

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 089**

51 Int. Cl.:

C07H 5/04 (2006.01)

C07D 211/40 (2006.01)

C07D 211/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2006** **E 06772888 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015** **EP 2027137**

54 Título: **Purificación de imino- y amino-azúcares**

30 Prioridad:

08.06.2005 US 689130 P

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

02.06.2015

73 Titular/es:

AMICUS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1 CEDAR BROOK DRIVE
CRANBURY, NJ 08512, US

72 Inventor/es:

MAJOR, MICHAEL;
PETERSON, ROBERT y
KOSINSKI, SZYMON

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 537 089 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

Purificación de imino- y amino-azúcares.

Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la Solicitud de Patente Provisional U.S. Número de Serie 60/689.130, presentada el 8 de junio de 2005.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un proceso para purificación de imino- o amino-azúcares, tales como D-1-desoxigalactonojirimicin-hidrocloruro (DGJ·HCl). Este proceso puede utilizarse para producir cantidades de multi-kilogramos de estos azúcares nitrogenados.

10

Los azúcares son útiles en farmacología dado que se ha encontrado que, en múltiples procesos biológicos, los mismos juegan un papel importante en la inhibición selectiva de diversas funciones enzimáticas. Un tipo importante de azúcares es el de los inhibidores de glucosidasas, que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos. Las galactosidasas catalizan la hidrólisis de enlaces glicosídicos que son importantes en el metabolismo de los carbohidratos complejos. Los inhibidores de galactosidasas, tales como D-1-desoxigalactonojirimicina (DGJ), pueden utilizarse en el tratamiento de muchas enfermedades y afecciones, con inclusión de diabetes (v.g., U.S. Pat. 4.634.765), cáncer (v.g., U.S. Pat. 5.250.545), herpes (v.g., U.S. Pat. 4.957.926), HIV y Enfermedad de Fabry (Fan et al., *Nat. Med.* 1999, 5:1, 112-5).

15

20

Comúnmente, los azúcares se purifican por separación cromatográfica. Eso puede hacerse rápida y eficientemente para síntesis a escala de laboratorio; sin embargo, la cromatografía en columna y técnicas similares de separación resultan menos útiles cuando se purifican cantidades mayores de azúcar. El tamaño de la columna, la cantidad de disolventes y la fase estacionaria (v.g., gel de sílice) requeridos y el tiempo necesario para la separación aumentan cada uno con la cantidad de producto purificado, haciendo poco realista la purificación de la síntesis en la escala de multi-kilogramos utilizando cromatografía en columna.

25

Otra técnica común de purificación para los azúcares utiliza una resina cambiadora de iones. Esta técnica puede ser tediosa, requiriendo un pretratamiento pesado de la resina cambiadora de iones. Las resinas de intercambio iónico disponibles no son tampoco necesariamente capaces de separar los azúcares de las sales (v.g., NaCl). Las resinas ácidas tienden a separar a la vez los iones metálicos encontrados en el producto bruto y los amino- o imino-azúcares de la solución, y por tanto no son útiles. El descubrimiento de una resina que pueda separar selectivamente los cationes metálicos y dejar los amino- o imino-azúcares en solución no es trivial. Adicionalmente, después de purificación de un azúcar utilizando una resina cambiadora de iones, se requiere un paso adicional de concentración de la solución acuosa diluida. Este paso puede causar descomposición del azúcar, lo cual produce contaminantes y reduce el rendimiento.

30

35

Las patentes de los Estados Unidos 6.740.780, 6.683.185, 6.653.482, 6.653.480, 6.649.766, 6.605.724, 6.590.121, y 6.462.19 describen un proceso para la preparación de iminoazúcares. Estos compuestos se preparan generalmente a partir de compuestos intermedios oxima protegidos en hidroxilo por formación de una lactama que se reduce al hexitol. Sin embargo, este proceso presenta desventajas para la producción en escala de multi-kilogramos en lo que respecta a seguridad, aumento de escala, manipulación, y complejidad de síntesis. Por ejemplo, varias de las síntesis descritas utilizan cromatografía flash para purificación o tratamiento con resinas de intercambio iónico, procedimiento que no es practicable a escala mayor.

40

45

Un iminoazúcar particularmente útil es DGJ. Existen varias preparaciones de DGJ descritas en publicaciones, la mayoría de las cuales no son adecuadas para un laboratorio industrial a escala preparativa (v.g., > 100 g). Una síntesis de este tipo incluye una síntesis de D-galactosa (Santoyo-González, et al., *Synlett* 1999, 593-595; *Synthesis* 1998, 1787-1792), en la cual se expone el uso de cromatografía para la purificación de la DGJ así como para la purificación de compuestos intermedios de DGJ. Se describe también el uso de resinas de intercambio iónico para la purificación de DGJ, pero no se hace indicación alguna de qué resina, en todo caso, podría ser viable para la purificación de DGJ en escala preparativa. La mayor escala de DGJ preparada que se ha publicado es 13 g (véase Fred-Robert Heiker, Alfred Matthias Schueller, *Carbohydrate Research*, 1986, 119-129). En esta publicación, se aisló DGJ por agitación con la resina de intercambio iónico Lewatit MP 400 (OH⁻) y se cristalizó con etanol. Sin embargo, este proceso no puede escalarse fácilmente a cantidades de multi-kilogramos.

50

US 2004/063973 da a conocer un método para la purificación de un azúcar imino-hexosa que incluye mezclar el iminoazúcar con HCl concentrado y cristalización del azúcar por adición de agua.

Análogamente, otros azúcares industrial y farmacéuticamente útiles se purifican por lo general utilizando cromatografía y resinas de intercambio iónico que no pueden escalarse fácilmente para la purificación de cantidades de multi-kilogramos.

55

Por tanto, existe necesidad de un proceso para purificación de azúcar azúcares nitrogenados, preferiblemente amino- o imino-azúcares hexosa que sea simple y eficaz en costes para síntesis en gran escala.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas a esta memoria.

Se ha descubierto ahora que los azúcares nitrogenados, es decir amino- o imino-azúcares, pueden proporcionarse eficientemente en un proceso de gran escala por tratamiento del amino- o imino-azúcar bruto con ácido clorhídrico concentrado. No es necesario pretratamiento o dilución alguna tal como el requerido cuando se utilizan para purificación resinas de intercambio iónico. Los azúcares nitrogenados son solubles y suficientemente estables en HCl concentrado. Por tanto, puede utilizarse HCl para separar el azúcar de los cloruros de metal alcalino y alcalinotérreo insolubles (v.g., NaCl) en un proceso simple, rápido, y eficaz.

