcla resultante se agita por 2 horas a temperatura ambiente y después se concentra hasta secarse. El producto crudo obtenido se disuelve en diclorometano (1.2 l), se divide en dos porciones iguales, y se coloca sobre gel de sílice (1 kg, pre-humedecido con 30% EtOAc/hexanos) en dos embudos de cristal fritado de 3 l, y se eluye con 30% EtOAc/hexanos (10 l) y 50% EtOAc/hexanos (8 l). Las fracciones que contienen el producto purificado se combinan y se concentran para dar el compuesto vi como un sólido amorfo. El producto puede purificarse adicionalmente por cristalización a partir de hexanos, si fuera necesario.

Fórmula molecular:	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>7</sub> Si
Peso molecular:	633.04
Rendimiento teórico:	587 g (basado en <u>v</u> )
Rendimiento esperado:	306 g (87%, 52% de <u>v</u> )
TLC:	Rf 0.60 (EtOAc)

(b) Producción de t-butildifenilsililo-2-deoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-[(R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-6-O-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-α-D-glucopiranosida (Esquema A, compuesto vii).

(1) Una solución del compuesto vi (141 g, 0.223 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 l) en un matraz de fondo redondo de 2 l se trata con ácido 3-(R)-(tetradecanoiloxi)tetradecanoico (101.7 g, 0.224 mol), DCC (55 g, como una masa fundida, 0.267 mol) y 4-pirrolidinopiridina (3.3 g, 0.022 mol), y se agita a temperatura ambiente toda la noche. El completamiento de la reacción se determinó por TLC (20% EtOAc/hexanos). La mezcla de reacción se filtra, se concentra hasta aprox. la mitad del volumen, se divide en dos porciones iguales, y se coloca sobre gel de sílice (1 kg, pre-humedecido con 2.5% EtOAc/hexanos) en dos embudos de cristal fritado de 3 l. La elución en gradiente con 2.5%, 5%, y 10% EtOAc/hexanos (8 l cada una) y la concentración de las fracciones que contienen el producto en un matraz de fondo redondo de 3 l da 220 g (92%) del éster (PM 1069.72, TLC (20% EtOAc/hexanos) Rf 0.53).

(2) El éster obtenido en (1) anteriormente (218 g, 0.204 mol) se suspende en 90% ac. AcOH (1 l) en un matraz de fondo redondo de 3 l y se agita (en un evaporador rotatorio) a 70°C por 2.5 horas, dando una solución lechosa. El completamiento de la reacción se determinó por TLC (20% EtOAc/hexanos). La mezcla de reacción se concentra y el AcOH residual se elimina azeotrópicamente con tolueno (2 x 500 ml). El producto crudo obtenido se disuelve en 10% EtOAc/hexanos (400 ml), se divide en dos porciones iguales, y se coloca sobre gel de sílice (1 kg) en dos embudos de cristal fritado de 3 l. La elución en gradiente con 10% EtOAc/hexanos (10 l) y 15%, 20%, y 30% EtOAc/hexanos (5 l cada una) y la concentración de las

fracciones que contienen el producto da 193 g (92%, 85% de vi) del diol (PM 1029.66, TLC (20% EtOAc) Rf 0.10) que contiene una pequeña cantidad (<5% por TLC) del subproducto 6-O-acetilo (Rf 0.25). (Nota: El subproducto 6-acetato se separa fácilmente por cromatografía de compresión radial como el derivado de 4-difenilfosfato en la Etapa (3) más abajo.)

(3) Una solución agitada magnéticamente del diol obtenido en (2) anteriormente (193 g, 0.187 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 l) a 0°C se trata con piridina (18.2 ml, 0.225 mol) seguido por clorofornato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (49.5 g, 0.206 mol). El progreso en la reacción se monitorea por TLC (20% EtOAc/hexanos). Una vez que la reacción se ha completado por TLC (típicamente 30-60 minutos, pero tiempos de reacción más largos pudieran requerirse), trietilamina (55 ml, 0.39 mol), 4-pirrolidinopiridina (13.9 g, 0.094 mol), y clorofosfato de difenilo (58.2 ml, 0.281 mol), se añaden secuencialmente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente toda la noche. El completamiento de la reacción se determinó por TLC (20% EtOAc/hexanos). La mezcla de reacción se concentra hasta secarse y el residuo obtenido se particiona entre EtOAc (1.5 l) y 1.2 N ac. HCl (2 l) en un embudo de separación de 6 l y las capas se separan. La capa de EtOAc se lava con agua (2 l) y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentra. El residuo obtenido se disuelve en 10% EtOAc/hexanos (500 ml) y se purifica por la elución en gradiente en un sistema Biotage 150 Hi (columna de 150l) con 10% EtOAc/hexanos (50 l), recogiendo 950 ml de las fracciones. Las fracciones que contienen el compuesto vii se combinan y se concentran.

