

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 332**

51 Int. Cl.:

C08B 37/16 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2011 PCT/CN2011/082577**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012 WO12068981**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2011 E 11842866 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2644624**

54 Título: **Derivados de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina y método de preparación de los mismos**

30 Prioridad:

26.11.2010 CN 20101056606

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

06.07.2017

73 Titular/es:

**HANGZHOU ADAMERCK PHARMLABS INC.
(100.0%)
7 Dong No. 39 Xiang Yuan Road, Gongshu,
Hangzhou
Zhejiang 310011, CN**

72 Inventor/es:

YOU MAO QI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 622 332 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

Derivados de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina y método de preparación de los mismos

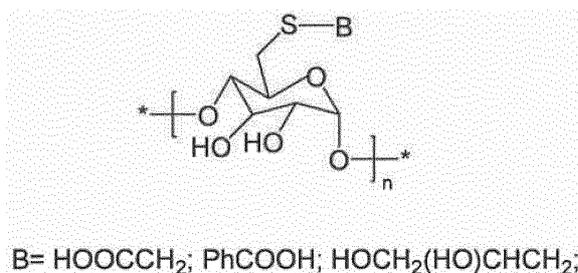
5 Antecedentes de la presente invención

Campo de la invención

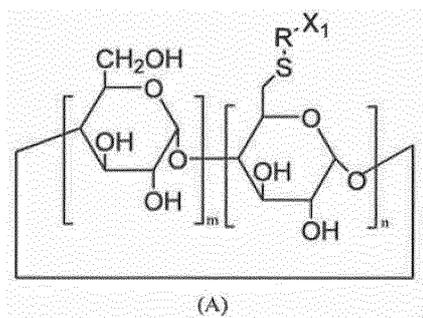
10 La presente invención se refiere al campo químico farmacéutico y, más en particular, a un derivado 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina y a un método de preparación del mismo, que comprende principalmente un derivado 6-desoxisulfinil-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina, un derivado 6-desoxisulfonyl-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina, métodos de preparación de los mismos, y un método para antagonizar la relajación muscular que comprende administrar un fármaco que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina, en el que el fármaco es capaz de revertir rápidamente la relajación muscular inducida por un relajante muscular y tiene características de alta seguridad farmacéutica, reactivos disponibles y bajo coste.

Descripción de la técnica relacionada

20 En 1986 se notificó en J.A.C.S. que la (o-carboxifenil)tio-ciclodextrina había sido sintetizada por Tubashi. I.; en 1995 se comunicó que la carboximetiltio-ciclodextrina había sido sintetizada por Guillo. F.; y en 1996, Baer. H. H. y Santoyo-Gonzalez. F. prepararon la 2,3-dihidroxipropiltio-ciclodextrina que tiene la siguiente fórmula estructural.



25 La solicitud de patente china CN1402737 divulgó un método de preparación de un compuesto similar que tenía la siguiente fórmula química estructural (A):



30 en la que m es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7; n es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8; la suma de m y n es 7 o 8;

35 R es alquileo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con 1-3 grupos OH o (CH₂)_r-fenileno-(CH₂)_t, en el que r y t son independientemente 0-4; y

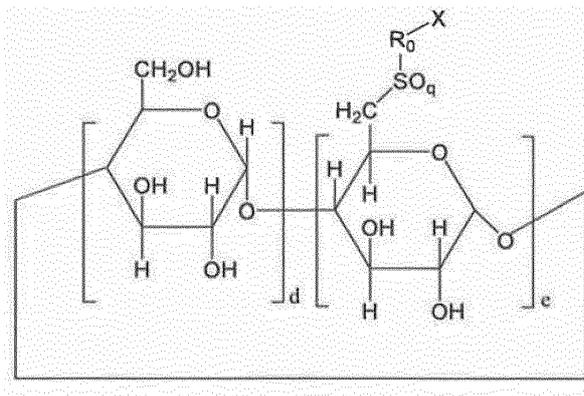
X₁ es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en COOH, CONHR₆, NHCOR₇, SO₂OH, PO(OH)₂, O(CH₂-CH₂-O)_u-H, OH y tetrazol-5-ilo; R₆- es H o alquilo (C₁₋₃); R₇ es carboxifenilo; u es 1-3.

40 El compuesto mencionado anteriormente excluye sustituyentes que tienen estructuras de aminoácidos.

45 El sugammadex es una especie de derivado de 6-tioéter-ciclodextrina divulgado en la solicitud de patente china CN1402737. En julio de 2007, el sugammadex (Bridion) de Schering Plough Company salió al mercado. El sugammadex es para revertir los efectos del bromuro de rocuronio y el bromuro de vecuronio que se usan generalmente como fármacos bloqueantes neuromusculares. El sugammadex es capaz de revertir con facilidad los efectos del bromuro de rocuronio usados para adultos y revierte generalmente los efectos del bromuro de vecuronio usado para niños y adolescentes de entre 2 y 17 años de edad.

Sin embargo, el sugammadex presenta la principal ventaja de una mera capacidad de antagonizar el efecto antagonista sobre la relajación muscular inducida por el bromuro de rocuronio y el bromuro de vecuronio, mientras que tiene un bajo rendimiento de reversión o antagonismo frente a otros relajantes musculares comunes, tales como bromuro de pancuronio, bromuro de pipercuronio, bromuro de dacruronio y bromuro de quindonio.

5 La solicitud de patente china CN101591402 divulgó una estructura (B) de un derivado de 6-desoxi-tioéter-aminoácido-ciclodextrina y un método de preparación del mismo, en el que el método de preparación del mismo comprende en primer lugar sintetizar una ciclodextrina halogenada y después condensar un compuesto mercapto
10 con la ciclodextrina halogenada en presencia de un álcali, a fin de obtener un derivado de 6-desoxi-tioéter-aminoácido-ciclodextrina.



Estructura (B)

15 En la estructura (B), d es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8; e es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9; la suma de d y e es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 6, 7, 8 y 9;

q es 1 o 2;

20 R_0 es alquileo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con 1-3 grupos OH o $(CH_2)_x$ -fenileno- $(CH_2)_g$ -, en el que x es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4 y g es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y

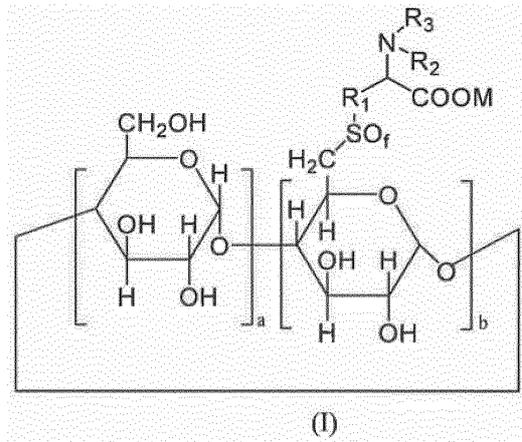
25 X es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en COOH, CONHR₈, NHCOR₉, SO₂OH, PO(OH)₂, O(CH₂-CH₂-O)_n-H, OH y tetrazol-5-ilo, en el que R₈ es H, alquilo (C_{1-3}) o alquilo (C_{1-3}) que contiene COOH; R₉ es carboxifenilo; y h es 1, 2, o 3.

30 La solicitud de patente china CN10591402 divulgó un método para antagonizar la relajación muscular que comprende administrar un fármaco que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es capaz de revertir la relajación muscular inducida por relajantes musculares en humanos o animales y que tiene efectos de reversión y antagonismo sobre la relajación muscular inducida por relajantes musculares.

El compuesto de la solicitud de patente china CN101591402 tiene selectividad mejorada, si bien excluye sustituyentes que tienen estructuras de aminoácidos en posición α y derivados de los mismos.

35 Sumario de la presente invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina de fórmula (I).



En la fórmula (I), a es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8;

b es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9;

5 la suma de a y b es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 6, 7, 8 y 9;

f es 0, 1 o 2;

R₁ es alquileo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con 1-2 grupos CH₃, 1-2 grupos OH o (CH₂)_v-fenileno-(CH₂)_k-, en el que v es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4 y k es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

10 uno de R₂ y R₃ es un elemento de configuración D, configuración L o configuración racémica seleccionado entre el grupo que consiste en -H, un grupo formal, un grupo acetilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo carboxibencilo (Cbz), un grupo terc-butoxicarbonilo (t-Boc), fluorenilmetoxicarbonilo, -CH₂COOM e hidroxifenilo, en la que R₂ y R₃ tienen grupos sustituyentes iguales o diferentes; y

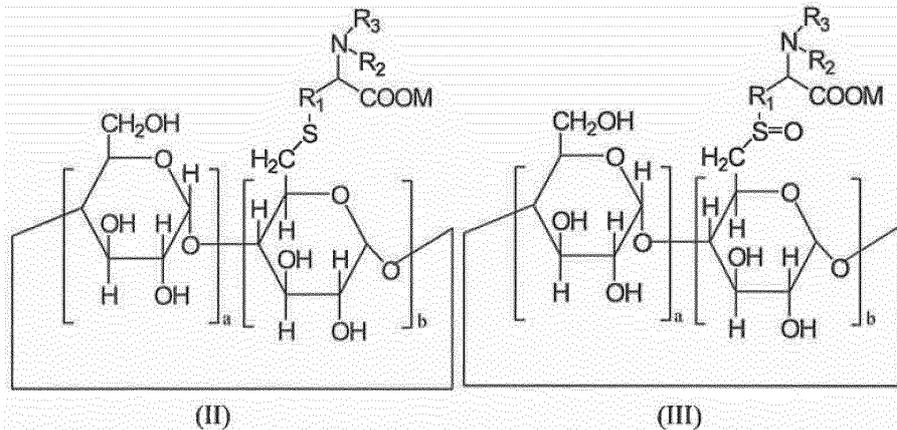
M es -H, NH₄ o un ion de metal alcalino.

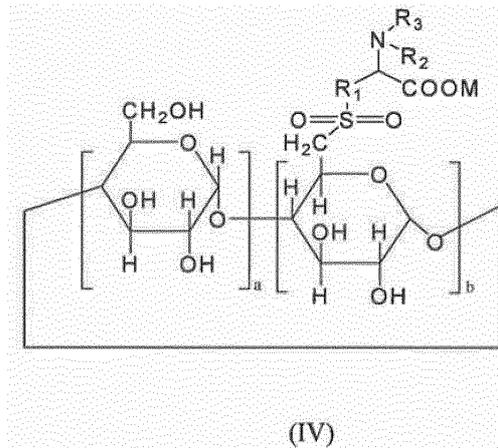
15

Cuando f es 0, el derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina tiene una estructura de fórmula (II);

Cuando f es 1, el derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina es un derivado de 6-desoxisulfinil-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina que tiene una estructura de fórmula (III); y

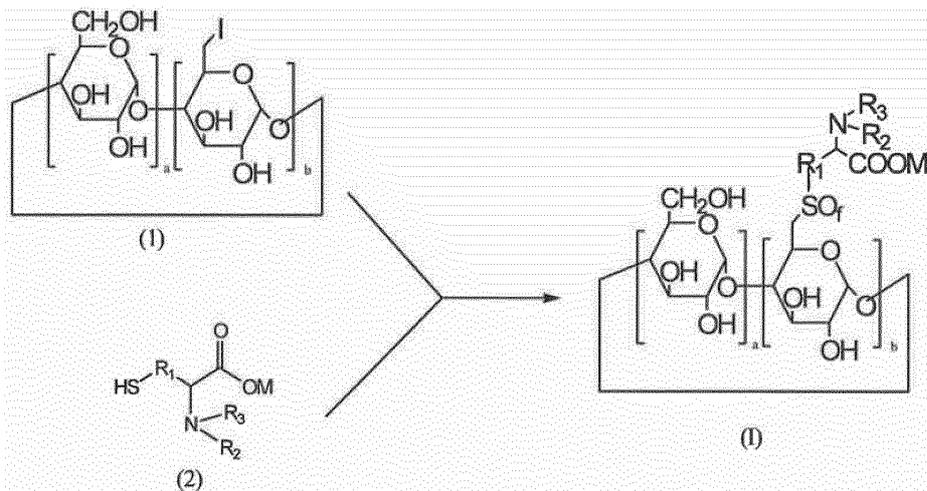
20 Cuando f es 2, el derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina es un derivado de 6-desoxisulfonyl-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina que tiene una estructura de fórmula (IV).