Estos cloruros de metal alcalino y alcalinotérreo se forman a partir de otras composiciones que contienen metal alcalino y alcalinotérreo que pueden utilizarse en uno de los pasos de síntesis de amino- o imino-azúcares para diversos propósitos, v.g., eliminación de grupos protectores. El tratamiento con HCl puede utilizarse para eliminar otras impurezas insolubles en ácido clorhídrico. En la síntesis de amino- o imino-azúcares, las composiciones que contienen metales alcalinos y alcalinotérreos tienen que eliminarse en la purificación final del amino- o imino-azúcar deseado. Un ejemplo del uso de compuestos que contienen metal alcalino y alcalinotérreo es el uso de bases para eliminar grupos protectores de acilo durante las síntesis de amino- o imino-azúcares. Por ejemplo, el metóxido de sodio en metanol se utiliza en el último paso de la síntesis de DGJ como catalizador en una reacción de transesterificación para eliminar los grupos protectores pivalóilo.

Otras características, ventajas y realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que sigue, los datos que se acompañan y las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos que siguen forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar ciertos aspectos adicionales de la invención. La invención puede comprenderse mejor por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas que se presenta en esta memoria.

Fig. 1. HPLC de DGJ purificado después de cristalización. La DGJ tiene una pureza superior a 99,5%.

Fig. 2A. ^1H NMR de DGJ (después de extracción con HCl y cristalización), de 0 a 15 ppm en DMSO.

Fig. 2B. ^1H NMR de DGJ (después de extracción con HCl y cristalización), de 0 a 5 ppm en DMSO.

Fig. 3A. ^1H NMR de DGJ purificado (después de recristalización), desde 0 a 15 ppm, en D_2O . Obsérvese que el resto OH ha intercambiado con OD.

Fig. 3B. ^1H NMR de DGJ purificado (después de recristalización), desde 0 a 4 ppm, en D_2O . Obsérvese que el resto OH se ha intercambiado con OD.

Fig. 4. ^{13}C NMR de DGJ purificado (después de recristalización), 45-76 ppm.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS

Las sales cloruro inorgánico polares no son solubles en ácido clorhídrico concentrado debido al efecto de ion común. El efecto de ion común ocurre cuando se mezclan una sal soluble que contiene un ion común con una sal ligeramente soluble y el equilibrio de la sal ligeramente soluble se modifica debido a la concentración incrementada del ion común. De acuerdo con el Principio de LeChatelier, la fatiga (concentración añadida) aplicada en los equilibrios de las sales ligeramente solubles desplazará el equilibrio para reducir la concentración del ion común y reducir por tanto la solubilidad de la sal ligeramente soluble.

Los amino- e imino-azúcares constituyen una clase importante de moléculas existentes naturalmente que tienen funciones biológicas importantes y diversas. (R. W. Jeanloz, Academic Press, Nueva York, 1969). Muchos de ellos existen naturalmente, en particular como componentes de diversos antibióticos y otras biomoléculas importantes. Los amino- e imino-azúcares pueden existir como glicosidos, y pueden purificarse por el método descrito en esta memoria. Estos glicosidos naturales contienen un azúcar (glicona) y un componente biológicamente activo (aglicona). Estos amino- o imino-azúcares incluyen el análogo de glucosa, nojirimicina, que se ha encontrado en un filtrado de *Streptomyces*, y 1-desoxinojirimicina (DNJ), que se ha encontrado en hojas de morera. Otros amino- o imino-azúcares hexosa naturales han sido descritos sistemáticamente como derivados de estos compuestos o azúcares heterocíclicos originarios, v.g. 1-desoxinojirimicina (2S-hidroximetil-3R,4R,5S-trihidroxi-piperidina o 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol). Existen una diversidad de rutas de síntesis para la producción de estos azúcares además del aislamiento de fuentes biológicas. Por ejemplo, DGJ ha sido sintetizado a partir de D-glucosa (Legler G, et al., *Carbohydr. Res.* 1986 1 de noviembre, 155:119-29); D-galactosa (Uriel, C., Santoyo-Gonzalez, F., et al., *Synlett* 1999 593-595; *Synthesis* 1998 1787-1792); galactopiranosas (Bernotas RC, et al., *Carbohydr. Res.* 1987 Sep 15; 167:305-11); ácido L-tartárico (Aoyagi et al., *J. Org. Chem.* 1991, 56, 815); quebrachoitol (Chida et al., *J. Chem. Soc., Chem Commun.* 1994, 1247); galactofuranosa (Paulsen et al., *Chem. Ber.* 1980, 113, 2601); benceno (Johnson et al., *Te-*

trahedron Lett. 1995, 36, 653); arabino-hexos-5-ulosa (Barili et al., Tetrahedron 1997, 3407); 5-azido-1,4-lactonas (Shilvock et al., Synlett, 1998, 554); desoxinojirimicina (Takahashi et al., J. Carbohydr. Chem. 1998, 17, 117); acetilglucosamina (Heightman et al., Helv. Chim. Acta 1995, 78, 514); mioinositol (Chida N, et al., Carbohydr. Res. 1992, 31 de diciembre; 237: 185-94); dioxanilpiperideno (Takahata et al., Org. Lett. 2003; 5(14); 2527- 2529); y (E)-2,4-pentadienol (Martin R, et al., Org Lett. 2000 Jan; 2(1):93-5) (Hughes AB, et al., Nat Prod Rep. 1994 abril; 11(2): 135-62). La síntesis de oligosacáridos que contienen N-metil-1-desoxinojirimicina ha sido descrita por Kiso (Bioorg Med Chem. 1994, noviembre; 2(11): 1295-308) donde se acoplaba el derivado protegido de 1-desoxinojirimicina con metil-1-tioglicosidos (donantes de glicosilo) de D-galactosa y triflato en presencia de un promotor de glicosilo. Los azúcares de segunda generación pueden purificarse también por el método de la presente invención. Estos compuestos tienen especificidad notablemente mejorada para inhibición de las glicosidasas y menos efectos secundarios, o menos intensos (v.g., problemas gastrointestinales). Una lista no limitante de azúcares (conforme a la invención, así como para propósitos de antecedentes) que pueden purificarse utilizando el método proporcionado en esta memoria se incluyen en la Tabla 1.

