

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 960**

51 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 9/04 (2006.01)

C07H 15/18 (2006.01)

C07H 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2011 PCT/SG2011/000347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2012 WO12047174**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2011 E 11831015 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2625183**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de disacáridos aplicado a pentasacáridos de heparina**

30 Prioridad:

05.10.2010 US 389844 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

73 Titular/es:

**SCINOPHARM SINGAPORE PTE LTD. (100.0%)
5 Shenton Way 07-01 UIC Building
Singapore 068808, SG**

72 Inventor/es:

**HSIAO, TSUNG YU y
LIN, CHEN WEI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 608 960 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

Procedimiento para la preparación de disacáridos aplicado a pentasacáridos de heparina

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 La invención se refiere a un procedimiento para preparar el intermedio disacárido (B-C), un bloque de construcción para la preparación de polisacáridos, y más particularmente fondaparinux.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 El fondaparinux (A-B-C-D-E) es un pentasacárido sulfatado de heparina con actividad anticoagulante y se necesita una secuencia lineal para la unión a antitrombina III (ATIII). Porque el fondaparinux es un compuesto sintético, se considera una medicación más segura que el anticoagulante tradicional, heparina o LMWH (heparina de bajo peso molecular).

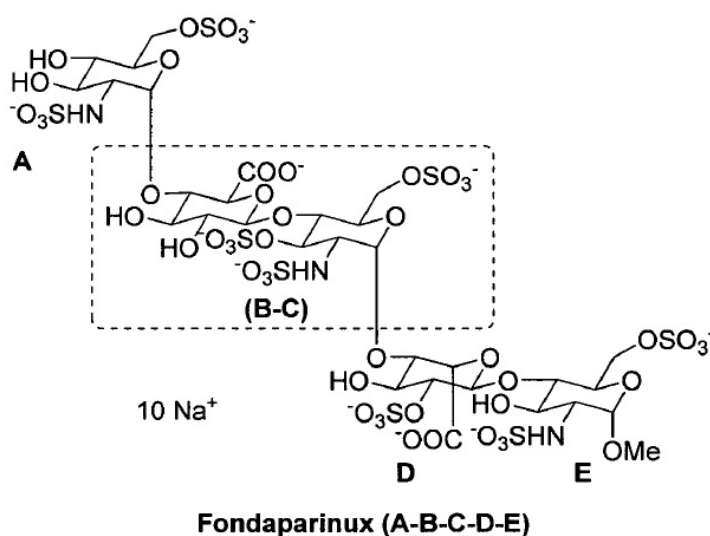


Fig. 1

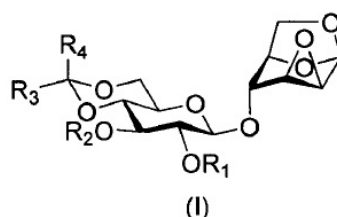
15 La Patente de EE.UU. 4818816 describe procedimientos para preparar el bloque de construcción disacárido (B-C) de fondaparinux. Sin embargo, la selectividad no es suficientemente buena y el compuesto necesita purificarse por cromatografía de columna, que no es adecuada para usar en un procedimiento industrial.

20 Van Boeckel C.A.A. *et al.* describen en su publicación "Synthesis of a pentasaccharide corresponding to the antithrombin III binding fragment of heparin" en *El Journal of Carbohydrate Chemistry* vol. 4, núm. 3, 1985, páginas 293-321, un procedimiento de síntesis para un pentasacárido que corresponde a la región de unión de antitrombina III de la heparina. Se describe un preparado del pentasacárido a partir de dos disacáridos y un monosacárido.

Compendio de la invención

25 La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar el intermedio del bloque de construcción disacárido (B-C) de fondaparinux (A-B-C-D-E). La selectividad del procedimiento es 100%. Además, el compuesto obtenido por el procedimiento podría purificarse por cristalización. La presente invención es más adecuada para usar en un procedimiento industrial.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo, o alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos; carbonato y carbamato;

R₂ es un grupo protector de oxígeno;

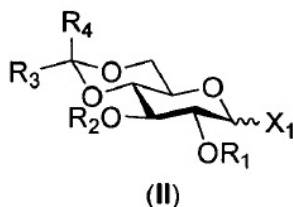
5 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, alquilo C₂-C₅, fenilo y arilo.