Las fórmulas (II), (III) y (IV) tienen idénticos a, b, R₁, R₂, R₃ y M a los de la fórmula (I).

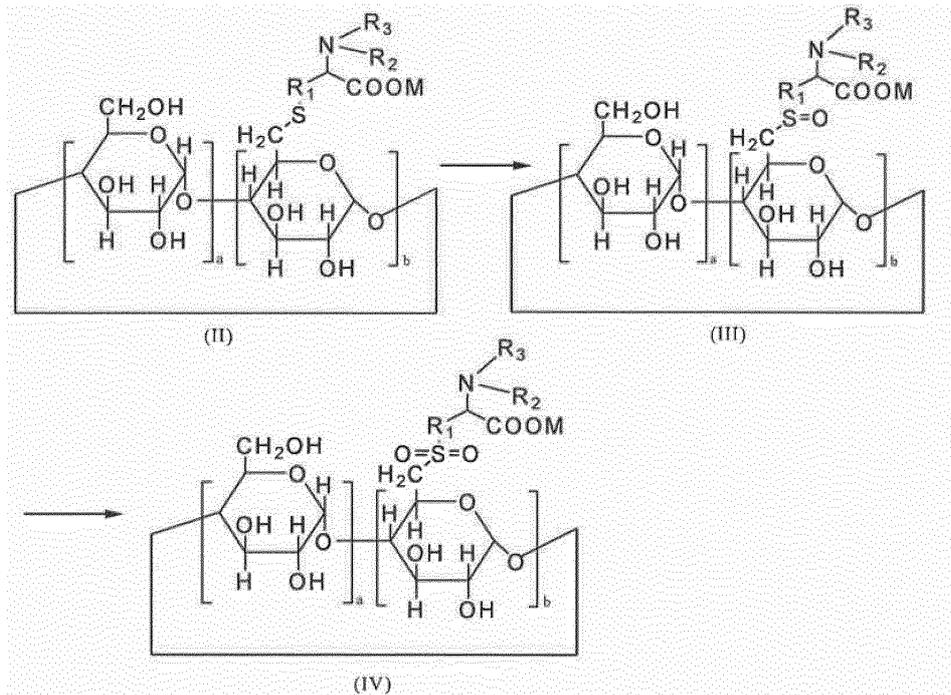
- 5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de preparación de los mismos, en el que el derivado aminoácido (2) se condensa con la ciclodextrina halogenada (1) en presencia de un álcali para producir el derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (I), tal como se muestra en la siguiente ecuación de reacción.



10

El derivado de 6-desoxisulfinil-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (III) se obtiene mediante una reacción de oxidación del compuesto (II); y, adicionalmente, el derivado de 6-desoxisulfonyl-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (IV) se obtiene mediante una reacción de oxidación del compuesto (III),

15



en los que a, b, f, R₁, R₂, R₃ y M son tal como se han descrito en la fórmula (I).

5 La ciclodextrina (1) comprende α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina y δ-ciclodextrina.

Un oxidante de las reacciones de oxidación es una sal de un peroxiácido o un peróxido orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido peroxisulfúrico, H₂O₂, KClO₄, H₂SO₄, KMnO₄, Na₂O₂ y K₂O₂.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para antagonizar la relajación muscular que comprende administrar un fármaco que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina.

15 Los compuestos proporcionados por la presente invención son producidos por medio de reactivos disponibles, una técnica de preparación estable, con alto rendimiento, bajo coste y respeto por el medio ambiente. Los compuestos tienen una fuerza de unión mejorada y una selectividad mejorada por los relajantes musculares, fuertes efectos de reversión y antagonismo sobre los relajantes musculares y eficacia mejorada. Lo que es más importante, los compuestos proporcionados por la presente invención son dos veces más seguros que compuestos similares de acuerdo con técnicas anteriores.

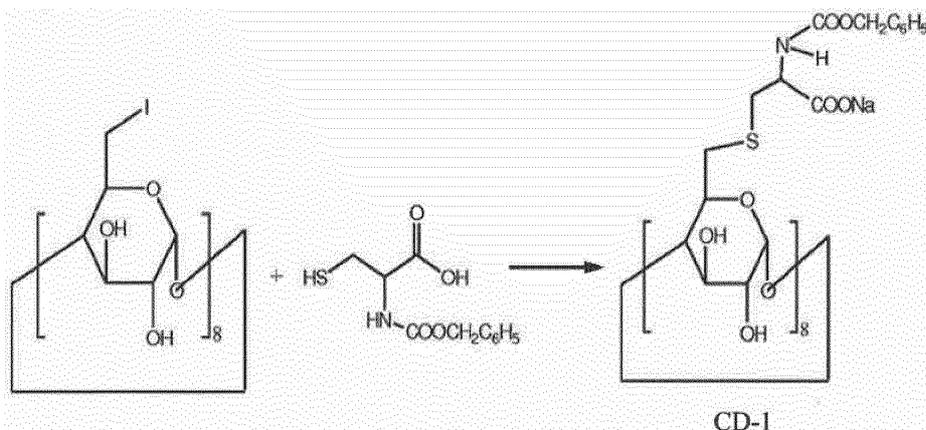
20 Estos y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, los dibujos acompañantes, y las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la realización preferente

25 El experto en la materia entenderá que la realización de la presente invención tal como se muestra en los dibujos y se describe anteriormente es ilustrativa solamente y no pretende ser limitante.

30

Realización 1

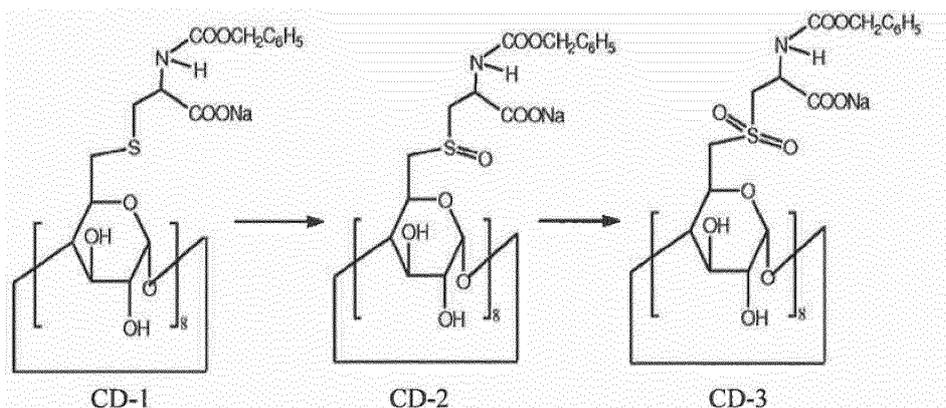


Se añaden 6 g de Cbz-L-cisteína seca (0,204 mol) y 60 ml de DMF deshidratada a un matraz de tres bocas seco y se agita después hasta obtener una solución incolora completamente disuelta. El líquido de reacción se enfría hasta -20 °C mediante un baño termostático frío y después se añaden al mismo 2,35 g (0,059 mol) de hidruro sódico (60 %) lentamente y en porciones en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente, con un controlador de temperatura por debajo de -5 °C. Una vez finalizada la adición, se continúa agitando el líquido de reacción; y cuando ya no se desprenden más burbujas, el líquido de reacción se transfiere a aproximadamente 5 °C y se deja reaccionar durante 2-3 h (hasta que ya no aparecen más burbujas).

Con una temperatura del controlador de baño frío por debajo de 10 °C, se disuelven 2,29 g de 6-per-desoxi-6-per-yodo-β-ciclodextrina (1,05 mol) en DMF y se añaden después a la solución de la sal sódica de Cbz-L-cisteína en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente hasta que estén uniformemente mezclados. El líquido de reacción mezclado se calienta hasta 70 °C y después se deja reaccionar durante 12 h. A continuación, el líquido de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona hasta que ya no quedan iones yoduro. Tras el secado por descompresión se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(N-Cbz-L-glicina-metil)tioéter-β-ciclodextrina (CD-1) con un rendimiento del 50 %.

Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H del CD-1 en agua pesada (D₂O): δ 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,06, 2,81 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,19 (CH,m,H), 4,7 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H), 5,05 (CH₂,s,2H), 7,33 (2CH,s,2H), 7,37 (CH,s,H), 7,39 (2CH,s,2H) ppm.

Realización 2



Se suspenden 16,86 g (5 mmol) de CD-1 en 20 ml de ácido acético; con agitación, se añaden gota a gota al mismo 0,85 g (7,5 mmol) de una solución acuosa de H₂O₂ al 30%; y después el líquido de reacción se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 6 h. Seguidamente, se añade alcohol al líquido de reacción para precipitar los sólidos. Tras recristalizar con metanol, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-Cbz-L-glicina-metil)sulfinil-γ-ciclodextrina (CD-2) con un rendimiento del 90 %. El exceso de H₂O₂ del filtrado se elimina mediante la adición de tiosulfato sódico.

RMN ¹H del CD-2 en agua pesada (D₂O): δ 2,83, 2,58 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,18, 2,93 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,9 (CH,m,H), 4,4 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H), 5,05 (CH₂,s,2H), 7,33 (2CH,s,2H), 7,37 (CH,s,H), 7,39 (2CH,s,2H) ppm.

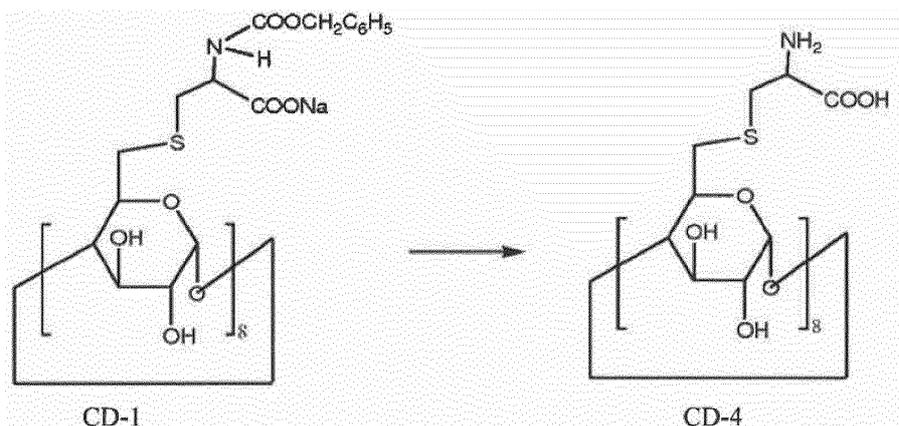
Se suspenden 16,86 g (5 mmol) de CD-1 en 20 ml de ácido acético; con agitación, se añaden gota a gota al mismo 2,83 g (25 mmol) de una solución acuosa de H₂O₂ al 30%; y el líquido de reacción se mantiene a 40-60 °C para

hacerlo reaccionar durante 5 h. Seguidamente, se añade alcohol al líquido de reacción para precipitar los sólidos. Tras recrystalizar con metanol, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-Cbz-L-glicina-metil)sulfonyl- γ -ciclodextrina (CD-3) con un rendimiento del 88 %. El exceso de H_2O_2 del filtrado se elimina mediante la adición de tiosulfato sódico.