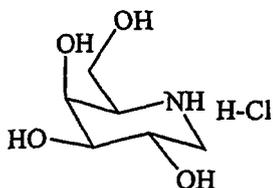
Tabla 1. Azúcares Hexosa Nitrogenados

D-1-Desoxigalactonojirimicina (DGJ)	α -Homalojirimicina (α -alo-HNJ)
Castanospermina	α -Homogalactonojirimicina (α -galacto-HNJ)
Swainsonina	N-Metil-1-desoxigalactonojirimicina (N-Me-DGJ)
1-Desoxinojirimicina (DNJ)	N-Etil-1-desoxigalactonojirimicina (N-Et-DGJ)
1-Desoximanojirimicina (mano-DNJ)	N-Propil-1-desoxigalactonojirimicina (N-Pr-DGJ)
1-Desoxi-3-epi-nojirimicina (alo-DNJ)	N-Butil-1-desoxigalactonojirimicina (N-Bu-DGJ)
1,2-Didesoxigalactonojirimicina	N-Hidroxietil-1-desoxigalactonojirimicina (N-HE-DGJ)
α -Homonojirimicina (α -HNJ)	β -1-C-Butil-desoxigalactonojirimicina
α -Homomanojirimicina (α -mano-HNJ)	

La síntesis y el aislamiento de estos compuestos brutos se conocen, y pueden encontrarse, por ejemplo, en las Patentes U.S. Nos. 4.861.892; 4.894.388; 4.910.310; 4.996.329; 5.011.929; 5.013.842; 5.017.704; 5.580.884; 5.286.877; 5.100.797; 6.291.657, y 6.599.919. Las síntesis de una diversidad de derivados de desoxinojirimicina (DNJ) se describen en las Patentes U.S. Nos. 5.622.972; 5.200.523; 5.043.273; 4.944.572; 4.246.345; 4.266.025; 4.405.714; y 4.806.650 y en la Solicitud U.S. No. Ser. 10/031.145. Compuestos azúcar adicionales y sus síntesis se describen en Jacob, G. S., et al., Cur. Opin. Struct. Biol. (1995) 5:605-611, y Winchester, B., et al., Glycobiol (1992) 2:199-210. Métodos adicionales para la síntesis de aminoazúcares se describen, por ejemplo, en A. Golebiowski, J. Jurczak, Synlett 241, 1992; J. Du Bois, et al. J. Am. Chem. Soc. 119:3179,1997; K. C. Nicolaou, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 39:2525, 2000.

Después de la síntesis, los azúcares descritos en esta memoria contendrán normalmente impurezas de compuesto que contiene metal alcalino o alcalinotérreo, tal como metóxido de sodio, que tienen que eliminarse.

Un amino-azúcar de interés particular para purificación por el método de la presente invención es DGJ. DGJ, o D-1-desoxigalactonojirimicina, descrita también como (2R,3S,4R,5S)-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxipiperina y 1-desoxigalactostatina, es un derivado de nojirimicina (5-amino-5-desoxi-D-galactopiranos) de la fórmula:



Puede utilizarse una extracción con ácido clorhídrico concentrado para separar el NaCl residual u otras sales e impurezas de un producto DGJ. La DGJ no se degrada o se deshidrata en estas condiciones y el cloruro de sodio se elimina completamente en una filtración simple. Por extracción de la DGJ utilizando HCl concentrado y cristalización, el producto DGJ exhibe pureza excelente y estructura cristalina.

El HCl concentrado disuelve el azúcar (v.g., DGJ hidrocloreto), y no NaCl u otros contaminantes de sales metálicas, permitiendo la separación de la DGJ de la sal. Esto es debido al menos en parte al efecto de ion común que juega un papel importante en la insolubilidad del NaCl. La DGJ es estable en el HCl concentrado y no se deshidrata, como ocurriría en otro ácido fuerte, tal como H₂SO₄. En una realización, una sal de DGJ bruta se extrae de la mezcla con ácido clorhídrico concentrado, dejando NaCl sin disolver. Después de filtración, puede precipitarse DGJ·HCl, por ejemplo, por vertido de la solución ácida en una solución de tetrahydrofurano/dietil-éter. La sal de DGJ puede formarse antes de la solvatación con HCl concentrado, o puede formarse durante la adición de HCl concentrado.

El procedimiento arriba descrito puede modificarse también de tal manera que el azúcar se añade primeramente a agua en lugar de ácido clorhídrico concentrado, y la solución se satura luego con cloruro de hidrógeno gaseoso.

El amino- o imino-azúcar es estable durante horas hasta días en el HCl concentrado, permitiendo la terminación del tratamiento en cualquier escala sin degradación del iminoazúcar.

- 5 Después de separar por filtración en ácido clorhídrico la solución del amino- o imino-azúcar de las sales inorgánicas insolubles, el amino- o imino-azúcar puede aislarse sin manipulación adicional alguna (v.g. eliminación del disolvente por concentración) por dilución con disolventes y mezclas de disolventes miscibles con el ácido clorhídrico concentrado, por ejemplo, tetrahidrofurano, etanol, acetona, o tetrahidrofurano/dietil-éter, y la cristalización resultante. Pueden utilizarse también otros disolventes y mezclas de disolventes. Después de esta operación, puede
10 repetirse la cristalización utilizando otros disolventes y mezclas de disolventes, v.g. agua/etanol para DGJ·HCl. El rendimiento de la purificación de DGJ·HCl, con inclusión de dos cristalizaciones en agua/etanol, es aproximadamente 80%.

- El término "impureza", como se utiliza en esta memoria, denota cualquier componente en el azúcar nitrogenado que es indeseable en el producto final. El término "contaminado" significa que existe una impureza en la muestra
15 contaminada. Como se utiliza en esta memoria, "HCl concentrado" se refiere a una solución que tiene al menos 35% de HCl. Como se utilizan en esta memoria, los términos "multi-kilogramo", "multi-kg", y "escala preparativa" denotan una escala de síntesis en la que el producto se obtiene en una cantidad mayor que 1 kilogramo, en un solo paso.