El compuesto (I) anterior puede usarse en la preparación del intermedio del bloque de construcción disacárido B-C de fondaparinux.

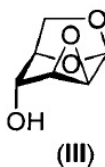
Preferiblemente, R₁ es benzoilo.

10 Preferiblemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxifenilo; bencilo, bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo, o alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos; y carbonato.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) por glucosilación del compuesto de fórmula (II)



con el compuesto de fórmula (III)



15

en donde

R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen para el compuesto de fórmula (I); y

X₁ es un grupo saliente.

20 Preferiblemente, X₁ se selecciona de tioalquilo, tioarilo, halógeno, imidoilo, 4-penten-1-iloxi y la estereoquímica puede ser alfa o beta. Más preferiblemente, X₁ es tiocresilo.

La glucosación anterior se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un activador y un disolvente. Preferiblemente, el activador es un ácido sulfónico, sulfonato, sulfonato de sililo, *N*-yodosuccinimida (NIS), o una mezcla de los mismos, más preferiblemente, el activador es NIS, ácido trifluorometanosulfónico (TfOH), o triflato de trimetilsililo (TMSOTf). Preferiblemente, el disolvente es un disolvente aprótico, y más preferiblemente el disolvente es diclorometano (DCM) y acetonitrilo (ACN).

25

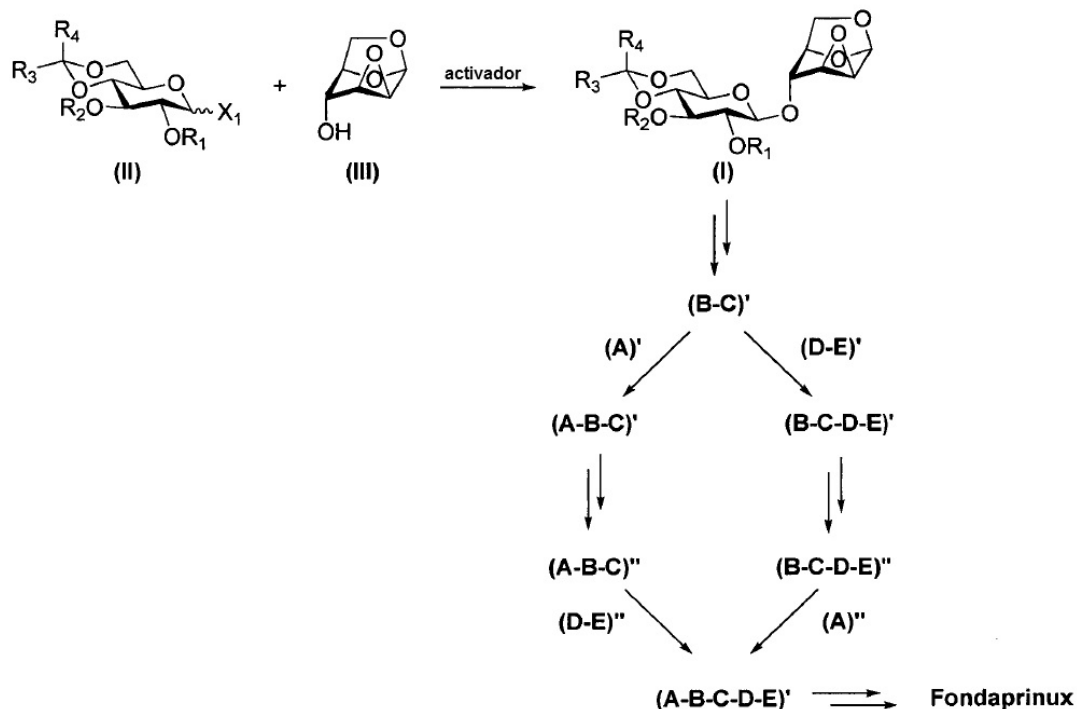


Fig.2

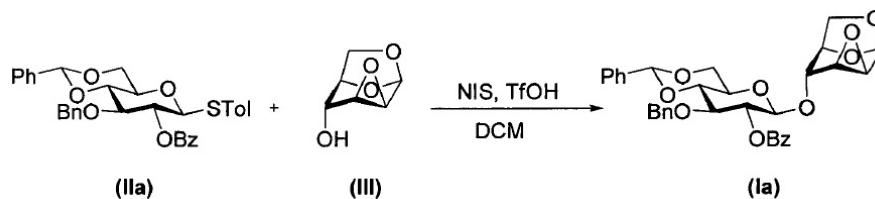