- 5 RMN 1H del CD-3 en agua pesada (D_2O): δ 3,02 (CH,m,H), 3,66, 3,41 (CH₂,m,2H), 4,03, 3,78 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,9 (CH,m,H), 4,4 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H), 5,05 (CH₂,s,2H), 7,33 (2CH,s,2H), 7,37 (CH,s,H), 7,39 (2CH,s,2H) ppm.

Realización 3

10

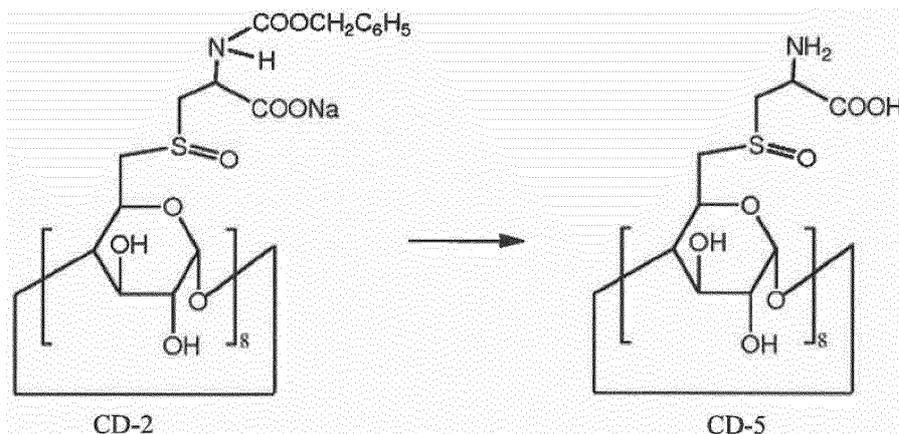


Se disuelve el CD-1 (11,33 g, 3,36 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) a temperatura ambiente; con agitación, se inyecta en el mismo gas cloruro de hidrógeno. Mientras se agita continuamente, el líquido de reacción se procesa con seguimiento por cromatografía de capa fina (TLC) hasta que se completa la reacción. El cloruro sódico sólido formado se separa mediante filtración. Cuando ya no se detecta ion cloruro en las aguas madre, se añade acetona a las aguas madre para producir la precipitación y después se filtra. Tras el secado, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(α -L-glicina-metil)tioéter- γ -ciclodextrina (CD-4) con un rendimiento del 92 %.

15

- 20 RMN 1H del CD-4 en agua pesada (D_2O): δ 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,06, 2,8 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,77 (CH,m,H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 4



25

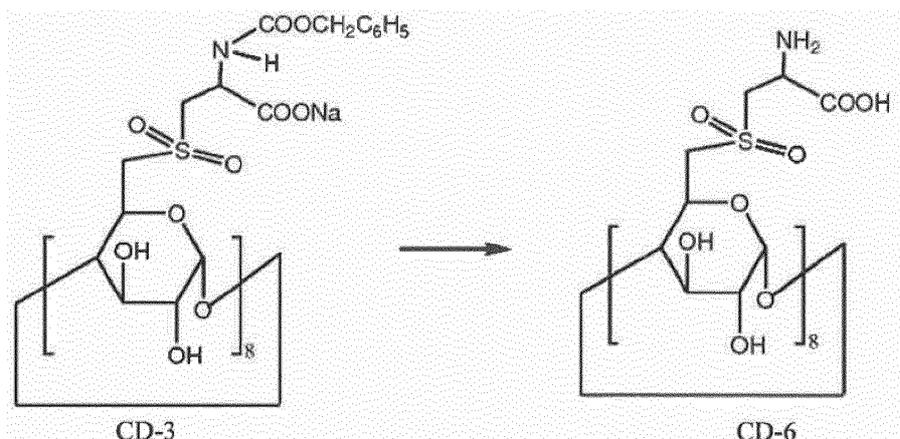
Se disuelve el CD-2 (11,32 g, 3,36 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) a temperatura ambiente; con agitación, se inyecta en el mismo gas cloruro de hidrógeno. Mientras se agita continuamente, el líquido de reacción se procesa con seguimiento por TLC hasta que se completa la reacción. A continuación, se añade acetona al líquido de reacción para producir la precipitación y después se filtra y se seca, de modo que se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(α -L-glicina-metil)sulfinil- γ -ciclodextrina (CD-5) con un rendimiento del 91 %.

30

RMN 1H del CD-5 en agua pesada (D_2O): δ 2,83, 2,58 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,18, 2,93 (CH₂,m,2H), 3,5 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,9 (CH,m,H), 3,03 (CH,s,H) ppm.

35

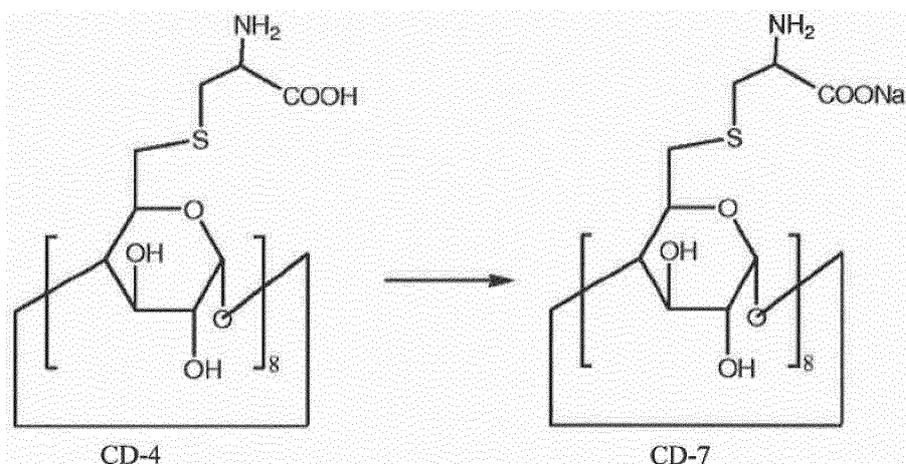
Realización 5



Se disuelve el CD-3 (n, 75 g, 3,36 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) a temperatura ambiente; con agitación, se inyecta en el mismo gas cloruro de hidrógeno. Mientras se agita continuamente, el líquido de reacción se procesa con seguimiento por TLC hasta que se completa la reacción. A continuación, se añade acetona al líquido de reacción para producir la precipitación y después se filtra y se seca, de modo que se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(α -L-glicina-metil)sulfonil- γ -ciclodextrina (CD-6) con un rendimiento del 87 %.

RMN ^1H del CD-6 en agua pesada (D_2O): δ 3,02 (CH,t,H), 3,5 (CH,m,H), 3,66, 3,41 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,9 (CH,m,H), 4,03, 3,78 (CH₂,m,2H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

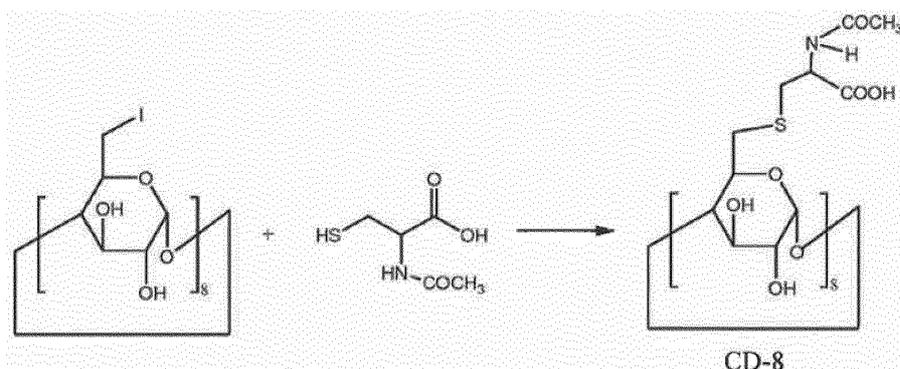
Realización 6



Se disuelven 3,42 g (1,61 mmol) de CD-4 en 2 ml de agua; agitando la solución en un baño frío, se añaden a la misma 0,064 g (1,61 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico. Después la solución añadida se agita en su totalidad y se controla mediante las manchas sobre una placa hasta que se completa la reacción. Seguidamente, el líquido de reacción se vierte en acetona para completar la precipitación de los sólidos, y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona. Tras el secado, se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(α -L-glicina-metil)tióeter- γ -ciclodextrina (CD-7) con un rendimiento del 98 %.

RMN ^1H del CD-7 en agua pesada (D_2O): δ 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,06, 2,81 (CH₂,m,2H), 3,73 (3CH,m,3H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 7

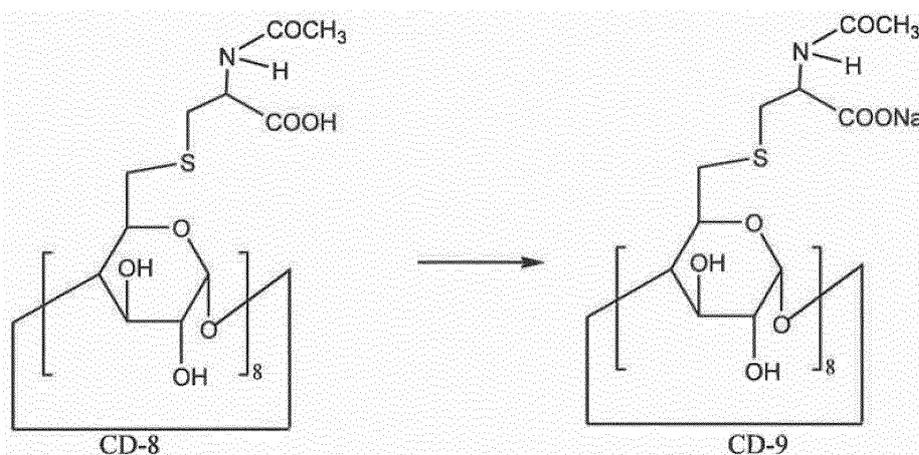


Se añaden 23,7 g de N-acetil-cisteína (0,088 mol) y 160 ml de DMF deshidratada a un matraz de tres bocas seco y se agita después hasta obtener una solución completamente disuelta. El líquido de reacción se enfría hasta aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante un baño termostático frío y después se añaden al mismo 8,81 g de hidruro sódico (60 %) lentamente y en porciones en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente, con un controlador de temperatura por debajo de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una vez finalizada la adición, se continúa agitando el líquido de reacción; y cuando ya no se desprenden más burbujas, el líquido de reacción se transfiere a aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja reaccionar hasta que ya no aparecen más burbujas (al cabo de aproximadamente 2-3 h).

Con un baño frío controlado a aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade una solución en DMF de 8,38 g (3,85 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-yodo-γ-ciclodextrina al anterior líquido de reacción completamente reaccionado de sal sódica de N-acetil-cisteína. En atmósfera protectora de gas argón, el líquido de reacción se agita mecánicamente para mezclarlo uniformemente y se agita adicionalmente durante 30 min. Después el líquido de reacción se calienta hasta $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja reaccionar durante 12 h. El líquido de reacción se enfría seguidamente hasta temperatura ambiente y se filtra, y la torta de filtración se lava dos veces con DMF y luego con acetona para eliminar el óxido de trifetilfosfina y trifetilfosfano. Tras el secado por descompresión, se obtiene una sal sódica bruta. La sal sódica bruta se disuelve en ácido acético glacial, después, mientras se enfría en un baño frío, se inyecta en la solución gas cloruro de hidrógeno seco; y después de 20 min, comienza la precipitación de un sólido blanco y el líquido de reacción se filtra cuando ya no precipitan más sólidos blancos (aproximadamente 1 h más tarde). Seguidamente, se añade gradualmente acetona seca al filtrado; y después el filtrado se filtra cuando han precipitado los sólidos, y la torta de filtración se lava con acetona para eliminar la acidez. Tras el secado por descompresión se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-acetil-glicina-metil)tioéter-γ-ciclodextrina (CD-8) con un rendimiento del 48 %.