EJEMPLOS

- La presente invención se ilustra adicionalmente en los ejemplos que siguen, que no deben considerarse como
20 limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación y Purificación de DGJ

- Un galactofuranosido cristalino protegido obtenido por la técnica descrita por Santoyo-González, 5-azido-5-desoxi-1,2,3,6-tetrapivaloil- α -D-galactofuranosido (1250 g), se hidrogenó durante 1-2 días utilizando metanol (10 L) con
25 paladio sobre carbono (10%, húmedo, 44 g) a 50 psi (344,5 kPa) de H₂. Se añadió metóxido de sodio (25% en metanol, 1,25 L) y se continuó la hidrogenación durante 1-2 días a 100 psi (689 kPa) de H₂. Se separó el catalizador por filtración y la reacción se acidificó con solución metanólica de cloruro de hidrógeno (20%, 1,9 L) y se concentró para dar una mezcla bruta de DGJ·HCl y cloruro de sodio como un sólido. La pureza de la DGJ era aproximadamente 70% (pureza p/p) siendo el 30% restante en su mayor parte cloruro de sodio.

- El sólido se lavó con tetrahidrofurano (2 x 0,5 L) y éter (1 x 0,5 L), y se combinó luego con ácido clorhídrico
30 concentrado (3 L). La DGJ pasó a la solución, dejando NaCl sin disolver. La suspensión obtenida se filtró para eliminar el cloruro de sodio; el cloruro de sodio sólido se lavó con una porción adicional de ácido clorhídrico (2 x 0,3 L). Todas las soluciones de ácido clorhídrico se combinaron y se vertieron lentamente en una solución agitada de tetrahidrofurano (60 L) y éter (11,3 L). Se formó un precipitado mientras se continuaba la agitación durante 2 horas. La DGJ·HCl bruto sólido se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (0,5 L) y éter (2 x 0,5 L). Un espectro NMR se
35 muestra en FIGS. 2A-2B.

- Se secó el sólido y se recristalizó en agua (1,2 mL/g) y etanol (10 mL/1 ml de agua). Este paso de recristalización puede repetirse. Este procedimiento dio DGJ·HCl cristalino blanco, y se obtuvo usualmente con un rendimiento
40 aproximado de 70-75% (320-345 g). El producto de la purificación DGJ·HCl es un sólido cristalino blanco, HPLC > 98% (pureza p/p) como se muestra en FIG. 1. FIGS. 3A-3D y FIG. 4 muestran los espectros NMR de DGJ purificado, mostrando los seis carbonos del azúcar.

Ejemplo 2: Purificación de 1-desoximanojirimicina

- Se produce 1-desoximanojirimicina por el método descrito por Mariano (J. Org. Chem., 1998, 841-859, véase pag. 859). Sin embargo, en lugar de purificación por resina de intercambio iónico como la descrita por Mariano, la 1-
45 desoximanojirimicina se mezcla con HCl concentrado. La suspensión se filtra luego para eliminar la sal y el hidrocloreto de 1-desoximanojirimicina se precipita cristalizado utilizando disolventes conocidos para recristalización de 1-desoximanojirimicina (THF para cristalización y luego etanol/agua).

Ejemplo 3: Purificación de (+)-1-desoxinojirimicina

- Se obtiene la (+)-1-desoxinojirimicina por el método de Kibayashi et al. (J. Org. Chem., 1987, 3337-3342, véase pag. 3341). Se sintetiza la misma a partir de un compuesto de piperidina (#14) en HCl/MeOH. El rendimiento publicado de
50 90% indica que la reacción es esencialmente limpia y no contiene otros productos azúcar secundarios. Por tanto, la cromatografía en columna utilizada por Kibayashi es para aislar el producto de impurezas distintas de azúcares. Por tanto, en lugar de purificación por cromatografía en gel de sílice, la (+)-1-desoxinojirimicina se mezcla con HCl concentrado. La suspensión se filtra luego para separar la sal y la nojirimicina se cristaliza utilizando disolventes conocidos para recristalización de nojirimicina.

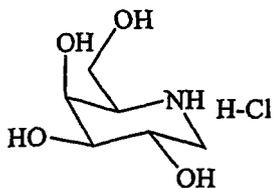
Ejemplo 4: Purificación de Nojirimicina (para propósitos comparativos)

Se obtiene nojirimicina por el método descrito por Kibayashi et al. (J. Org. Chem., 1987, 3337-3342, véase pag. 3342). Sin embargo, después de evaporación de la mezcla a presión reducida, en lugar de purificación por cromatografía en gel de sílice con amoníaco-metanol-cloroformo como se describe por Kibayashi, la nojirimicina se mezcla con HCl concentrado. La suspensión se filtra luego para eliminar las impurezas no disueltas en HCl y la nojirimicina se cristaliza utilizando disolventes conocidos para recristalización de nojirimicina.

- 5
- Muchas variaciones de la presente invención serán ideadas en sí mismas por los expertos en la técnica a la vista de la descripción detallada anterior. Todas las variaciones obvias de esta clase están dentro del alcance pleno propuesto de las reivindicaciones adjuntas.
- 10
- Los expertos en la técnica apreciarían, a la vista de la presente exposición, que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen en esta memoria y obtener aun así un resultado igual o similar sin desviarse de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la purificación de una D-1-desoxigalactonojirimicina bruta contaminada con compuestos que contienen metal alcalino o alcalinotérreo, que comprende:
- 5 (a) mezclar D-1-desoxigalactonojirimicina con una solución que tiene al menos 35% de ácido clorhídrico o con cloruro de hidrógeno gaseoso hasta saturación;
- (b) separar la sal cloruro del compuesto que contiene metal alcalino o alcalinotérreo en el que la sal cloruro es un sólido; y
- (c) cristalizar la D-1-desoxigalactonojirimicina por adición de un disolvente miscible con ácido clorhídrico.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la D-1-desoxigalactonojirimicina se mezcla con agua y se satura luego con cloruro de hidrógeno gaseoso.
- 10 3. El método de la reivindicación 1, en donde la D-1-desoxigalactonojirimicina se mezcla con una solución que tiene al menos 35% de ácido clorhídrico.
4. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto que contiene metal se formó por la adición de metóxido de sodio.
- 15 5. El método de la reivindicación 1, en donde la cristalización de la D-1-desoxigalactonojirimicina comprende añadir una mezcla disolvente agua/etanol.
6. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente eliminar la sal cloruro del metal alcalino o alcalinotérreo por filtración.
- 20 7. El método de la reivindicación 1, en donde la D-1-desoxigalactonojirimicina es un derivado de 5-amino-5-desoxi-D-galactopiranososa de la fórmula:



8. Un método para purificación de D-1-desoxigalactonojirimicina bruta o la sal de HCl de la misma contaminada con un compuesto que contiene metal alcalino o alcalinotérreo, que comprende:
- 25 (a) mezclar la D-1-desoxigalactonojirimicina o la sal de HCl de la misma con una solución que tiene al menos 35% de ácido clorhídrico;
- (b) separar la sal cloruro del compuesto de metal alcalino o alcalinotérreo; y
- (c) cristalizar el compuesto D-1-desoxigalactonojirimicina-HCl.
9. El método de la reivindicación 8, en donde la cristalización de D-1-desoxigalactonojirimicina-HCl comprende añadir una mezcla disolvente agua/etanol.
- 30 10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8, que comprende adicionalmente separar la sal cloruro del metal alcalino o alcalinotérreo por filtración.
11. El método de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente sintetizar D-1-desoxigalactonojirimicina a partir de galactosa.