El compuesto (I) puede usarse para preparar disacárido (B-C)'. El disacárido (B-C)' puede aplicarse para preparar polisacáridos generalmente, y más particularmente, el fondaparinux usando la estrategia sintética "BC+A+DE" o "BC+DE+A" donde (B-C)', (B-C)'', (D-E)' y (D-E)'' representan los disacáridos β-anoméricos.

- 5 El actual procedimiento tiene varias ventajas: (1) mayor eficiencia en la glucosilación del compuesto (II) y (III) (alto rendimiento y estereoselectividad exclusiva), ya que solo se produce disacárido β-anomérico; (2) un procedimiento sintético conveniente del compuesto (I) a (B-C)'; (3) la preparación del compuesto (I) es más fácil que el método descrito en la Patente de EE.UU. 4818816; (4) se usan menos grupos protectores en la unidad C, dando por resultado menos residuos.

10 Ejemplos

Ejemplo 1

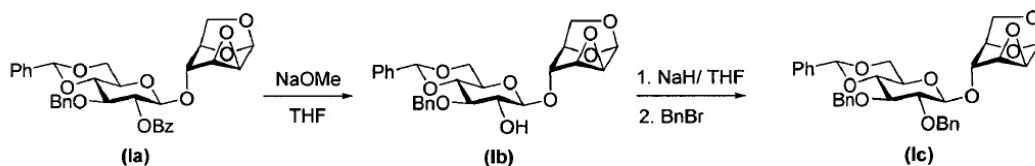
Síntesis de (Ia) desde (IIa)



- 15 Cargados (IIa) (7,65 g, 1,2 eq.), (III) (1,62 g, 1 eq.) y criba molecular (MS, 3 g, 1 parte) en DCM seco (50 mL, 5 partes), la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añade *N*-yodosuccinimida (NIS) (15,6 g, 1,1 eq.) y la mezcla se enfrió a -40°C, y se añadió TfOH (0,4 mL, 0,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -50 ~ -40°C durante 1 h. Después de que acabara la reacción, se añadió Et₃N (0,4 mL) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (14 mL, 5 partes). El filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ (ac) al 10% (4 partes) y se concentró. La cristalización a partir de DCM/*n*-heptano dio (Ia) (5,7 g, 87%).

20 Ejemplo 2

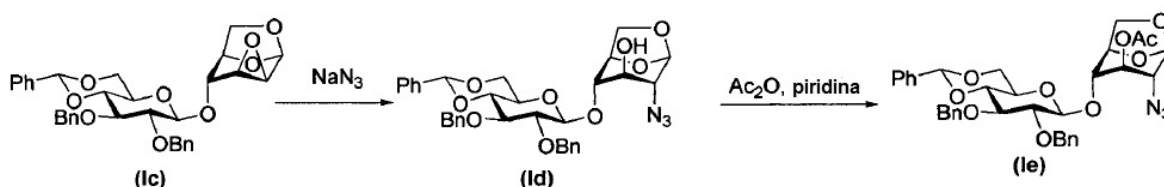
Síntesis de (Ic) desde (Ia)