RMN ^1H del CD-8 en agua pesada (D_2O): δ 2,02 (CH₃,m,3H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,06, 2,81 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,19 (CH,m,H), 4,74 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 8

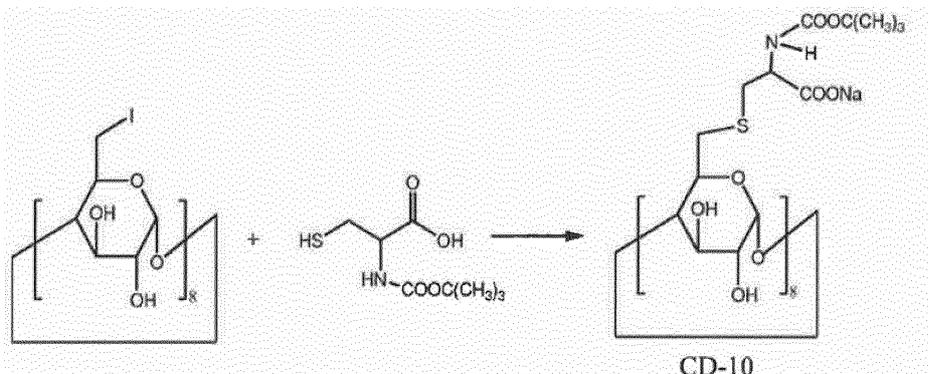


Se disuelven 3,96 g (1,61 mmol) de CD-8 en 10 ml de agua; agitando la solución en un baño frío, se añaden a la misma 0,064 g (1,61 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico. Después la solución añadida se agita en su totalidad y se controla mediante las manchas sobre una placa hasta que se completa la reacción. Seguidamente, el líquido de reacción se vierte en acetona para completar la precipitación de los sólidos, y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona. Tras el secado, se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(N-acetil-glicina-metil)tioéter-γ-ciclodextrina (CD-9) con un rendimiento del 96 %.

RMN ^1H del CD-9 en agua pesada (D_2O): δ 2,02 (CH₃,m,3H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,06, 2,81 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,19 (CH,m,H), 4,70 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 9

5



Se añaden 5,31 g (0,024 mol) de N-Boc-L-cisteína seca y 40 ml de DMF deshidratada a un matraz de tres bocas seco y se agita después hasta obtener una solución completamente disuelta. El líquido de reacción se enfría hasta aproximadamente $-15\text{ }^\circ\text{C}$ mediante un baño termostático frío y después se añaden al mismo 2,35 g (0,059 mol) de hidruro sódico (60 %) lentamente y en porciones en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente, con un controlador de temperatura por debajo de $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez finalizada la adición, se continúa agitando el líquido de reacción; y cuando ya no se desprenden más burbujas, el líquido de reacción se transfiere a aproximadamente $5\text{ }^\circ\text{C}$ y se deja reaccionar durante 2-3 h (hasta que ya no aparecen más burbujas).

10

15

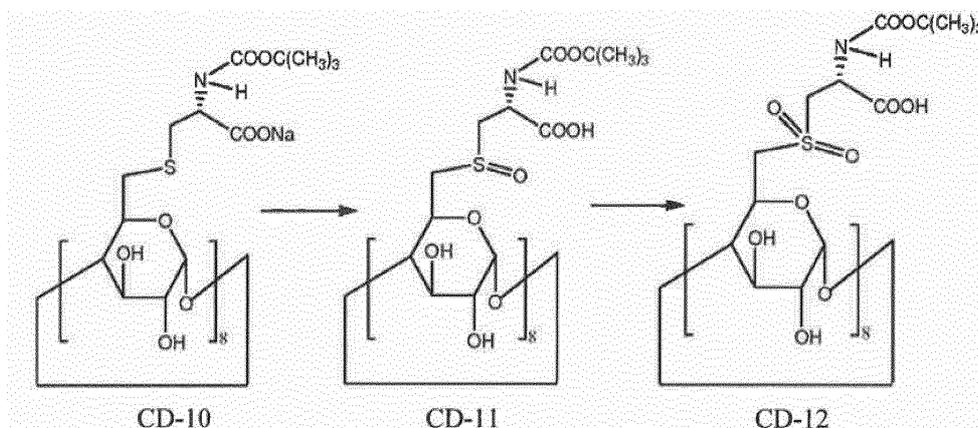
Con un baño frío controlado por debajo de $10\text{ }^\circ\text{C}$, se añade una solución en DMF de 2,29 g (1,05 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-yodo- γ -ciclodextrina a la solución anterior de sal sódica de N-Boc-L-acetil-cisteína en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente para mezclarla uniformemente. A continuación, el líquido de reacción añadido se agita adicionalmente durante 30 min, se calienta hasta $70\text{ }^\circ\text{C}$ y se deja reaccionar durante 12 h. El líquido de reacción se enfría seguidamente hasta temperatura ambiente y se filtra, y la torta de filtración se lava dos veces con DMF y luego con acetona para eliminar el ion yoduro. Tras el secado por descompresión se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-metil)tioéter- γ -ciclodextrina (CD-10) con un rendimiento del 46 %.

20

25

RMN ^1H del CD-10 en agua pesada (D_2O): δ 1,42 (3CH₃,m,9H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,06, 2,81 (CH₂,m,2H), 3,5 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,19 (CH,m,H), 4,7 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 10



30

Se suspenden 15,5 g (5 mmol) de CD-10 en 20 ml de ácido acético; con agitación, se añaden gota a gota al mismo 0,85 g (7,5 mmol) de una solución acuosa de H_2O_2 al 30 %; y después el líquido de reacción se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 6 h. Se añade alcohol al líquido de reacción para producir la precipitación. Tras recristalizar con metanol, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-metil)sulfinil- γ -ciclodextrina (CD-11) con un rendimiento del 90,2 %. El exceso de H_2O_2 del filtrado se elimina mediante la adición de tiosulfato sódico.

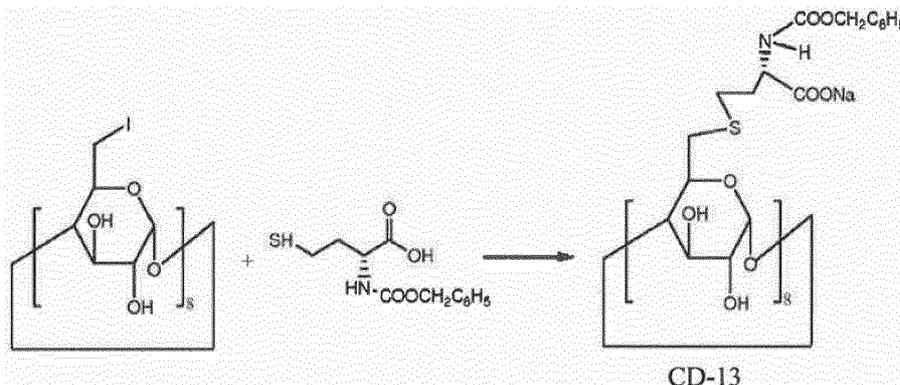
35

RMN ^1H del CD-11 en agua pesada (D_2O): δ 1,42 (3CH₃,m,9H), 2,83, 2,58 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,18, 2,93 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,9 (CH,m,H), 4,4 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Se suspenden 15,5 g (5 mmol) de CD-10 en 20 ml de ácido acético; con agitación, se añaden gota a gota al mismo 2,83 g (25 mmol) de una solución acuosa de H₂O₂ al 30%; y después el líquido de reacción se deja reaccionar a 40-60 °C durante 5 h. Se añade alcohol al líquido de reacción para producir la precipitación. Tras recrystalizar con metanol, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-metil)sulfonyl-γ-ciclodextrina (CD-12) con un rendimiento del 91,3 %. El exceso de H₂O₂ del filtrado se elimina mediante la adición de tiosulfato sódico.

RMN ¹H del CD-12 en agua pesada (D₂O): δ 1,42 (3CH₃,m,9H), 3,02 (CH,m,H), 3,66, 3,41 (CH₂,m,2H), 4,03, 3,78 (CH₂,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,9 (CH,m,H), 4,4 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

10 Realización 11

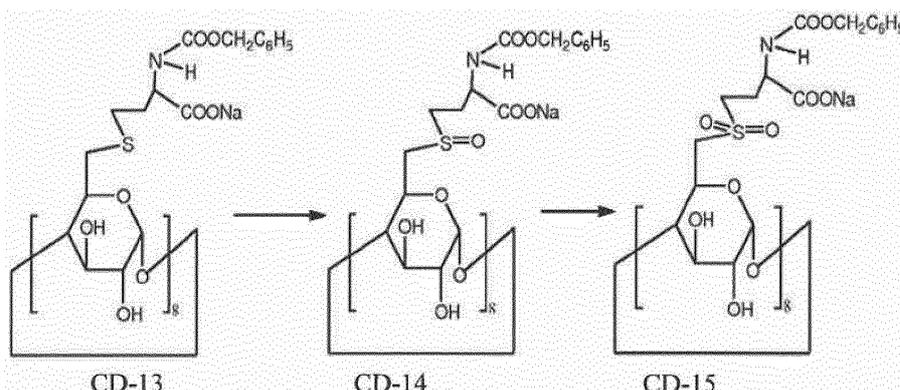


Se añaden 24,93 g (0,088 mol) de Boc-L-homocisteína y 160 ml de DMF deshidratada a un matraz de tres bocas seco y se agita después hasta que el sólido está completamente disuelto. El líquido de reacción se enfría hasta aproximadamente -10 °C mediante un baño termostático frío y se añaden al mismo 8,81 g de hidruro sódico (60 %) lentamente y en porciones en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente, con temperatura controlada por debajo de -5 °C. Una vez finalizada la adición, se continúa agitando el líquido de reacción; y cuando ya no se desprenden más burbujas, el líquido de reacción se transfiere a aproximadamente 5 °C y se deja reaccionar hasta que ya no aparecen más burbujas (al cabo de aproximadamente 2-3 h), y se añade más DMF al líquido de reacción cuando el líquido de reacción comienza a ser pegajoso durante el proceso de agitación.

Con un baño frío controlado a aproximadamente 5 °C, se añade una solución en DMF de 8,38 g (3,85 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-yodo-γ-ciclodextrina al anterior líquido de reacción completamente reaccionado de sal sódica de Boc-L-monocisteína; y los productos se introducen totalmente en el líquido de reacción mediante lavado de una botella de reacción con 30 ml de DMF. En atmósfera protectora de gas argón Tras haberlo agitado mecánicamente para mezclarlo uniformemente, el líquido de reacción continúa en agitación durante 30 min. Después de esto, el líquido de reacción se calienta hasta 70 °C y se deja reaccionar durante 12 h. El líquido de reacción se enfría seguidamente hasta temperatura ambiente y se filtra, y la torta de filtración se lava dos veces con DMF y luego con acetona para eliminar el óxido de trifenilfosfina y trifenilfosfano. Tras el secado por descompresión se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-etil)tioéter-γ-ciclodextrina (CD-13) con un rendimiento del 43 %.

RMN ¹H del CD-13 en agua pesada (D₂O): δ 2,15 (CH₂,m,2H), 2,44 (CH₂,m,2H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 4,19 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,42 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H), 5,05 (CH,s,H), 7,33 (2CH,m,2H), 7,37 (CH,m,H), 7,39 (2CH,m,2H) ppm.