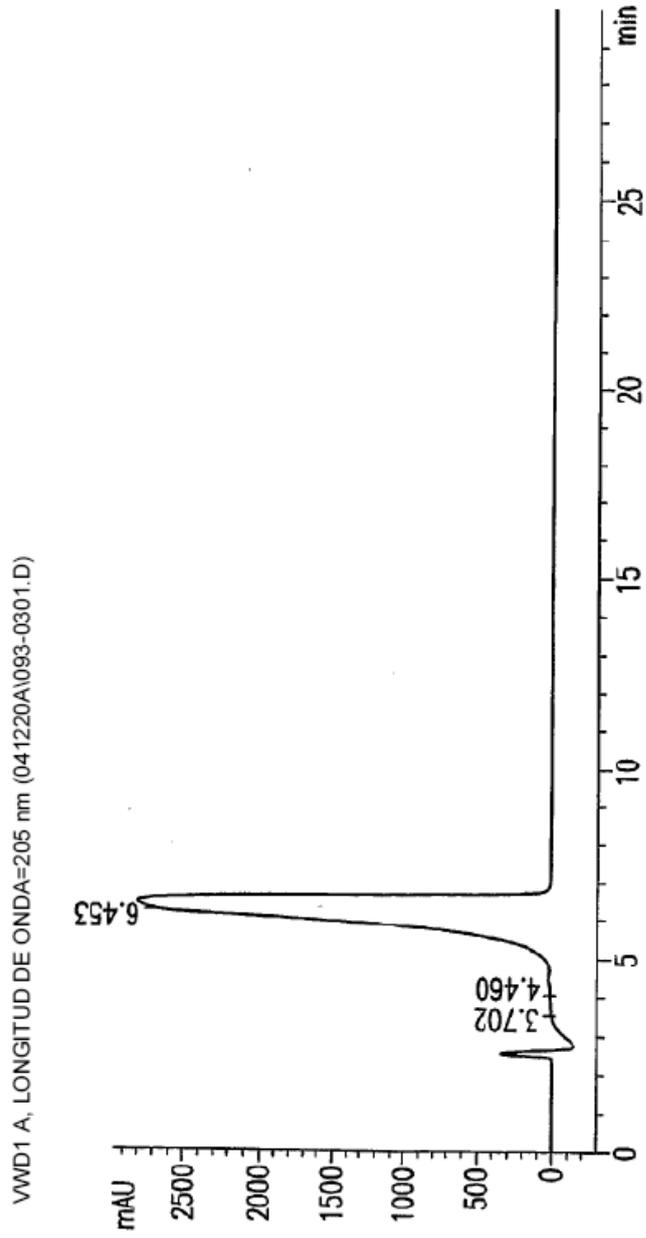


FIG.1

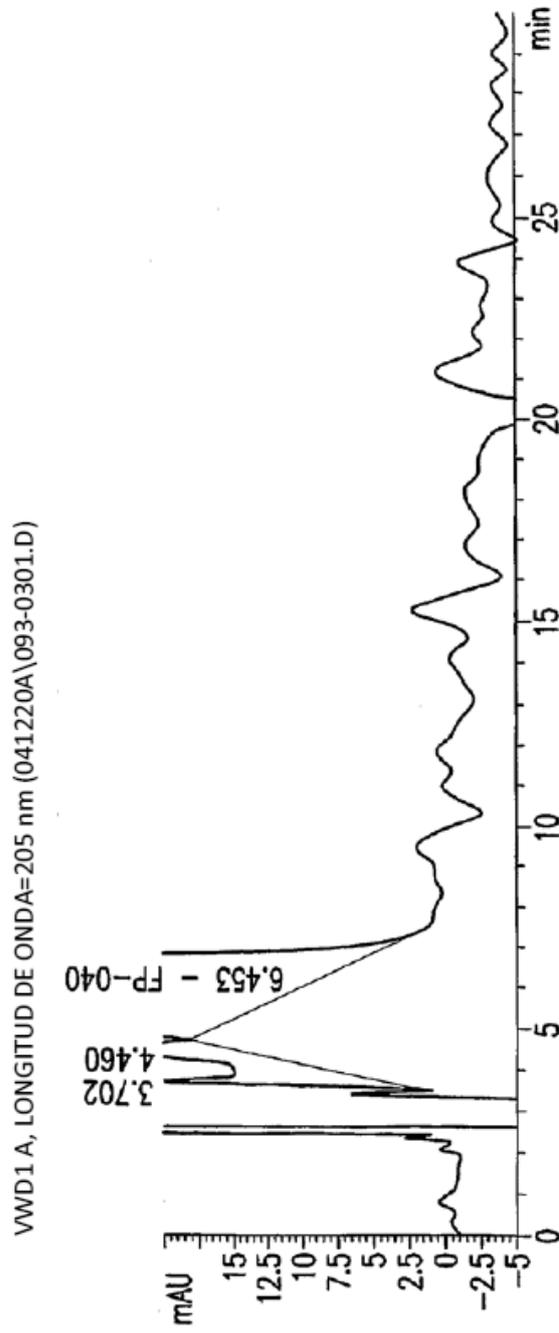