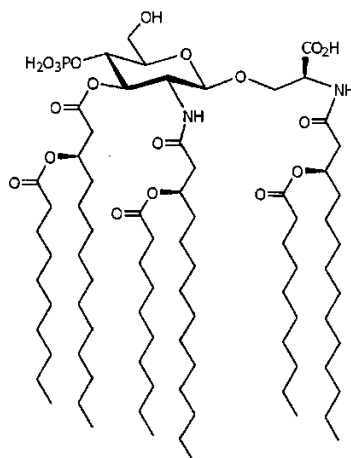
fórmula molecular:	C <sub>70</sub> H <sub>98</sub> Cl <sub>6</sub> NO <sub>15</sub> PSi
peso molecular:	1465.30
rendimiento teórico:	326.8 g (basado en <u>vi</u> )
rendimiento esperado:	211 g (77%, 65% de <u>vi</u> )
TLC:	Rf 0.47 (20% EtOAc/hexanos)

(c) Producción de cloruro de 2-deoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-[(R)-3-tetradecanoiloxi-tetradecanoil]-6-O-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-α-D-glucopiranosilo (Esquema A, compuesto viii).

Una solución del compuesto vii (192 g, 0.131 mol) en CHCl<sub>3</sub> (2 l) a 0 °C en un matraz de fondo redondo de 5 l se trata con α,α-diclorometil éter de metilo (78 ml, 0.87 mol), seguido por ZnCl<sub>2</sub> (1.0 M en éter, 100 ml, 0.1 mol) en forma de gotas por medio de un embudo de adición. El baño frío se se eliminó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El completamiento de la reacción se determinó por TLC (20% EtOAc/hexanos). La mezcla de reacción se trata con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. frío (1 l), se agita por 1 hora, y las capas se separan en un embudo de separación de 6 l. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. El residuo obtenido se purifica en un sistema Biotage 150 Hi (columna de 150l) eluyendo con 10% EtOAc/hexanos (80 l, 950 ml de las fracciones). Las fracciones que contienen el producto puro se combinan y se concentran.

fórmula molecular:	C <sub>54</sub> H <sub>79</sub> Cl <sub>7</sub> NO <sub>14</sub> P
peso molecular:	1245.36
rendimiento teórico:	163.2 g
rendimiento esperado:	141 g (86%)
TLC:	Rf 0.42 (20% EtOAc/hexanos)

**Ejemplo 2 - Preparación de sal de (N-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]-O-[2-deoxi-4-O-fosfono-2-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-O-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopiranosil]-L-serina trietilamonio** [un compuesto de la Fórmula (Ia) en la cual R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=n-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>CO, Z=Y=O, n=m=p=q=0, r=10, R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>7</sub>=R<sub>9</sub>=H, R<sub>6</sub>=CO<sub>2</sub>H, R<sub>8</sub>=PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>], específicamente



Este ejemplo utiliza un proceso como se muestra en el Esquema 1.

- 5 (1) Una solución de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxi-carbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosida (5.33g, 10.2 mmol) y bencil N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-L-serina (4.16g, 11.2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (15 ml) se trató en forma de gotas con eterato de trifluoruro de boro (2.59 ml, 20.4 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con  $\text{Et NaHCO}_3$  (20 ml) y las capas se separaron. Las capa acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (2x10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron al vacío. La cromatografía rápida en gel de sílice (elución en gradiente, 20–50%  $\text{AcOEt}$ /hexanos) proporcionó 7.42 g (87%) de bencil éster de N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-O-[3,4,6-tetra-O-acetil-2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosil]-L-serina como un sólido blanco (compuesto 9;  $\text{X}=\text{O}$ ,  $n=m=p=q=0$ ,  $r=10$ ,  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_7=\text{H}$ ,  $\text{R}_6=\text{CO}_2\text{Bn}$ ).
- 10 (2) Una solución del compuesto preparado en (1) anteriormente (408 mg, 0.49 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 20 ml) se hidrogenó en presencia de 10% paladio sobre carbono (30 mg) a temperatura ambiente y presión atmosférica por 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía rápida en gel de sílice con 2%  $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$  seguido por 10%  $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$  proporcionó 347 mg (98%) de N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-O-[3,4,6-tetra-O-acetil-2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosil]-L-serina como un sólido blanco. (Compuesto 9;  $\text{X}=\text{O}$ ,  $n=m=p=q=0$ ,  $r=10$ ,  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_7=\text{H}$ ,  $\text{R}_6=\text{CO}_2\text{H}$ )
- 15 (3) Una solución del compuesto preparado en (2) anteriormente (998 mg, 1.34 mmol) en metanol (15.5 ml) se trató con hidróxido de amonio (0.21 ml, 5.37 mmol) a temperatura ambiente por 16 h, seguido por hidróxido de amonio adicional (0.21 ml, 5.37 mmol) por 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido blanco. Una suspensión del sólido blanco en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (33.5 ml) se trató con bromuro de bencilo (0.80 ml, 6.7 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (432 mg, 1.34 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (33.5 ml) y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 24 h y las capas se separaron. Las capa acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (2x15ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en piridina anhidra (10 ml), se trató con cloruro de t-butildimetilsililo (242 mg, 1.61 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla de reacción se trató con cloruro de t-butildimetilsililo adicional (242 mg, 1.61 mmol) y se agitó 1.5 h. La mezcla de reacción se particionó entre  $\text{CHCl}_3$  (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). Las capa acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (2x15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. La cromatografía rápida en gel de sílice usando la elución en gradiente (1.0  $\rightarrow$  1.25%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ ) proporcionó 724 mg (66%) de bencil éster de N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-O-[6-O-t-butildimetilsilil-2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosil]-L-serina como un sólido blanco. (Compuesto 12  $\text{PG}=\text{Troc}$ ,  $\text{X}=\text{O}$ ,  $n=m=p=q=0$ ,  $r=10$ ,  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_7=\text{H}$ ,  $\text{R}_6=\text{CO}_2\text{H}$ )
- 20 (4) Una solución del compuesto preparado en (3) anteriormente (892 mg, 1.09 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10.5 ml) se trató con ácido (R)-3-decanoiloxitetradecanoico (476 mg, 1.20 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida metyoduro (EDC-Mel; 355 mg, 1.20 mmol), y 4-pirrolidinopiridina (8 mg, 0.054 mmol) a 0  $^\circ\text{C}$  por 1 h. La mezcla de reacción se trató con ácido (R)-3-decanoiloxitetradecanoico adicional (60 mg) y EDC.Mel (60 mg) a 0  $^\circ\text{C}$ , se agitó 30 min, y se concentró al vacío. La cromatografía rápida en gel de sílice con 1:6  $\text{AcOEt}$ -hexanos proporcionó 1.10 g (85%) de bencil éster de N-(2,2,2-tricloroetoxi-carbonil)-O-[6-O-t-butildimetilsilil-3-O-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]-2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosil]-L-serina como un aceite incoloro.
- 25  
30  
35  
40