Realización 12



40

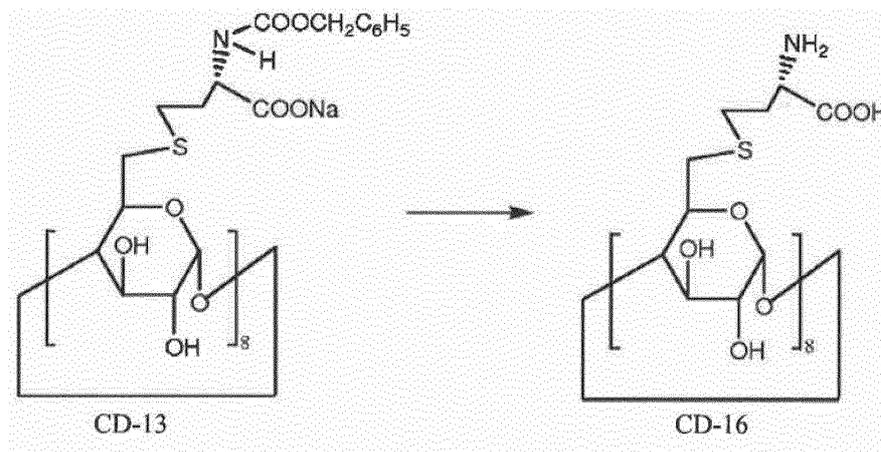
Se suspenden 15,24 g de CD-13 (5 mmol) en 20 ml de ácido acético; con agitación, se añaden gota a gota al mismo 0,85 g (7,5 mmol) de una solución acuosa de H₂O₂ al 30%; y después el líquido de reacción se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 6 h. Se añade alcohol al líquido de reacción para producir la precipitación. Tras recristalizar con metanol, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-etil)sulfinil-γ-ciclodextrina (D-14) con un rendimiento del 87,6 %. El exceso de H₂O₂ del filtrado se elimina mediante la adición de tiosulfato sódico.

RMN ¹H del CD-14 en agua pesada (D₂O): δ 2,12 (CH₂,m,2H), 2,57 (CH₂,m,2H), 2,83, 2,58 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,9 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,42 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H), 5,05 (CH,s,H), 7,33 (2CH,m,2H), 7,37 (CH,m,H), 7,39 (2CH,m,2H) ppm.

Se suspenden 15,24 g (5 mmol) de CD-13 en 20 ml de ácido acético; con agitación, se añaden gota a gota al mismo 2,83 g (25 mmol) de una solución acuosa de H₂O₂ al 30%; y después el líquido de reacción se deja reaccionar a 40-60 °C durante 5 h. Se añade alcohol al líquido de reacción para producir la precipitación. Tras recristalizar con metanol, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-etil)sulfinil-γ-ciclodextrina (CD-15) con un rendimiento del 84,3 %. El exceso de H₂O₂ del filtrado se elimina mediante la adición de tiosulfato sódico.

RMN ¹H del CD-15 en agua pesada (D₂O): δ 2,34 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,41 (CH₂,m,2H), 3,66, 3,41 (CH₂,m,2H), 3,9 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,42 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H), 5,05 (CH,s,H), 7,33 (2CH,m,2H), 7,37 (CH,m,H), 7,39 (2CH,m,2H) ppm.

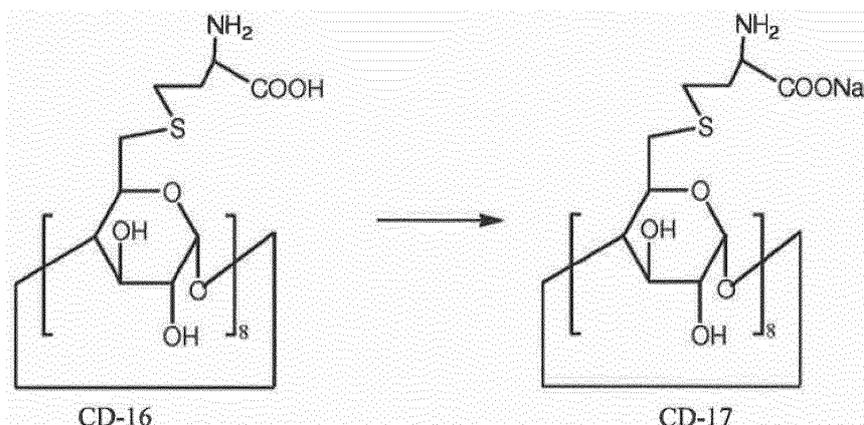
Realización 13



Se disuelve el CD-13 (10,62 g, 3,36 mol) en ácido acético glacial (30 ml) a temperatura ambiente; con agitación, se inyecta en el mismo gas cloruro de hidrógeno. Mientras se agita continuamente, el líquido de reacción se procesa con seguimiento por TLC hasta que se completa la reacción. El cloruro sódico sólido formado se separa mediante filtración. Cuando ya no se detecta más ion cloruro en las aguas madre, se añade acetona a las aguas madre para producir la precipitación y después se filtra. Tras el secado, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(α-L-glicina-etil)tioéter-γ-ciclodextrina (CD-16) con un rendimiento del 89,2 %.

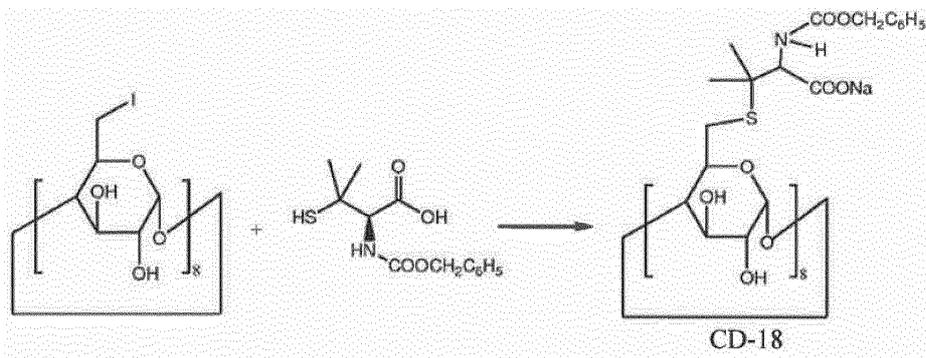
RMN ¹H del CD-16 en agua pesada (D₂O): δ 2,15 (CH₂,m,2H), 2,44 (CH₂,m,2H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,49 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 14



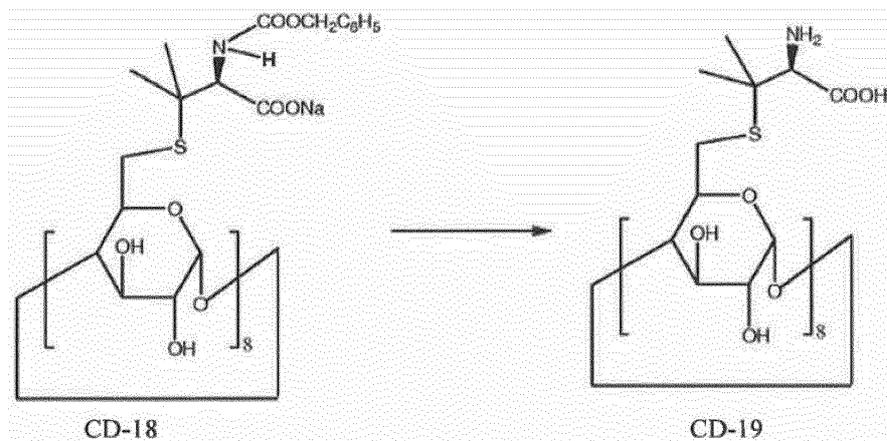
- 5 Se disuelven 3,54 g (1,61 mmol) de CD-16 en 2 ml de agua; agitando la solución en un baño frío, se añaden a la misma 0,064 g (1,61 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico. Después la solución añadida se agita en su totalidad y se controla mediante las manchas sobre una placa hasta que se completa la reacción. Seguidamente, el líquido de reacción se vierte en acetona para completar la precipitación de los sólidos, y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona. Tras el secado, se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(α -L-aminoácido-etil)tioéter- γ -ciclodextrina (CD-17) con un rendimiento del 94 %.
- 10 RMN ^1H del CD-17 en agua pesada (D_2O): δ 2,15 (CH₂,m,2H), 2,44 (CH₂,m,2H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,45 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 15



- 15 Se añaden 24,93 g (0,088 mol) de Boc-D-penicilamina y 160 ml de DMF deshidratada a un matraz de tres bocas seco y se agita después hasta que los sólidos están completamente disueltos. El líquido de reacción se enfría hasta aproximadamente -10°C mediante un baño termostático frío y se añaden al mismo 8,81 g de hidruro sódico (60 %) lentamente y en porciones en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente, con temperatura controlada por debajo de -5°C . Una vez finalizada la adición, se continúa agitando el líquido de reacción; y cuando ya no se desprenden más burbujas, el líquido de reacción se transfiere a aproximadamente 5°C y se deja reaccionar hasta que ya no aparecen más burbujas (al cabo de aproximadamente 2-3 h), y se añade más DMF al líquido de reacción cuando el líquido de reacción comienza a ser pegajoso durante el proceso de agitación.
- 20
- 25 Con un controlador de baño frío a aproximadamente 5°C , se añade una solución en DMF de 8,38 g (3,85 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-yodo- γ -ciclodextrina al anterior líquido de reacción completamente reaccionado de sal sódica de Boc-D-penicilamina; y los productos se introducen totalmente en el líquido de reacción mediante lavado de una botella de reacción con 30 ml de DMF. En atmósfera protectora de gas argón, tras haberlo agitado mecánicamente para mezclarlo uniformemente, el líquido de reacción continúa en agitación durante 30 min. Después el líquido de reacción se calienta hasta 70°C y se deja reaccionar durante 12 h. El líquido de reacción se enfría seguidamente hasta temperatura ambiente y se filtra, y la torta de filtración se lava dos veces con DMF y luego con acetona para eliminar el óxido de trifenilfosfina y trifenilfosfano. Tras el secado por descompresión se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-D-glicina-dimetil)tioéter- γ -ciclodextrina (CD-18) con un rendimiento del 44 %.
- 30
- 35 RMN ^1H del CD-18 en agua pesada (D_2O): δ 1,35 (2CH₃,m,6H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,19 (CH,m,H), 4,68 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H), 5,05 (CH,s,H), 7,33 (2CH,m,2H), 7,37 (CH,m,H), 7,39 (2CH,m,2H) ppm.