Se cargó (1a) (9,0 g, 1 eq.) en THF (45 mL, 5 partes) y se añadió disolución de NaOMe al 30% (4,1 mL, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 30 min a 4 ~ 6°C. Después que se completó la reacción, la mezcla se añadió a amberlita para neutralizar la disolución y eliminar el disolvente para proporcionar el intermedio oleoso (1b). Después de lavarse con NaCl (ac), el (1b) se disolvió en THF y se enfrió a 0 ~ 5°C y se añadió NaH (1,83 g de una suspensión al 60% en aceite, 3 eq.), TBAI (0,56 g, 0,1 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió bromuro de bencilo (4,5 mL, 2,5 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a ta, se añadió agua, y la mezcla se evaporó. La extracción con DCM y la cristalización a partir de DCM/n-heptano dio (1c) (7,1 g, 80%).

Ejemplo 3

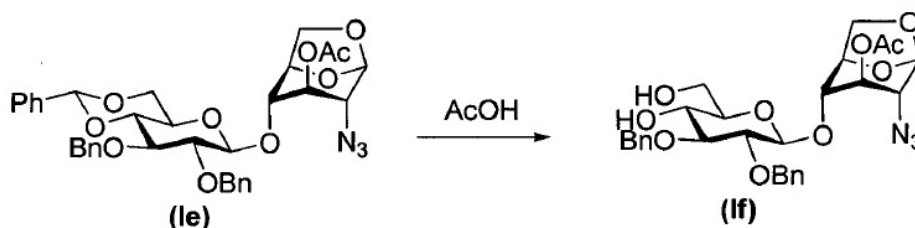
10 Síntesis de (1e) desde (1c)



Se cargó (1c) (7,0 g, 1 eq.) en DMF/H₂O (10/1 mL) y se añadió NaN₃ (4,0 g, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 24 h a 120°C. Después que se completó la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó para proporcionar (1d) en bruto. Después, el (1d) en bruto se disolvió en piridina (6 mL, 0,8 partes) y se añadió Ac₂O (3 mL, 0,4 partes). La mezcla se agitó durante 16 h a ta. Después que se completó la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ (ac). El disolvente de piridina se co-evaporó con tolueno tres veces. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar (1e) (6,3 g, 78%).

Ejemplo 4

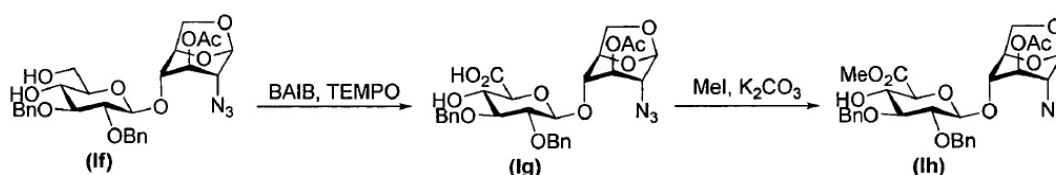
Síntesis de (1f) desde (1e)



Se cargó (1e) (6,3 g, 1 eq) en AcOH (ac) al 80% (60 mL). La mezcla se agitó durante 5 h a 70°C. Después que se completó la reacción, el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ (ac). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar (1f) (5,3 g, 97%).

25 Ejemplo 5

Síntesis de (1h) desde (1f)

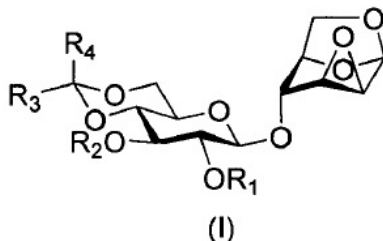


ES 2 608 960 T3

5 Se cargó (If) (4,0 g, 1 eq.) en DCM/H₂O (40/20 mL) y se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO) (220 mg, 0,2 eq.) y [bis(acetoxi)yodo]benceno (BAIB) (6,8 g, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se monitorizó por TLC. Después que se acabó la reacción, la mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ (ac) al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para dar el intermedio ácido (Ig) sin purificación adicional. Después, se cargó (Ig) en bruto en DMF (40 mL) y se añadió K₂CO₃ (660 mg, 0,64 eq.) y MeI (1,1 mL, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se monitorizó por TLC. Después que se terminó la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaCl (ac). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar (Ih) (3,4 g, 80%).