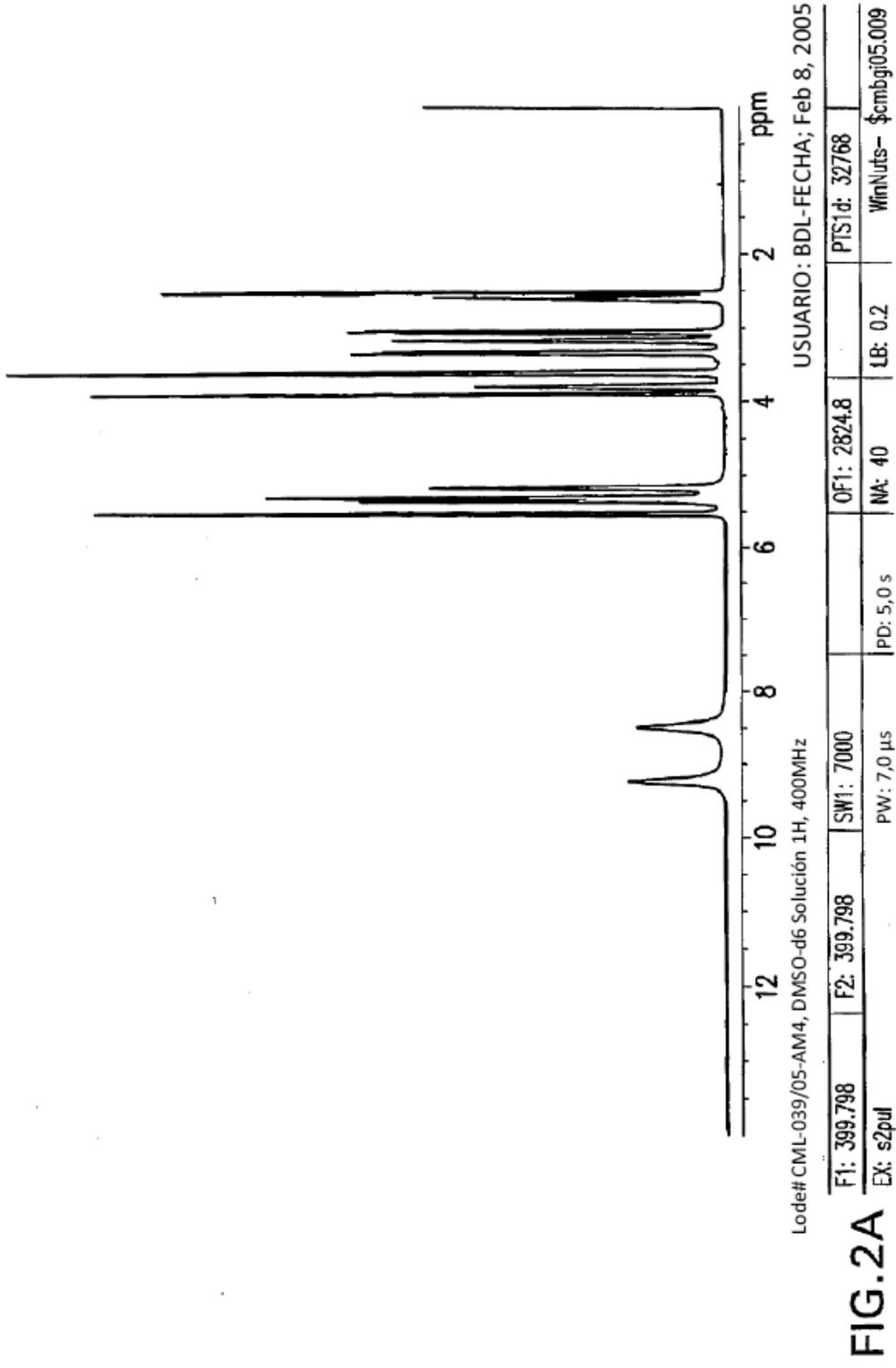
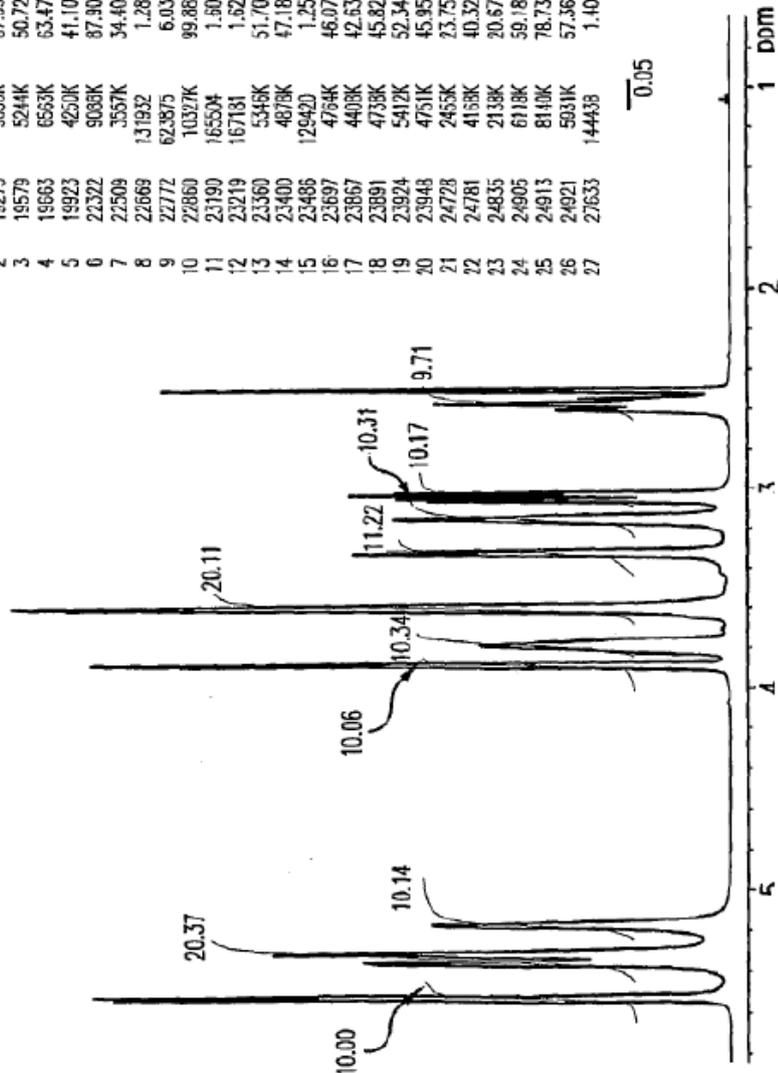