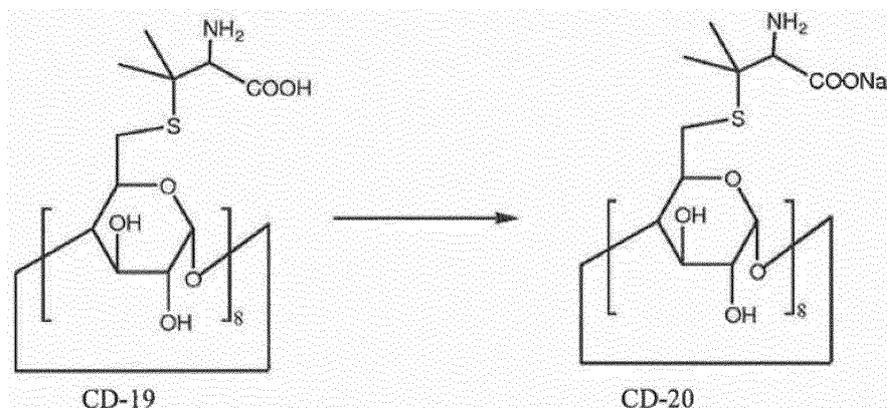
Realización 16



- 5 Se disuelve el Cod-18 (12,51 g, 3,36 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) a temperatura ambiente; con agitación, se inyecta en el mismo gas cloruro de hidrógeno. Mientras se agita continuamente, el líquido de reacción se procesa con seguimiento por TLC hasta que se completa la reacción. El cloruro sódico sólido formado se separa mediante filtración. Cuando ya no se detecta más ion cloruro en las aguas madre, se añade acetona a las aguas madre para producir la precipitación y después se filtra. Tras el secado, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(α -D-aminoácido-dimetil)sulfinil- γ -ciclodextrina (CD-19) con un rendimiento del 82,7 %.
- 10

RMN ^1H del Cod-19 en agua pesada (D_2O): δ 1,35 (2CH₃,s,6H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,75 (CH,m,H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

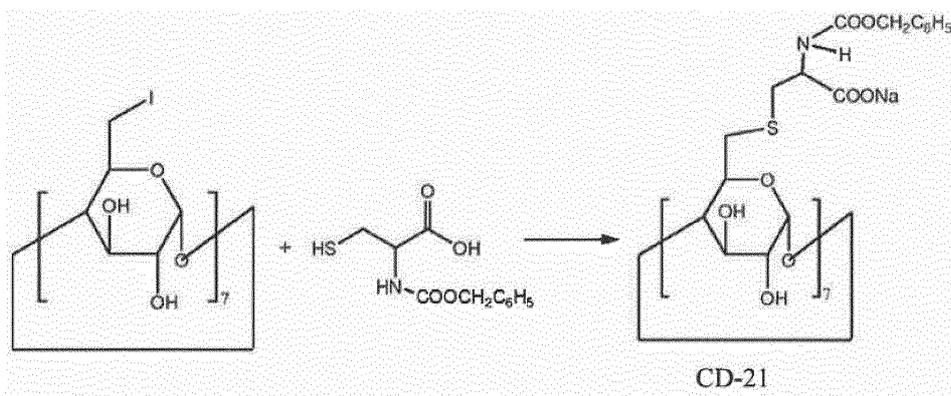
15 Realización 17



- 20 Se disuelven 3,79 g (1,61 mmol) de CD-19 en 2 ml de agua; agitando la solución en un baño frío, se añaden a la misma 0,064 g (1,61 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico. Después la solución añadida se agita en su totalidad y se controla mediante las manchas sobre una placa hasta que se completa la reacción. Seguidamente, el líquido de reacción se vierte en acetona para completar la precipitación de los sólidos, y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona. Tras el secado, se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(α -D-aminoácido-dimetil)sulfinil- γ -ciclodextrina (CD-20) con un rendimiento del 93,5 %.
- 25

RMN ^1H del CD-20 en agua pesada (D_2O): δ 1,35 (2CH₃,s,6H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,71 (CH,m,H), 3,73 (2CH,m,2H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 18

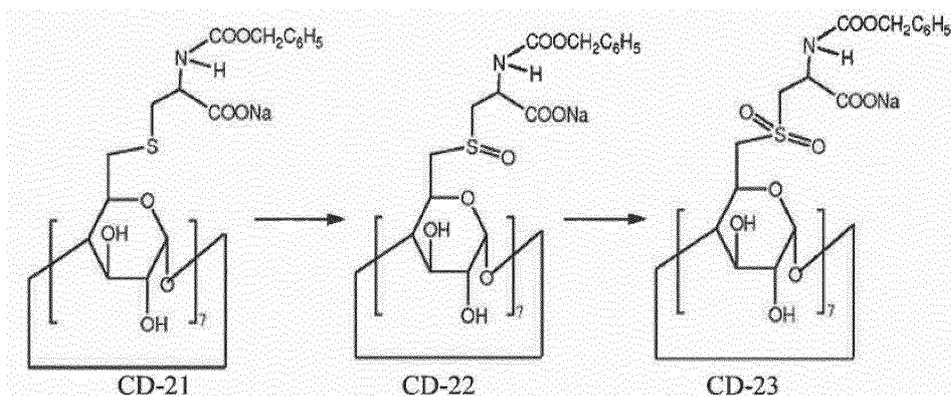


Se añaden 6 g (0,024 mol) de Boc-L-cisteína deshidratada y 60 ml de DMF deshidratada a un matraz de tres bocas seco y se agita después hasta obtener una solución incolora completamente disuelta. El líquido de reacción se enfría hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante un baño termostático frío y después se añaden al mismo 2,35 g (0,059 mol) de hidruro sódico (60 %) lentamente y en porciones en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente, con una temperatura controlada por debajo de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una vez finalizada la adición, se continúa agitando el líquido de reacción; y cuando ya no se desprenden más burbujas, el líquido de reacción se transfiere a aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja reaccionar durante 2-3 h (hasta que ya no aparecen más burbujas).

Con un baño frío controlado por debajo de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade una solución en DMF de 2 g (1,05 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-yodo- β -ciclodextrina a la solución anterior de sal sódica de Boc-L-cisteína en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente para mezclarla uniformemente. Después el líquido de reacción se calienta hasta $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja reaccionar durante 12 h. El líquido de reacción se enfría seguidamente hasta temperatura ambiente y se filtra, y la torta de filtración se lava dos veces con acetona para eliminar el ion yoduro. Tras el secado por descompresión se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-etil)tioéter- β -ciclodextrina (CD-21) con un rendimiento del 56 %.

RMN ^1H del CD-21 en agua pesada (D_2O): δ 2,69, 2,44 (CH_2 ,m,2H), 3,02 (CH ,m,H), 3,06, 2,81 (CH_2 ,m,2H), 3,73 (2CH ,m,2H), 4,19 (CH ,m,H), 4,7 (CH ,m,H), 5,03 (CH ,s,H), 5,05 (CH_2 ,s,2H), 7,33 (2CH ,s,2H), 7,37 (CH ,s,H), 7,39 (2CH ,s,2H) ppm.

Realización 19



Se suspenden 14,75 g (5 mmol) de CD-21 en 20 ml de ácido acético; con agitación, se añaden gota a gota al mismo 0,85 g (7,5 mmol) de una solución acuosa de H_2O_2 al 30%; y después el líquido de reacción se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 6 h. Se añade alcohol al líquido de reacción para producir la precipitación. Tras recrystallizar con metanol, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-metil)sulfinil- β -ciclodextrina (CD-22) con un rendimiento del 83,5 %. El exceso de H_2O_2 del filtrado se elimina mediante la adición de tiosulfato sódico.

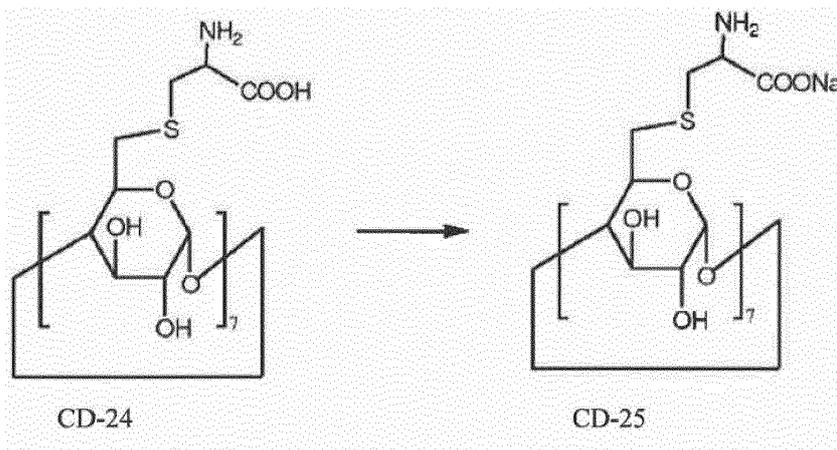
RMN ^1H del CD-22 en agua pesada (D_2O): δ 2,83, 2,88 (CH_2 ,m,2H), 3,02 (CH ,m,H), 3,18, 2,93 (CH_2 ,m,2H), 3,73 (2CH ,m,2H), 3,9 (CH ,m,H), 4,4 (CH ,m,H), 5,03 (CH ,s,H), 5,05 (CH_2 ,s,2H), 7,33 (2CH ,s,2H), 7,37 (CH ,s,H), 7,39 (2CH ,s,2H) ppm.

Se suspenden 14,75 g (5 mmol) de CD-21 en 20 ml de ácido acético; con agitación, se añaden gota a gota al mismo 2,83 g (25 mmol) de una solución acuosa de H_2O_2 al 30%; y después el líquido de reacción se deja reaccionar a $40\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h. Se añade alcohol al líquido de reacción para producir la precipitación. Tras recrystallizar con

metanol, se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-Boc-L-glicina-metil)sulfonil- β -ciclodextrina (CD-23) con un rendimiento del 81,6 %. El exceso de H_2O_2 del filtrado se elimina mediante la adición de tiosulfato sódico.

5 RMN ^1H del CD-23 en agua pesada (D_2O): δ 3,02 (CH,m,H), 3,66, 3,41 (CH_2 ,m,2H), 4,01, 3,78 (CH_2 ,m,2H), 3,73 (2CH,m,2H), 3,9 (CH,m,H), 4,4 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H), 5,05 (CH_2 ,s,2H), 7,33 (2CH,s,2H), 7,37 (CH,s,H), 7,39 (2CH,s,2H) ppm.

Realización 20



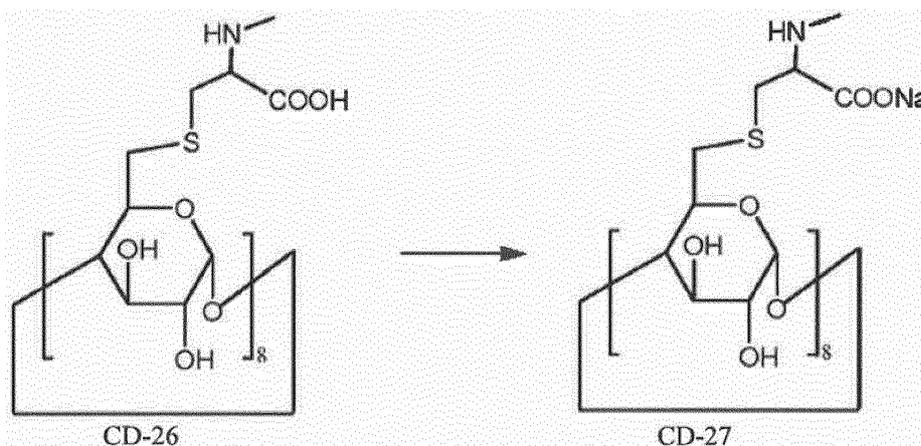
10

Se disuelven 2,99 g (1,61 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-(α -D-glicina-metil)tioéter- β -ciclodextrina (CD-23) en 2 ml de agua; agitando la solución en un baño frío, se añaden a la misma 0,064 g (1,61 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico. Después la solución añadida se agita en su totalidad y se controla mediante las manchas sobre una placa hasta que se completa la reacción. Seguidamente, el líquido de reacción se vierte en acetona para completar la precipitación de los sólidos, y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona. Tras el secado, se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(α -D-glicina-metil)tioéter- β -ciclodextrina (CD-25) con un rendimiento del 98 %.

15

20 RMN ^1H del CD-25 en agua pesada (D_2O): δ 2,69, 2,44 (CH_2 ,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,06, 2,81 (CH_2 ,m,2H), 3,73 (3CH,m,3H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 21



25

Se disuelven 3,6 g (1,61 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-(N-metil-D-cisteína)tioéter- β -ciclodextrina (CD-26) en 2 ml de agua; agitando la solución en un baño frío, se añaden a la misma 0,064 g (1,61 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico. Después la solución añadida se agita en su totalidad y se controla mediante las manchas sobre una placa hasta que se completa la reacción. Seguidamente, el líquido de reacción se vierte en acetona para completar la precipitación de los sólidos, y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona. Tras el secado, se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(N-metil-D-cisteína)tioéter- β -ciclodextrina (CD-27) con un rendimiento del 97 %.