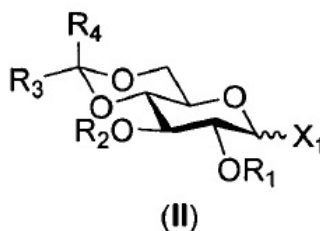
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

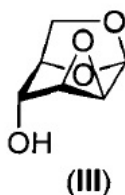


que comprende la etapa de:

5 la glucosación del compuesto de la fórmula (II)



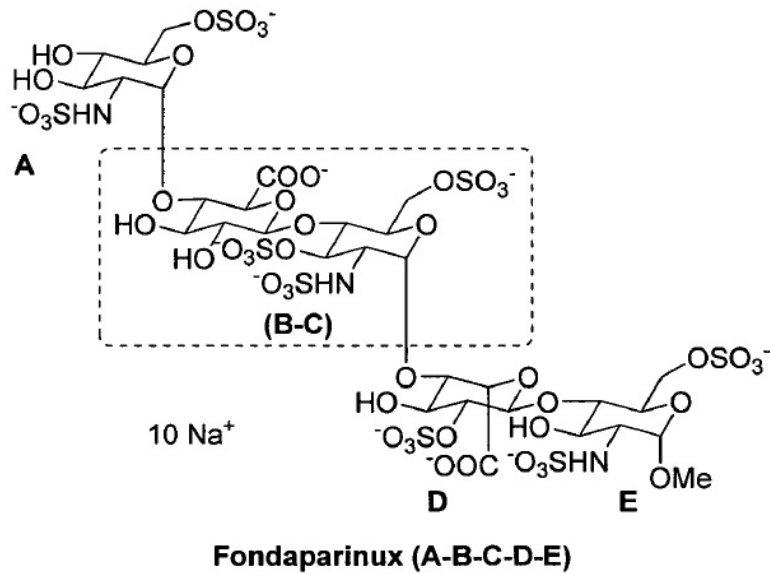
con un compuesto de fórmula (III)



en donde

- 10 R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo; alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos; carbonato y carbamato;
- R_2 es un grupo protector de oxígeno;
- R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, alquilo C_2-C_5 y arilo; y
- X_1 es un grupo saliente.
- 15 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxifenilo; bencilo, bencilo sustituido; alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos y no sustituidos; y carbonato.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilacilo, arilacilo y alquilarilacilo sustituidos o no sustituidos.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en donde R_1 es benzoilo.
- 20 5. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en tioalquilo, tioarilo, halógeno, imidoilo y 4-penten-1-iloxi.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde X_1 tiene una estereoquímica que es alfa o beta.
7. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde X_1 es tiocresilo.
8. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la glucosilación se lleva a cabo en presencia de un activador.
- 25 9. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde el activador se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfónico, sulfonato, sulfonato de sililo, *N*-yodosuccinimida (NIS) y una mezcla de los mismos.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en donde el activador es *N*-yodosuccinimida (NIS), ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) o triflato de trimetilsililo (TMSOTf).
11. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la glucosilación se lleva a cabo en presencia de un disolvente.
- 5 12. El procedimiento según la reivindicación 11, en donde el disolvente es un disolvente aprótico.
13. El procedimiento según la reivindicación 11, en donde el disolvente es diclorometano (DCM) o acetonitrilo (ACN).
14. El procedimiento para preparar un polisacárido que comprende el procedimiento de la reivindicación 1.
15. El procedimiento para preparar fondaparinux (A-B-C-D-E)



- 10 que comprende el procedimiento según la reivindicación 1.
16. El procedimiento según la reivindicación 15, en donde R₁ es benzoilo, R₂ es bencilo, R₃ es fenilo y R₄ es hidrógeno.