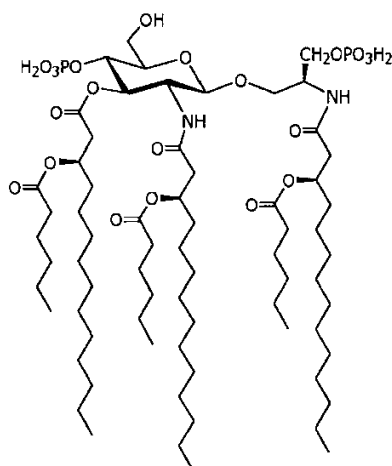


(5) Una solución del compuesto preparado en (4) anteriormente (1.162 g, 0.967 mmol) en 20% THF ac. (16 ml) se trató con polvo de zinc (632 mg, 9.67 mmol) y ácido acético (0.12 ml, 2.13 mmol) y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío. El sólido blanco hueso resultante se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (15 ml) y se lavó sucesivamente con porciones de 15 ml de 0.1M HCl,  $\text{NaHCO}_3$  saturado ac., y  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío y el residuo resultante se secó toda la noche bajo alto vacío. Una solución del residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (9.5 ml) se trató con ácido (R)-3-decanoiloxitetradecanoico (848 mg, 2.13 mmol) y EDC.Mel (632 mg, 2.13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (elución en gradiente; 20  $\rightarrow$  25% AcOEt/hexanos) para dar 1.03 g (66%) de bencil éster de N-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]-O-[6-O-t-butildimetilsilil-2-deoxi-2-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-O-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]- $\beta$ -D-glucopiranosil]-L-serina como un sólido vidrioso. (Compuesto 13  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{n-C}_9\text{H}_{19}\text{CO}$ ,  $\text{X}=\text{O}$ ,  $\text{n}=\text{m}=\text{p}=\text{q}=0$ ,  $\text{r}=10$ ,  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_7=\text{H}$ ,  $\text{R}_6=\text{CO}_2\text{Bn}$ ).

(6) Una solución del compuesto preparado en (5) anteriormente (112 mg, 0.069 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) bajo argón se trató con dibencil diisopropil fosforamidita (39  $\mu\text{l}$ , 0.12 mmol) y tetrazol (12 mg, 0.173 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0  $^\circ\text{C}$  y se trató con ácido m-clorop erbenzoico (m-CPBA; 33 mg, 0.193 mmol) por 30 min. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  saturado ac. (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 15 min. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (3x5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron al vacío. La cromatografía rápida con 25% AcOEt-hexanos dio un producto parcialmente purificado el cual se sometió nuevamente a cromatografía en gel de sílice con 20% AcOEt-hexanos para dar 122 mg (93%) de bencil éster de N-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]-O-[6-O-t-butildimetilsilil-2-deoxi-4-O-difenilfosfono-2-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-O-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]- $\beta$ -D-glucopiranosil]-L-serina como un aceite incoloro.