FIG. 1, continuación



PICO	PUNTO	ALTURA	ALT. REL.	HZ	PPM
1	19254	8815K	85.25	2211.69	5.532
2	19273	9068K	87.59	2207.62	5.522
3	19579	5244K	50.72	2142.28	5.358
4	19663	6533K	63.47	2124.40	5.314
5	19923	4250K	41.10	2068.90	5.175
6	22322	9089K	87.90	1556.27	3.693
7	22509	3537K	34.40	1516.59	3.793
8	22669	131932	1.28	1482.17	3.707
9	22772	623875	6.03	1460.21	3.652
10	22860	10327K	99.86	1441.33	3.605
11	23190	165504	1.90	1370.84	3.429
12	23219	167181	1.62	1364.75	3.414
13	23360	5346K	51.70	1334.59	3.338
14	23400	4879K	47.18	1326.15	3.317
15	23486	129420	1.25	1307.65	3.271
16	23697	4764K	46.07	1262.58	3.158
17	23867	4408K	42.63	1226.22	3.067
18	23891	4738K	45.82	1221.12	3.054
19	23924	5412K	52.34	1214.09	3.037
20	23948	4751K	45.95	1208.92	3.024
21	24728	2455K	23.75	1042.34	2.607
22	24781	4158K	40.52	1030.98	2.579
23	24835	2138K	20.67	1019.56	2.550
24	24905	618K	59.18	1004.68	2.513
25	24913	8140K	78.73	1002.91	2.509
26	24921	5931K	57.36	1001.13	2.504
27	27633	144438	1.10	421.77	1.055



Lote# CML-039/05-AM4, DMSO-d6, Solución 1H, 400 MHz
 F1: 399.798 F2: 399.798 PW: 7,0 µs PD: 5,0 s OF1: 2824,8 OF2: 32768
 EX: s2pul Wintuls- \$cmhgt05.009

FIG.2B

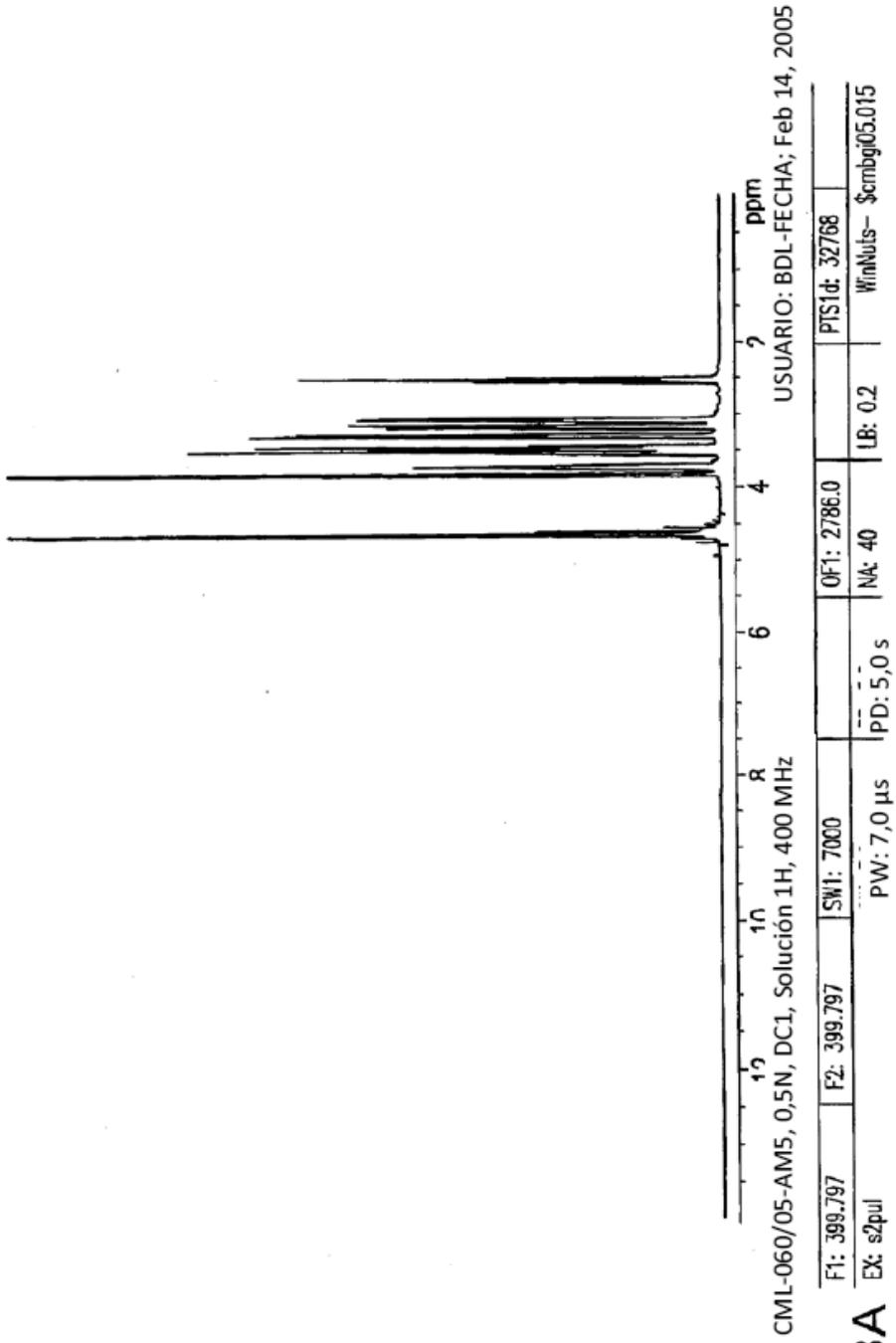
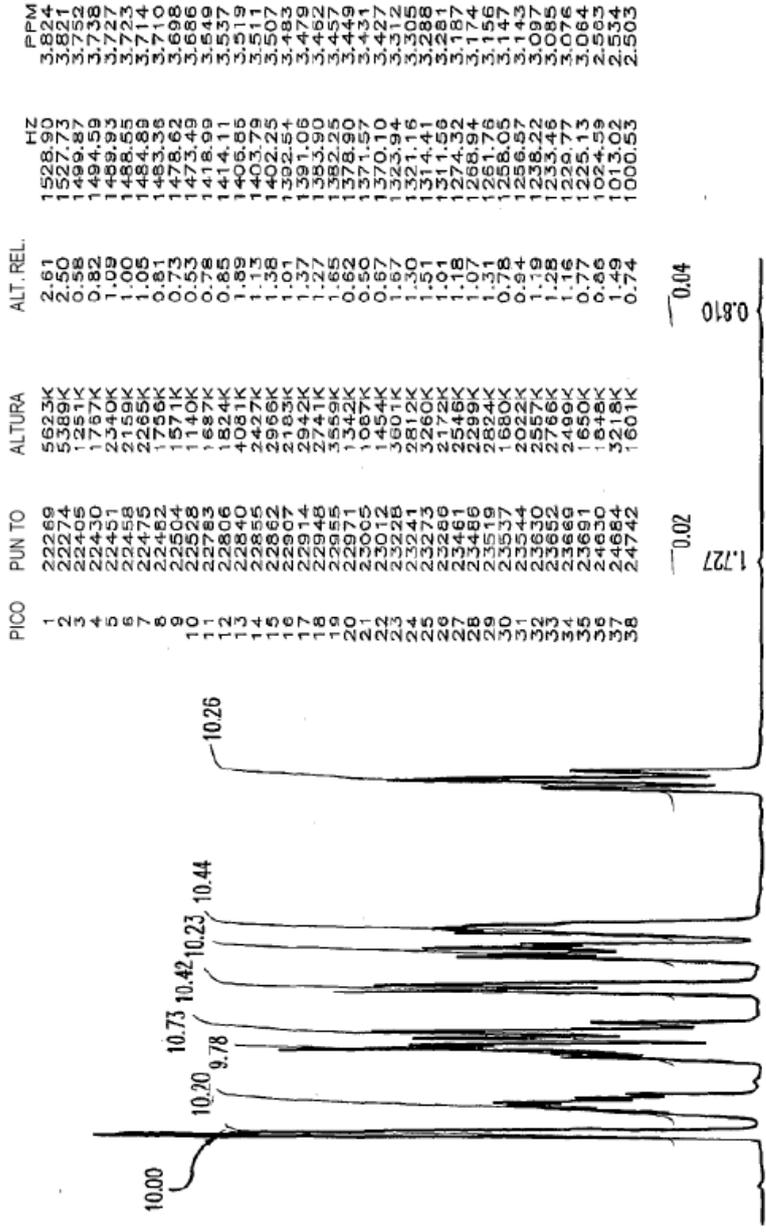