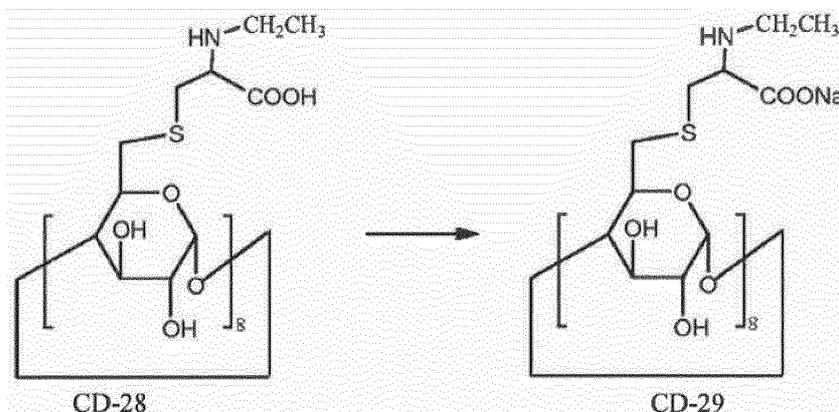
30

35

RMN ¹H del CD-27 en agua pesada (D₂O): δ 2,47 (CH₃,m,3H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 2,91, 2,66 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,73 (3CH,m,3H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

Realización 22

5



10

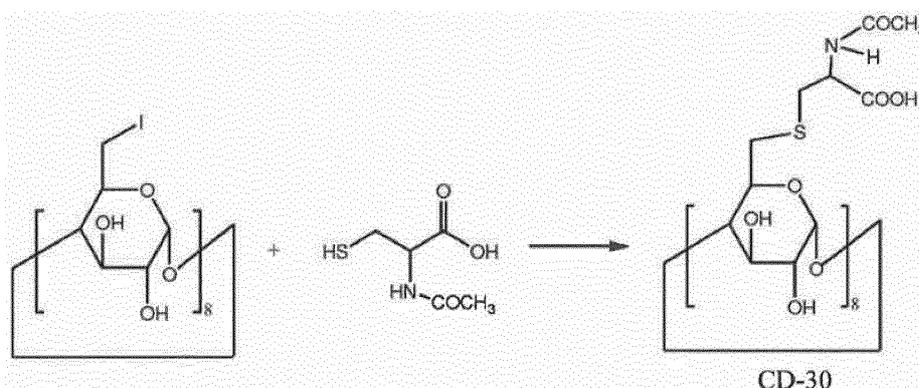
Se disuelven 3,78 g (1,61 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-(N-etil-D-cisteína)tioéter-β-ciclodextrina (CD-28) en 2 ml de agua; agitando la solución en un baño frío, se añaden a la misma 0,064 g (1,61 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico. Después la solución añadida se agita en su totalidad y se controla mediante las manchas sobre una placa hasta que se completa la reacción. Seguidamente, el líquido de reacción se vierte en acetona para completar la precipitación de los sólidos, y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona. Tras el secado, se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(N-etil-D-cisteína)tioéter-β-ciclodextrina (CD-29) con un rendimiento del 94,3 %.

15

RMN ¹H del CD-29 en agua pesada (D₂O): δ 1,00 (CH₃,m,3H), 2,59 (CH₂,m,2H), 2,69, 2,44 (CH₂,m,2H), 2,91, 2,66 (CH₂,m,2H), 3,02 (CH,m,H), 3,73 (3CH,m,3H), 4,19 (CH,m,H), 5,03 (CH,s,H) ppm.

20

Realización 23



25

Se añaden 23,7 g (0,088 mol) de N-acetil-D-cisteína y 160 ml de DMF deshidratada a un matraz de tres bocas seco y se agita después hasta obtener una solución completamente disuelta. El líquido de reacción se enfría hasta -10 °C mediante un baño termostático frío y después se añaden al mismo 8,81 g de hidruro sódico (60 %) lentamente y en porciones en atmósfera protectora de gas argón mientras se agita mecánicamente, con un controlador de temperatura por debajo de -5 °C. Una vez finalizada la adición, se continúa agitando el líquido de reacción; y cuando ya no se desprenden más burbujas, el líquido de reacción se transfiere a aproximadamente 5 °C y se deja reaccionar hasta que ya no aparecen más burbujas (al cabo de aproximadamente 2-3 h).

30

35

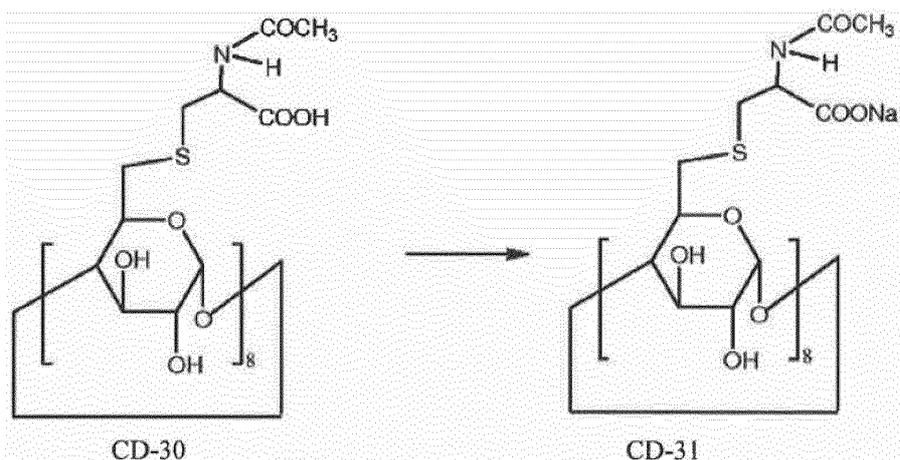
Con un baño frío controlado a aproximadamente 5 °C, se añade una solución en DMF de 8,38 g (3,85 mmol) de 6-per-desoxi-6-per-yodo-γ-ciclodextrina al anterior líquido de reacción completamente reaccionado de sal sódica de N-acetil-D-cisteína. En atmósfera protectora de gas argón, el líquido de reacción se agita mecánicamente para mezclarlo uniformemente y se agita adicionalmente durante 30 min. Después el líquido de reacción se calienta hasta 70 °C y se deja reaccionar durante 12 h. El líquido de reacción se enfría seguidamente hasta temperatura ambiente y se filtra, y la torta de filtración se lava dos veces con DMF y luego con acetona para eliminar el óxido de trifetilfosfina y trifetilfosfano. Tras el secado por descompresión, se obtiene una sal sódica bruta. La sal sódica bruta se disuelve en ácido acético glacial, después, mientras se enfría en un baño frío, se inyecta en la solución gas cloruro de hidrógeno seco; y después de 20 min, comienza la precipitación de sólidos blancos y el líquido de

reacción se filtra cuando ya no precipitan más sólidos blancos (al cabo de aproximadamente 1 h). Seguidamente, se añade gradualmente acetona seca al filtrado; y después el filtrado se filtra cuando han precipitado los sólidos, y la torta de se lava con acetona para eliminar la acidez. Tras el secado por descompresión se obtiene la 6-per-desoxi-6-per-(N-acetil-D-glicina-metil)tioéter- γ -ciclodextrina (CD-30) con un rendimiento del 51 %.

5 RMN ^1H del CD-30 en agua pesada (D_2O): δ 2,02 ($\text{CH}_3, \text{m}, 3\text{H}$), 2,69, 2,44 ($\text{CH}_2, \text{m}, 2\text{H}$), 3,02 ($\text{CH}, \text{m}, \text{H}$), 3,06, 2,81 ($\text{CH}_2, \text{m}, 2\text{H}$), 3,73 ($2\text{CH}, \text{m}, 2\text{H}$), 4,19 ($\text{CH}, \text{m}, \text{H}$), 4,74 ($\text{CH}, \text{m}, \text{H}$), 5,03 ($\text{CH}, \text{s}, \text{H}$) ppm.

Realización 24

10



Se disuelven 3,96 g (1,61 mmol) de CD-30 en 10 ml de agua; agitando la solución en un baño frío, se añaden a la misma 0,064 g (1,61 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico. Después la solución añadida se agita en su totalidad y se controla mediante las manchas sobre una placa hasta que se completa la reacción. Seguidamente, el líquido de reacción se vierte en acetona para completar la precipitación de los sólidos, y después se filtra, y la torta de filtración se lava con acetona. Tras el secado, se obtiene la sal sódica de la 6-per-desoxi-6-per-(α -D-glicina-metil)tioéter- γ -ciclodextrina (CD-31) con un rendimiento del 96,4 %.

15

20 RMN ^1H del CD-31 en agua pesada (D_2O): δ 2,02 ($\text{CH}_3, \text{m}, 3\text{H}$), 2,69, 2,44 ($\text{CH}_2, \text{m}, 2\text{H}$), 3,02 ($\text{CH}, \text{m}, \text{H}$), 3,06, 2,81 ($\text{CH}_2, \text{m}, 2\text{H}$), 3,73 ($2\text{CH}, \text{m}, 2\text{H}$), 4,19 ($\text{CH}, \text{m}, \text{H}$), 4,70 ($\text{CH}, \text{m}, \text{H}$), 5,03 ($\text{CH}, \text{s}, \text{H}$) ppm.

Realización 25

25 Se inyecta atropina a cobayas 30 min antes de la operación. Tras la anestesia con pentobarbital sódico en la cavidad abdominal, las cobayas se sujetan sobre un tablero para ratas y se conectan a pequeños ventiladores para animales tras su intubación endotraqueal. Se conectan respectivamente los electrodos estimulantes de un monitor de relajación muscular, TOF-Watch SX, a la hipodermis izquierda posterior al fémur y posterior a la tibia de la cobaya. Se usan instrumentos fabricados por los inventores para sujetar la tibia izquierda sobre una pequeña plataforma permitiendo que la pata trasera izquierda se pueda mover libremente. Se fija un sensor sobre la superficie de la palma de la pata trasera izquierda de la cobaya y se fija una sonda de la temperatura dérmica sobre la superficie de la palma de la pata delantera izquierda de la cobaya. Ajuste de 4 trenes de cuatro estimulaciones (TOF, frecuencia de 2 Hz, anchura de pulso de 0,2 m.s y un intervalo entre trenes de 15 s), voltaje de estimulación TOF de 5 mA; 5 min después del ajuste de la sensibilidad T1 se estabiliza, inyectando por vía intravenosa 0,16 m/kg (dos veces la dosis DE90) de bromuro de rocuronio (Organon Company of Netherlands, 50 mg/5 ml).

35

Cuando T4/T1 (TOFR) desaparece y T1 disminuye más de un 80 %, se administran los compuestos de la presente invención (2 mg/kg). Las mediciones comprenden:

40

- (1) tiempo para TFOR de recuperación del 0 % al 50 % y al 75 %; y
- (2) tiempo de T1 de recuperación al 25 %, al 50 % y al 75 %.

La Tabla 1 muestra los resultados.

45

Tabla I

grupo de tratamiento	T1 recuperación al 25 %/tiempo*	T1 recuperación al 50 %/tiempo	T1 recuperación al 75 %/tiempo	TOF recuperación al 50 %/tiempo	TOF recuperación al 75 %/tiempo
grupo modelo	21,00	25,30	33,00	24,05	27,10
CD-27	8,25	11,25	16,00	8,25	10,75
CD-26	7,75	12,25	16,00	8,00	11,75
CD-28	8,25	12,25	15,00	12,75	16,25
CD-29	6,75	8,50	9,25	6,50	8,25
CD-5	3,50	4,25	8,25	4,75	7,25
CD-16	2,25	3,50	8,50	3,50	5,75
CD-4	2,25	2,00	4,50	2,25	3,75
CD-7	1,25	1,50	2,75	1,25	1,50
CD-8	2,25	2,75	4,25	2,50	3,50
CD-9	1,25	1,75	2,25	1,50	3,25
CD-17	3,00	5,25	7,75	3,00	6,25

* Todos los tiempos de recuperación se cuentan como los minutos desde el momento en el que el TOF desaparece y T1 disminuye más de un 80 %, lo que indica que los compuestos de la presente invención presentan un antagonismo obvio frente a la relajación muscular inducida por el bromuro de rocuronio, siendo CD-7 y CD-9 los que efectúan el antagonismo de la relajación muscular más rápidamente y tienen los efectos más obvios.

Realización 26

- 5 Los compuestos de la presente invención se administraron mediante inyección intravenosa en la cola a ratones pequeños macho.

La Tabla 2 muestra los resultados de las reacciones tóxicas observadas.

10

Tabla 2

grupo	concentración	dosis	Descripción de los resultados
CD-7	200 mg/ml	4000 mg/kg	normal
CD-9	200 mg/ml	4000 mg/kg	normal
CD-17	200 mg/ml	4000 mg/kg	normal
CD-20	200 mg/ml	4000 mg/kg	normal
CD-25	200 mg/ml	4000 mg/kg	normal
CD-27	200 mg/ml	4000 mg/kg	normal
CD-29	200 mg/ml	4000 mg/kg	normal

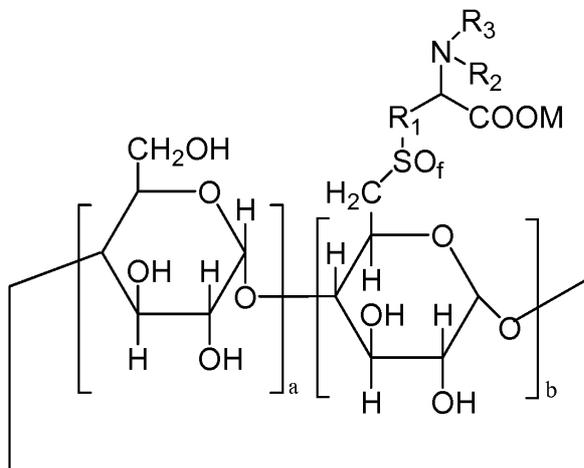
- 15 De acuerdo con los informes, la dosis máxima segura de Bridion, divulgada en el documento CN1402737, para ratones pequeños es de 2000 mg/kg; sin embargo, los ratones pequeños siguen estando normales cuando se les administran 4000 mg/kg de un compuesto de la presente invención, tal como CD-7, CD-9, CD-17, CD-20, CD-25, CD-27 y CD-29, lo que indica que la dosis segura de los compuestos de la presente invención es del doble y que los compuestos de la presente invención tienen una seguridad farmacéutica mejorada.

- 20 Se observará, por tanto, que los objetivos de la presente invención se han completado eficaz y totalmente. Se han mostrado y descrito realizaciones de la misma con el fin de ilustrar los principios funcionales y estructurales de la presente invención y esta está sometida a cambios sin alejarse de dichos principios. Por tanto, la presente invención incluye todas las modificaciones englobadas dentro del espíritu y el alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina, **caracterizado por que** tiene una estructura de fórmula (I),

5



(I)

en la que a es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;

b es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9;

10 una suma de a y b es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 6, 7, 8 y 9;

f es 0, 1 o 2;

R₁ es alquileo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con 1-2 grupos CH₃, 1-2 grupos OH o (CH₂)_v-fenileno-(CH₂)_k-, en donde v es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4 y k es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

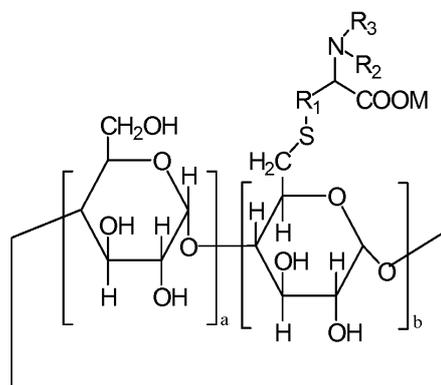
15 uno de R₂ y R₃ es un elemento de configuración D, configuración L o configuración racémica seleccionado entre el grupo que consiste en -H, un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo metilo, un grupo etilo, CH₃COO-, un grupo carboxibencilo (Cbz), un grupo terc-butoxicarbonilo (t-Boc), fluorenilmetoxicarbonilo, -CH₂COOM e hidroxifenilo, en donde

R₂ y R₃ tienen grupos sustituyentes iguales o diferentes; y

20 M es -H, NH₄ o un ion de metal alcalino.

2. El derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que**, cuando f es 0, dicho derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (I) tiene una estructura de fórmula (II);

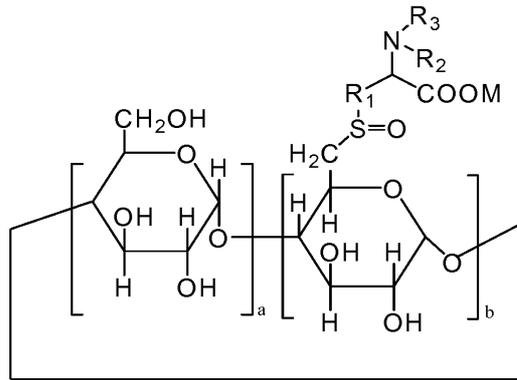
25



(II)

cuando f es 1, dicho derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (I) es un derivado de 6-desoxisulfenil-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina que tiene una estructura de fórmula (III); y

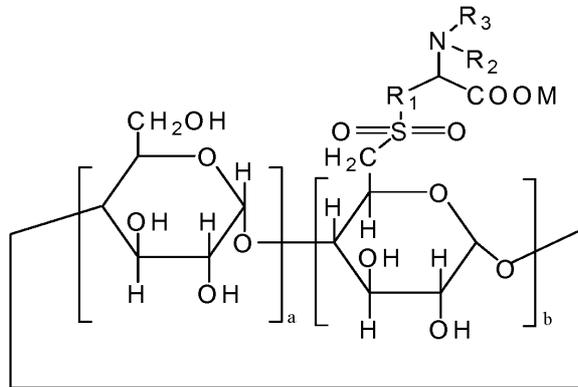
30



(III)

cuando f es 2, dicho derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (I) es un derivado de 6-desoxisulfonil-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina que tiene una estructura de fórmula (IV);

5



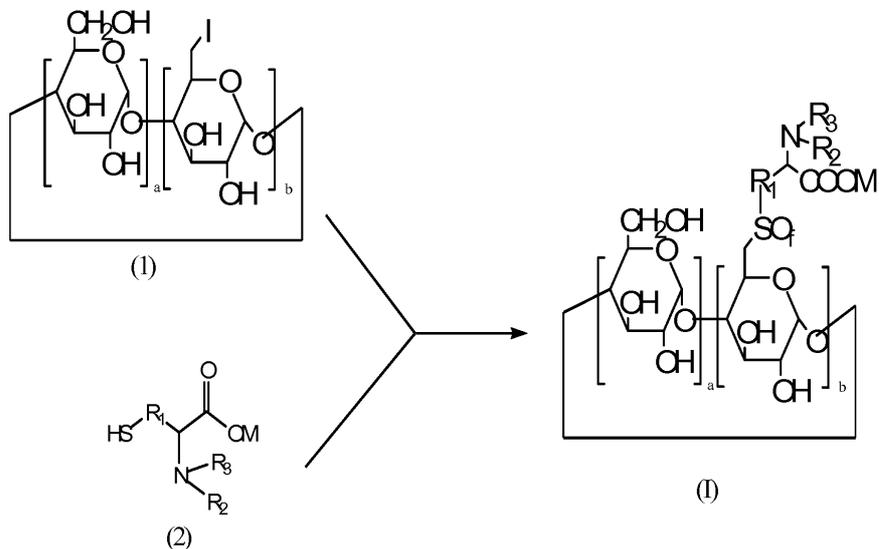
(IV)

teniendo dichos compuestos (II), (III) y (IV) idénticos a, b, R₁, R₂, R₃ y M a los enumerados en la reivindicación 1.

10 3. Un método de preparación del derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas de:

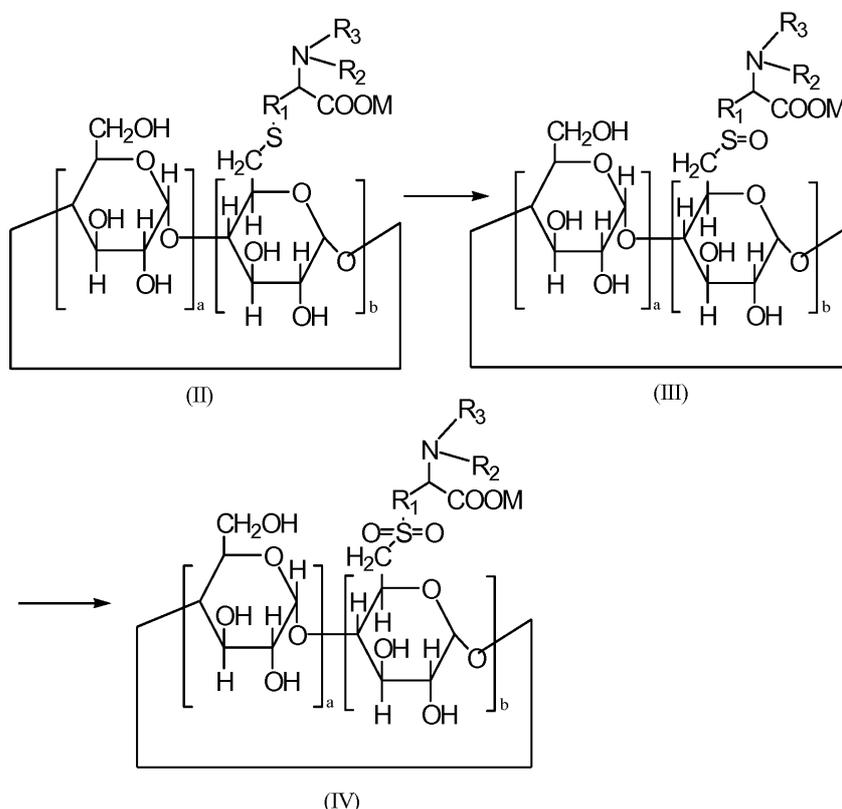
condensar un derivado de aminoácido (2) con ciclodextrina halogenada (1) en presencia de un álcali para producir dicho derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (I);

15 una ecuación de reacción de la misma es



en los que a, b, f, R₁, R₂, R₃ y M son tal como se han enumerado en la reivindicación 1.

4. Un método de preparación del derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas de: producir el derivado de 6-desoxisulfinil-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (III) mediante una reacción de oxidación de (II); producir el derivado de 6-desoxisulfonil-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina (IV) mediante una reacción de oxidación adicional de (III), cuya ecuación de reacción es



- 10 en los que a, b, f, R₁, R₂, R₃ y M son tal como se han enumerado en la reivindicación 1; y un oxidante de las reacciones de oxidación es una sal de un peroxiácido o un peróxido orgánico y es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en ácido peroxisulfúrico, H₂O₂, KClO₄, H₂SO₄, KMnO₄, Na₂O₂ y K₂O₂.
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en un método para antagonizar la relajación muscular, comprendiendo el método administrar un fármaco que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado de 6-desoxi-6-tioéter-aminoácido-ciclodextrina de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2.