(7) Una solución del compuesto preparado en (6) anteriormente (232 mg, 0.124 mmol) en THF anhidro (10 ml) se hidrogenó en presencia de 20% hidróxido de paladio sobre carbono (46 mg) a temperatura ambiente y presión atmosférica por 36 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío. El aceite resultante (181 mg) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 ml) y se trató con ácido trifluoacético (29  $\mu\text{l}$ ) y se agitó bajo argón a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se concentró y co-evaporó con hexanos (2x5 ml). La cromatografía rápida en gel de sílice con cloroformo-metanol-agua-trietilamina (elución en gradiente; 87:12:0.5:0.5  $\rightarrow$  77:22.5:0.5:0.5) proporcionó 102 mg (55%) de sal de N-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]-O-[2-deoxi-4-O-fosfono-2-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-O-[(R)-3-decanoiloxitetradecanoil]- $\beta$ -D-glucopiranosil]-L-serina trietilamonio (RC-527) como un sólido incoloro.

**Ejemplo 3 - Preparación de sal de (S)-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]-3-fosfonooxipropil 2-deoxi-4-O-fosfono-3-O-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoil]-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]- $\beta$ -D-glucopiranosida Bis(trietil)amonio** [un compuesto de la Fórmula (I) en la cual X es (Ia), específicamente  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{n-C}_5\text{H}_{11}\text{CO}$ ,  $\text{Z}=\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{n}=\text{m}=\text{p}=\text{q}=0$ ,  $\text{r}=10$ ,  $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_7=\text{R}_9=\text{H}$ ,  $\text{R}_6=\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{R}_8=\text{PO}_3\text{H}_2$ ], específicamente:



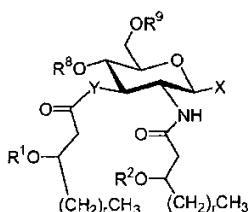
Este ejemplo utiliza un proceso como se muestra en Esquema 1.

(1) De la misma manera que se describió en el Ejemplo 2-(3), 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosida (0.62 g, 1.18 mmol) y (S)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-3-benciloxi-1-