FIG.3A



CML-060/05-AMS, 0.5N, DCl, Solución 1H, 400 MHz
 USUARIO: BDL-FECHA; Feb 14, 2005
 F1: 399.797 F2: 399.797 SW1: 7000 PW: 7.0 µs PD: 5.0 s
 EX: s2pul
 CF1: 2786.0 CF2: 32768
 NA: 40 LB: 0.2 WinNuts - \$cmbg05.015
 PTStd: 32768

FIG. 3B

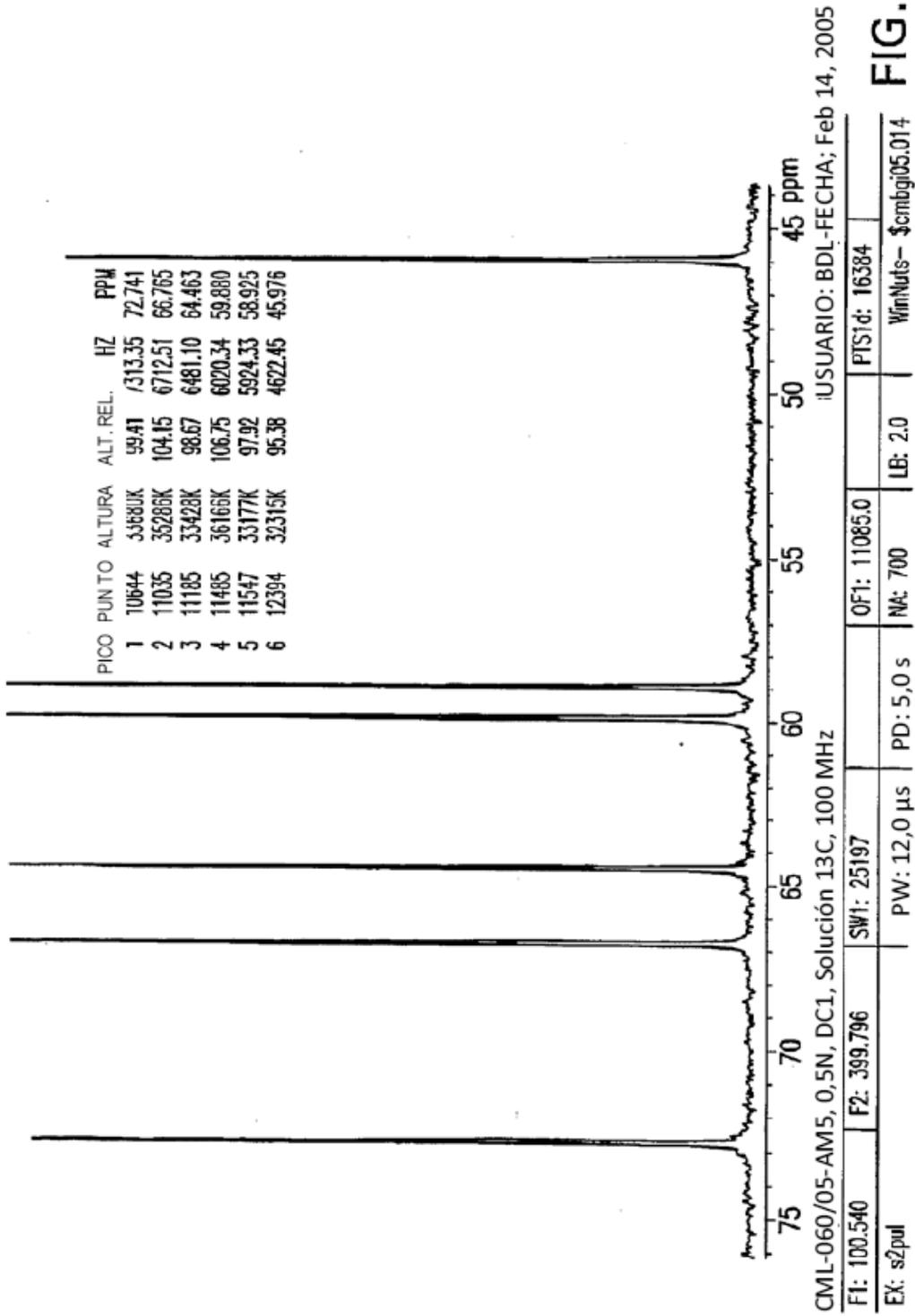


FIG.4