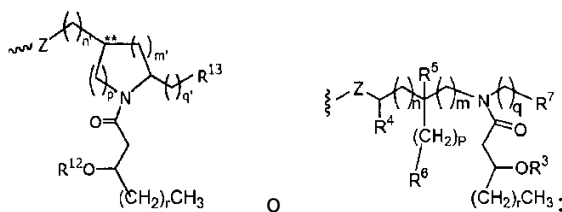
- propanol (0.46 g, 1.30 mmol) se acoplaron en presencia de eterato de trifluoruro de boro (0.3 ml, 2.4 mmol) para dar (R)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-3-benciloxi-1-propil 2-deoxi-3,4,6-tetra-O-acetil-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosida como un sólido de color amarillo claro. (Compuesto 9; X=O, n=m=p=q=0, r=10, R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>7</sub>=H, R<sub>6</sub>=CH<sub>2</sub>OBn). Una solución de este compuesto en metanol (15 ml) se trató con hidróxido de amonio (0.21 ml, 5.37 mmol) a temperatura ambiente por 19 h, seguido por hidróxido de amonio adicional (0.20 ml, 5.1 mmol) por 25 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido blanco. La cromatografía rápida en gel de sílice (elución en gradiente 5→6% CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>) proporcionó 0.57 g (63%) de 3-benciloxi-(R)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)propil 2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosida como un sólido vidrioso.
- (2) Una solución del compuesto preparado en (2) anteriormente (0.57 g, 0.83 mmol) en piridina anhidra (8.5 ml) se trató con cloruro de t-butildimetilsililo (0.15 g, 0.99 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. Se añadió cloruro de t-butildimetilsililo adicional (0.15 g, 0.99 mmol) y después de otra 1.5 h la mezcla de reacción se particionó entre CHCl<sub>3</sub> (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) y las capas se separaron. Las capa acuosa se extrajo CHCl<sub>3</sub> (2x10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron al vacío. La cromatografía rápida en gel de sílice (elución en gradiente; 80:1→60:1 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH) proporcionó 0.65 g (98%) de 3-benciloxi-(R)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)propil 6-O-t-butildimetilsilil-2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosida como un sólido blanco.
- (3) De la misma manera que se describió en el Ejemplo 2-(4), el compuesto preparado en (2) anteriormente (0.47 g, 0.59 mmol) se aciló con ácido (R)-3-hexanoiloxitetradecanoico (0.22 g, 0.64 mmol) en presencia de EDC-Mel (0.21 g, 0.70 mmol) y 4-pirrolidinopiridina (4 mg, 0.03 mmol) para proporcionar 0.58 g (88 %) de 3-benciloxi-(R)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)propil 6-O-t-butildimetilsilil-3-O-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoil]-2-deoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- $\beta$ -D-glucopiranosida como un aceite incoloro.
- (4) De la misma manera que se describió en el Ejemplo 2-(5), el compuesto preparado en (3) anteriormente (0.58 g, 0.51 mmol) se desprotegió con zinc (0.34 g, 5.14 mmol) (R)-3-hexanoiloxitetradecanoico (0.39 g, 1.13 mmol) en presencia de EDC.Mel (0.34 g, 1.13 mmol) para proporcionar 0.41 g (56%) de 3-benciloxi-(R)-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]propil 6-O-t-butildimetilsilil-3-O-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoil]-2-deoxi-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]- $\beta$ -D-glucopiranosida como un aceite incoloro (compuesto 13 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>CO, X=O, n=m=p=q=0, r=10, R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>7</sub>=H, R<sub>6</sub>=CH<sub>2</sub>OBn).
- (5) Una solución del compuesto preparado en (4) anteriormente (0.41 g, 0.29 mmol) en THF (18 ml) se hidrogenó en presencia de hidróxido de paladio (0.04 g) a temperatura ambiente y presión atmosférica por 17 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía rápida en gel de sílice (elución en gradiente; 1:2→1:8 acetato de etilo/heptano) proporcionó 0.3 g (77%) de 3-hidroxi-(R)-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]propil 6-O-t-butildimetilsilil-3-O-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoil]-2-deoxi-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]- $\beta$ -D-glucopiranosida como un aceite incoloro (compuesto 13 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>CO, X=O, n=m=p=q=0, r=10, R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>7</sub>=H, R<sub>6</sub>=CH<sub>2</sub>OH).
- (6) De la misma manera que se describió en el Ejemplo 2-(6), el compuesto preparado en (5) anteriormente (0.30 g, 0.22 mmol) se fosforiló con dibencil diisopropilfosforamidita (0.25 ml, 0.75 mmol), tetrazol (0.08 g, 1.11 mmol), y m-CPBA (0.33 g, 1.95 mmol) para dar 0.30 g (73%) de 3-dibencilfosfonooxi-(R)-2-[(R)-3-hexanoiloxi-tetradecanoilamino]propil 4-dibencilfosfono-6-O-t-butildimetilsilil-3-O-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoil]-2-deoxi-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]- $\beta$ -D-glucopiranosida como un aceite incoloro.
- (7) Una solución del compuesto preparado en (6) anteriormente (302 mg, 0.16 mmol) en THF anhidro (13 ml) se hidrogenó en presencia de 20% hidróxido de paladio sobre carbono (60 mg) a temperatura ambiente y presión atmosférica por 27 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío. Una solución del aceite resultante (226 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.5 ml) se trató con ácido trifluoacético (0.04 ml, 0.49 mmol) y se agitó bajo argón a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró y co-evaporó con hexanos (2x5 ml), y el residuo resultante se secó bajo alto vacío para dar el producto crudo (226 mg). Una porción del producto crudo (102 mg) se disolvió en 1:2 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (9 ml), se cargó en una columna de DEAE-celulosa (15 g, flujo rápido, Sigma), y se eluyó con 2:3:1 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH:H<sub>2</sub>O usando un gradiente de 0 a 0.1 M de de sal de NH<sub>4</sub>OAc. Las fracciones que contienen el producto purificado se combinaron, se lavaron con 0.1 N ac. HCl, y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se liofilizó a partir de 1% trietilamina ac. (pirógeno libre) para dar 82 mg (81%) de sal de (S)-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]-3-fosfonooxipropil 2-deoxi-4-O-fosfono-3-O-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoil]-2-[(R)-3-hexanoiloxitetradecanoilamino]- $\beta$ -D-glucopiranosida bis(trietil)amonio como un polvo blanco: positivo FAB-MS calculada para [M+Na]<sup>+</sup> 1407.8534, encontrado 1407.8689; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/ CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  (ppm) 5.23-5.16 (m, 4H), 4.67 (d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.19-3.83 (m, 7H), 3.49 (m, 2H), 3.06 (m, 12H), 2.64-2.23 (m, 12H), 1.58-1.56 (m, 12H), 1.23 (m, 94 H), 0.88-0.87 (m, 18H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/ CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  (ppm) 173.7, 173.3, 173.2, 170.3, 170.1, 100.0, 74.6, 74.0, 70.9, 70.8, 70.3, 66.6, 63.5, 60.4, 54.2, 45.8, 41.1, 40.7, 39.3, 34.4, 34.3, 31.9, 31.3, 29.7, 29.4, 25.3, 24.7, 22.7, 22.3, 14.1, 13.9, 8.5.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de aminoalquil glucosaminida 4-fosfato que tiene la Fórmula:

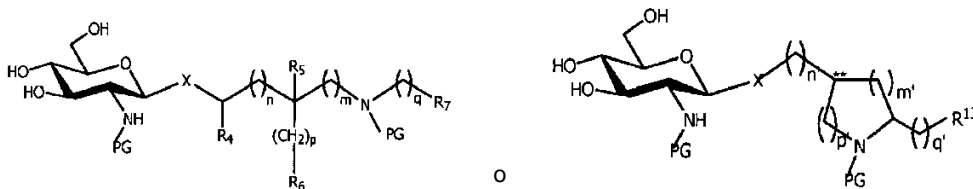


en donde X es



Y es -O- o -NH-; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente seleccionados de grupos acilo alifáticos de (C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>) saturados e insaturados; R<sup>8</sup> es -PO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H o grupos alifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>9</sup> es -H; en donde los subíndices n, m, p, q, n', m', p' y q' son cada uno independientemente un entero de 0 a 6, siempre que la suma de p' y m' sea un entero de 0 a 6, y el subíndice r sea independientemente un entero de 2 a 10; R<sup>3</sup>, R<sup>11</sup>, y R<sup>12</sup> son independientemente grupos acilo de (C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>) alifáticos saturados o insaturados; y uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es opcionalmente hidrógeno; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente seleccionados de H y metilo; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente seleccionados de H, OH, grupo oxialifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SR<sup>15</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -PO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -OPO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>15</sup> y -OSO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>, en donde R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente seleccionados de H y grupos alifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>10</sup> es seleccionado de H, CH<sub>3</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, ω-fosfonooxialquilo de (C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>), y ω-carboxialquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>); R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H, OH, grupo oxialifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -PO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -OPO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>, -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>17</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, y -CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, en donde R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son cada uno independientemente seleccionados de H y grupos alifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); Z es -O- o -S-; que comprende:

(a) 6-O-sililar selectivamente un derivado de 2-amino-2-deoxi-β-D-glucopiranososa que tiene la Fórmula:



en donde X es O ó S; y PG independientemente representa un grupo protector que forma un éster, un éter o un carbonato con el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo o que forma una amida o un carbamato con el átomo de nitrógeno de un grupo amino, respectivamente; con un clorosilano trisustituido R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>Si-Cl en donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, y R<sub>c</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y fenilo opcionalmente sustituido, en presencia de una amina terciaria, para dar un derivado 6-sililado; (b) selectivamente acilar la posición 3-OH del derivado 6-O-sililado resultante con un ácido (R)-3-alcanoiloxialcanoico o un ácido (R)-3-hidroxialcanoico protegido con hidroxilo en presencia de un reactivo de carbodiimida y 4 dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina catalítica para dar un derivado 4-O-acilado;

(c) selectivamente desproteger los grupos protectores de nitrógeno, secuencialmente o simultáneamente, y N,N-diacilar la diamina resultante con un ácido (R)-3-alcanoioloalcanoico o un ácido (R)-3-hidroxi-alcanoico protegido con hidroxilo en presencia de un reactivo de acoplamiento péptido;  
 (d) introducir un grupo fosfato protegido en la posición 4 con un reactivo de clorofosfato o fosforamida para dar un fosfotriéster; y  
 (e) simultáneamente o secuencialmente desproteger el fosfato, sililo, y los grupos protectores restantes.

2. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 donde PG representa grupos 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo y el reactivo de clorosilano trisustituido es t-butildimetilclorosilano.

3. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 donde el reactivo de carbodiimida usado para 3-O-acilación es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida metyoduro y el catalizador es 4-pirrolidinopiridina.

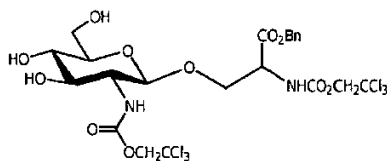
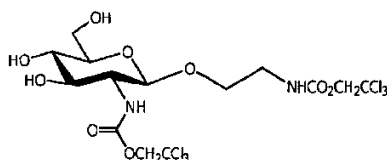
4. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 donde el reactivo de acoplamiento peptídico usado para la N-acilación es 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida metyoduro.

5. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 donde el grupo protector de fosfato es bencilo, bencilo sustituido, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, o alilo.

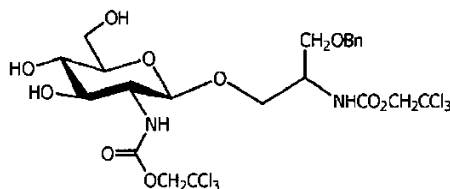
6. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 donde PG representa grupos 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo, el reactivo de clorosilano trisustituido es t-butilclorodimetilsilano, y el grupo protector de fosfato es bencilo.

7. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 donde PG representa grupos 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, el reactivo de clorosilano trisustituido es t-butilclorodimetilsilano, y el grupo protector de fosfato es bencilo.

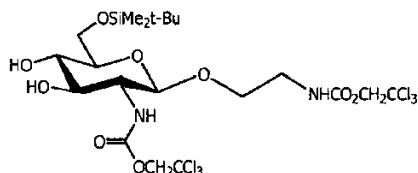
8. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 donde el derivado de 2-amino-2-deoxi-β-D-glucopiranososa tiene la fórmula:



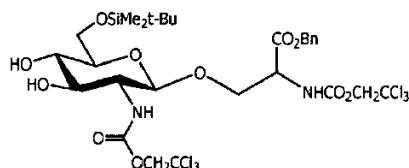
o



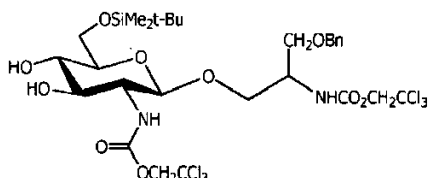
9. Un método de acuerdo a la reivindicación 8 en donde el derivado de glucopiranososa reacciona con t-butilclorodimetilsilano en presencia de una amina terciaria para dar un derivado 6-O-sililado que tiene la Fórmula:



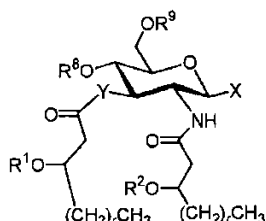
- 5 **10.** Un método de acuerdo a la reivindicación 8 en donde el derivado de glucopiranososa reacciona con t-butilclorodimetilsilano en presencia de una amina terciaria para dar un derivado 6-O-sililado que tiene la Fórmula:



- 10 **11.** Un método de acuerdo a la reivindicación 8 en donde el derivado de glucopiranososa reacciona con t-butilclorodimetilsilano en presencia de piridina para dar un derivado 6-O-sililado que tiene la Fórmula:

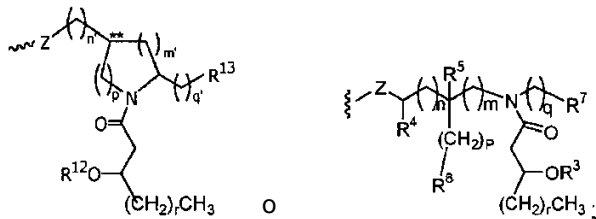


- 15 **12.** Un método para preparar un compuesto de aminoalquil glucosaminida 4-fosfato que tiene la Fórmula:



en donde X es

20

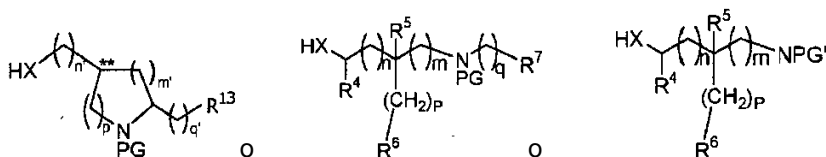


25

Y es -O- o -NH-;  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente seleccionados de grupos acilo alifáticos de ( $C_2$ - $C_{24}$ ) saturados e insaturados;  $R^8$  es  $-PO_3R^{11}R^{12}$ , en donde  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente -H o grupos alifáticos de ( $C_1$ - $C_4$ );  $R^9$  es -H; en donde los subíndices n, m, p, q, n', m', p' y q' son cada uno independientemente un entero de 0 a 6, siempre que la suma de p' y m' sea un entero de 0 a 6, y el subíndice r sea independientemente un entero de 2 a 10;  $R^3$ ,  $R^{11}$ , y  $R^{12}$  son independientemente grupos acilo de ( $C_2$ - $C_{24}$ ) alifáticos saturados o insaturados; y cuando X es la Fórmula (Ia) o (Ic), entonces uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es opcionalmente hidrógeno;  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente seleccionados de H y metilo;  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente

seleccionados de H, OH, grupo oxialifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SR<sup>15</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -PO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -OPO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>15</sup> y -OSO<sub>3</sub>R<sup>15</sup>, en donde R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente seleccionados de H y grupos alifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>10</sup> es seleccionado de H, CH<sub>3</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, ω-fosfonooxialquilo de (C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>), y ω-carboxialquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>); R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H, OH, grupo oxialifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -PO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -OPO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>, -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>17</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, y -CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, en donde R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son cada uno independientemente seleccionados de H y grupos alifáticos de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y Z es -O- o -S-; que comprende:

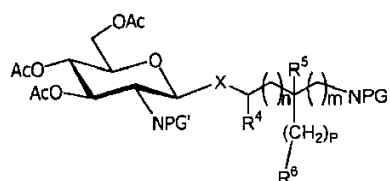
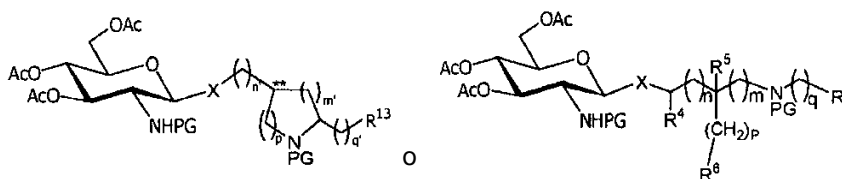
(1) glicosilar un alcohol o tiol que tiene la Fórmula:



en donde X es S u O, PG es acetilo o acetilo sustituido y PG' es ftaloilo o ftaloilo sustituido, con un donante de glicosilo que tiene la Fórmula:



en donde PG es acetilo o acetilo sustituido y PG' es ftaloilo o ftaloilo sustituido, y Q es Cl, Br, F, OAc, o C(CCl<sub>3</sub>)=NH, en presencia de un catalizador de ácido de Lewis para dar un derivado 2-amino-2-deoxi-β-D-glucopiranososa que tiene la Fórmula:



respectivamente  
en donde X es S u O;

(2) desproteger selectivamente los grupos acetato con enlace O presentes en el derivado 2-amino-2-deoxi-β-D-glucopiranososa con hidróxido de amonio o metóxido de sodio en metanol;

(3) 6-O-alquilar selectivamente el derivado desacetilado resultante de la etapa (2) con un haluro de alquilo en presencia de una amina terciaria para formar un metilo sustituido, etilo sustituido, bencilo o bencil éter sustituido;

(4) desproteger selectivamente los grupos PG o PG' con una base álcali o diamina;

(5) tri-acilar simultáneamente o secuencialmente los dos grupos amino y la posición 3-OH con un ácido (R)-3-alcanoiloxialcanoico o ácido (R)-3-hidroxi-alcanoico protegido con hidroxilo en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico;

(6) introducir un grupo fosfato en la posición 4-OH con un reactivo de clorofosfato o fosforamidita para dar un fosfotriéster; y

(7) desproteger simultáneamente o secuencialmente el grupo fosfato, el grupo 6-O-alquilo, y cualquier grupo protector restante.

13. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde PG' es un grupo ftaloilo o tetracloroftaloilo.

14. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde PG es un grupo acetilo.

15. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde PG' es un grupo ftaloilo, Q es OAc, y el catalizador de glicosilación de ácido de Lewis es cloruro estánnico.

16. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde PG' es un grupo ftaloilo, Q es C(CCl<sub>3</sub>)=NH, y el catalizador de ácido de Lewis es eterato de trifluoruro de boro.

17. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde PG' es un grupo ftaloilo, Q es C(CCl<sub>3</sub>)=NH, y el catalizador de ácido de Lewis es trimetilsilil trifluorometanosulfonato.

18. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde PG es un grupo acetilo, Q es OAc, y el catalizador de glicosilación de ácido de Lewis es eterato de trifluoruro de boro, cloruro férrico, o trimetilsilil trifluorometanosulfonato.

19. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde el grupo protector 6-OH es un grupo trifenilmetilo o trifenilmetilo sustituido.

20. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde los grupos ftaloilo se eliminan con hidrato de hidrazina, una alquildiamina o una alquildiamina aglutinada con resina.

21. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde el reactivo de acoplamiento peptídico usado para la acilación de los grupos amino es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida metyoduro.

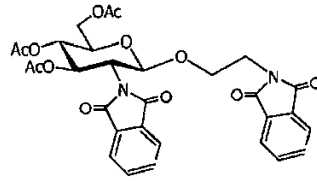
22. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde el reactivo de acoplamiento peptídico usado para la acilación de la posición 3-OH es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida metyoduro y que comprende además realizar dicha acilación de la posición 3-OH en presencia de un catalizador de 4-pirrolidinopiridina.

23. Un método de acuerdo a la reivindicación 22 en donde la acilación de los grupos amino y 3-OH se realiza secuencialmente.

24. Un método de acuerdo a la reivindicación 22 en donde la acilación de los grupos amino y 3-OH se realiza simultáneamente.

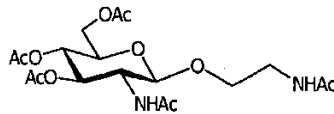
25. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde el grupo protector de fosfato es bencilo, bencilo sustituido, o t-butilo.

26. Un método de acuerdo a la reivindicación 12 donde el derivado de 2-amino-2-deoxi-β-D-glucopiranososa tiene la fórmula:



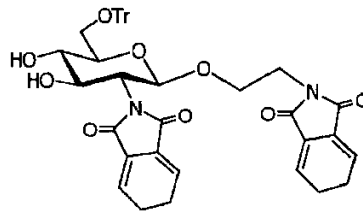
5

o



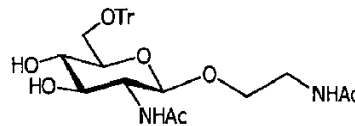
10

- 27.** Un método de acuerdo a la reivindicación 26 donde el derivado de 2-amino-2-deoxi-β-D-glucopiranososa se desacetila con metóxido de sodio en metanol, y el producto resultante reacciona con cloruro de trifenilmetilo opcionalmente sustituido en presencia de una amina terciaria para dar un derivado de 6-O-tritilo que tiene la Fórmula:



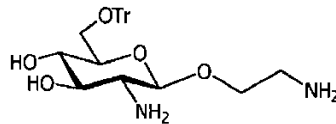
15

- 28.** Un método de acuerdo a la reivindicación 26 donde el derivado de 2-amino-2-deoxi-β-D-glucopiranososa se desacetila con metóxido de sodio en metanol y el producto resultante reacciona con cloruro de trifenilmetilo en presencia de una amina terciaria para dar un derivado de 6-O-tritilo que tiene la Fórmula:



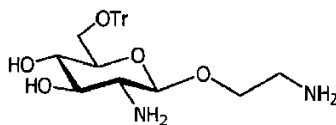
20

- 29.** Un método de acuerdo a la reivindicación 27 donde el derivado de 6-O-tritilo es N-desprotegido con una alquildiamina aglutinada con resina para formar un diamino diol que tiene la Fórmula:



25

- 30.** Un método de acuerdo a la reivindicación 29 donde el compuesto de la fórmula en la Reivindicación 28 es N-desprotegido con hidróxido de bario acuoso para formar un diamino diol que tiene la Fórmula:



30

- 31.** Un compuesto que tiene la fórmula:



