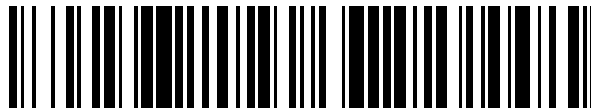


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 655**

51 Int. Cl.:

**C07H 1/00** (2006.01)

**C07H 15/04** (2006.01)

**C07H 15/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2013 PCT/EP2013/072711**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14067995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2013 E 13783936 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2920194**

54 Título: **Procedimiento de preparación de compuestos de alfa-galactosil ceramidas**

30 Prioridad:

**30.10.2012 EP 12306355**  
**30.10.2012 US 201261720098 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.02.2018**

73 Titular/es:

**ABIVAX (100.0%)**  
**5 rue de la Baume**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**SERRA, VINCENT**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

**ES 2 655 655 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 de preparación de compuestos de alfa-galactosil ceramidas

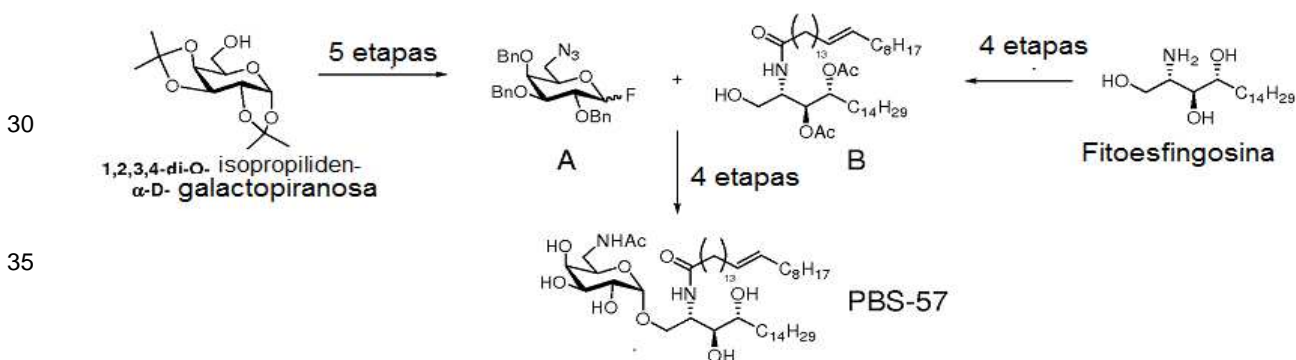
5 **[0001]** La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una clase de 6"-desoxi-6-amino  $\alpha$ -galactosil ceramidas.

10 **[0002]** Los intereses que yacen en compuestos de  $\alpha$ -galactosil ceramidas (también llamados compuestos  $\alpha$ -GC) están bien explicadas en el documento WO 2007/118234, entre otros. Se ha encontrado que los compuestos  $\alpha$ -GC estimulan eficazmente las células T asesinas naturales (NKT), tanto in vitro como in vivo. Las células NKT se han implicado en la supresión de la autoinmunidad y el rechazo del injerto, la promoción de la resistencia a patógenos, y la promoción de la inmunidad tumoral.

15 **[0003]** Se sabe que una molécula de glicolípido natural, denominada KRN7000, estimula las células NKT cuando se carga en tetrámeros CD1d. Sin embargo, los suministros de KRN7000, que se deriva de una esponja marina, han sido limitados y este glicolípido tiene una solubilidad relativamente pobre, ya sea en disolventes acuosos u orgánicos.

20 **[0004]** Por lo tanto, se ha desarrollado un procedimiento de preparación de un compuesto  $\alpha$ -GC modificado ((15Z)-N-[(1S, 2S, 3R)-1-[[[6-(acetilamino)-6-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosil]oxi]metil]-2,3-dihidroxiheptadecil]-15-tetracosenamida), también llamado PBS-57 (síntesis descrita en el documento WO 2007/118234).

25 **[0005]** Dicho procedimiento implica el acoplamiento de un derivado de fluoro-azúcar (A), con un resto fitoesfingosina (B) que comprende una cadena lateral insaturada de acilo, tal como se representa en el siguiente esquema:



45 **[0006]** Sin embargo, el procedimiento según el documento WO 2007/118234 presenta varios inconvenientes y puede ser difícil de aplicar a escala industrial. De hecho, implica el uso de reactivos tóxicos, peligrosos y/o costosos, tales como  $\text{AgClO}_4$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo), DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre), ácido fluorhídrico, DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), y sodio. Además, al menos 11 etapas de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice son necesarias para proporcionar el producto final PBS-57.

50 **[0007]** Estos puntos representan obstáculos importantes en el escalado del procedimiento según el documento WO 2007/118234.

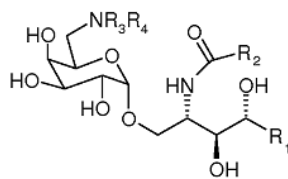
55 **[0008]** Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar un procedimiento eficiente, flexible, menos costoso y seguro de preparación de compuestos  $\alpha$ -GC.

60 **[0009]** Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación de compuestos  $\alpha$ -GC evitando el uso de reactivos tóxicos, peligrosos y/o costosos.

65 **[0010]** Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación de compuestos  $\alpha$ -GC en el que el número de etapas es limitado.

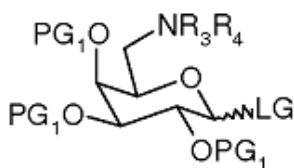
**[0011]** Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación de compuestos  $\alpha$ -GC en el que el número de etapas de purificación es limitado, en particular el número de etapas de purificación de cromatografía en columna de gel de sílice.

**[0012]** La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I):



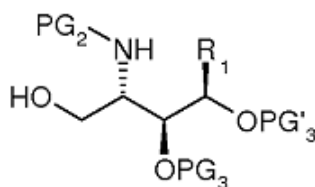
(I)

que comprende una etapa a) de glicosilación, preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis, de un compuesto de fórmula (II)



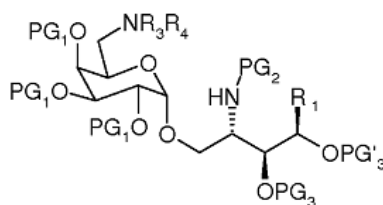
(II)

con un compuesto de fórmula (III):



(III)

proporcionando dicha etapa a) un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que:

- R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido;
- R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido;
- R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un benzoilo; y R<sub>4</sub> representa H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- PG<sub>1</sub> representa un grupo protector de la función hidroxilo;
- PG<sub>2</sub> representa un grupo protector de la función amina primaria;
- PG<sub>3</sub> representa un grupo protector de la función hidroxilo;
- PG'<sub>3</sub> representa un grupo protector de la función hidroxilo, que opcionalmente forma, junto con PG<sub>3</sub> y los átomos de oxígeno y carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido; y
- LG representa un grupo saliente.

[0013] Los compuestos según la fórmula (I) son derivados de  $\alpha$ -galactosil ceramida que comprenden un resto de azúcar y un resto de lípidos.

[0014] El resto de azúcar es un fragmento de tipo galactosa.

[0015] El resto lipídico es un fragmento de tipo ceramida.

[0016] El resto de azúcar de tipo galactosa y el resto lipídico de tipo ceramida de los compuestos según la invención están conectados entre sí a través de la etapa a) de la glicosilación, a través de la formación de un enlace glicosídico, en la posición C-1 del resto de galactosa.

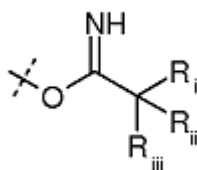
[0017] El mecanismo de la etapa a) puede describirse a continuación.

[0018] La reacción de glicosilación de la etapa a) implica el acoplamiento, a través de la formación de un enlace glucosídico, de un donante de glicosilo, representado por el compuesto de fórmula (II), con un aceptor de glicosilo, representado por el compuesto de fórmula (III).

[0019] El donante de glicosilo es un derivado de azúcar con un grupo saliente adecuado -LG en la posición C-1, también llamada posición anomérica. Este grupo saliente puede ser activado y eliminarse bajo las condiciones de reacción de la etapa a), por lo tanto dejando un carbono anomérico electrófilo bajo la forma de un ion oxocarbenio.

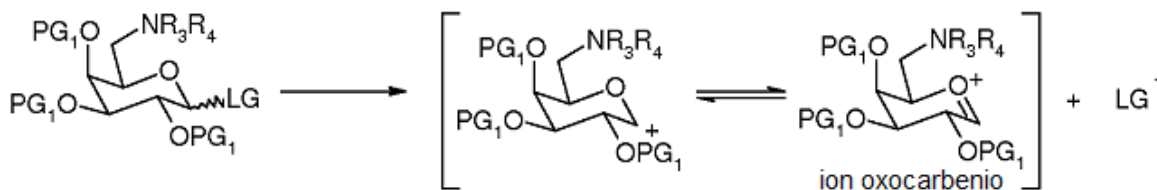
[0020] El término "grupo saliente" se refiere a un fragmento molecular que sale con un par de electrones en la escisión del enlace heterolítico. Preferiblemente, el grupo saliente -LG sale del compuesto de fórmula (II) en una molécula aniónica o neutra. Los grupos salientes son, por ejemplo sulfonatos tales como triflato, tosilato y mesilato, haluros tales como yoduro, bromuro, cloruro y fluoruro, nitratos, fosfatos e imidatos, tales como acetimidato opcionalmente sustituido por átomos de halógeno.

[0021] El término "acetimidato" se refiere a un grupo de fórmula:



en la que  $R_i$ ,  $R_{ii}$  y  $R_{iii}$ , idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor y un grupo metilo. Según una realización,  $R_i$ ,  $R_{ii}$  y  $R_{iii}$  son idénticos y representan un átomo de cloro.

[0022] Según una realización, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un activador que promueve la escisión del enlace carbono-LG y la salida del grupo saliente -LG, lo que resulta en la formación del ion oxocarbenio representado a continuación.



[0023] Según una realización, el activador de la reacción de glicosilación de la etapa a) se elige entre los ácidos de Lewis, por ejemplo entre TMSOTf (trifluorometanosulfonato de trimetilsililo) y  $BF_3 \cdot Et_2O$ .

[0024] Según una realización, el activador es TMSOTf.

[0025] Según una realización, la etapa a) se lleva a cabo en un disolvente anhidro o mezcla de disolventes, por ejemplo en una mezcla de tetrahidrofurano y éter dietílico.

[0026] Según una realización, la etapa a) se lleva a cabo a baja temperatura, por ejemplo de  $0^\circ C$  a  $-78^\circ C$ , preferiblemente de  $0^\circ C$  a  $-20^\circ C$ . La baja temperatura limita ventajosamente la formación de subproductos.

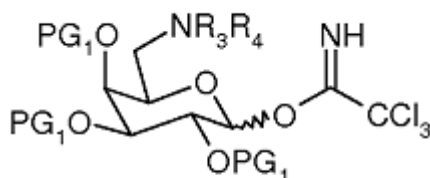
[0027] Según una realización, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de tamices moleculares de 4A activados. Los tamices moleculares permiten ventajosamente la captura de agua.

[0028] Según una realización, se añade el activador a una mezcla de compuesto de fórmula (II) y compuesto de fórmula (III) a baja temperatura, por ejemplo de 0°C a -40°C, preferiblemente a -20°C. La mezcla resultante se agita a continuación alrededor de la misma temperatura, durante al menos una hora.

5 [0029] Según una realización, el grupo saliente -LG de fórmula (II) es un grupo acetimidato. El uso de acetimidato ofrece muchas ventajas, incluyendo la facilidad de formación y reactividad.

[0030] Según una realización, el grupo saliente -LG de fórmula (II) es un grupo tricloroacetimidato.

10 [0031] Como compuestos de fórmula (II), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (II-1):



(II-1)

en la que PG<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (II).

25 [0032] El aceptor de glicosilo es un compuesto que comprende un grupo hidroxilo -OH nucleofílico sin protección que puede atacar el carbono del ion oxocarbenio formado después de la salida de -LG, y permite la formación del enlace glucosídico, produciendo así el compuesto de fórmula (IV).

30 [0033] Las condiciones de reacción de la etapa a) son tales que los grupos protectores PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG<sub>3</sub> permanecen sin cambios.

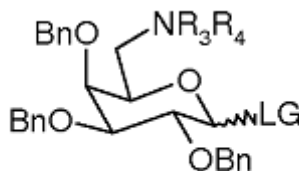
35 [0034] En cuanto a PG<sub>1</sub>, la expresión "grupo protector de la función hidroxilo" se refiere a un grupo capaz de proteger una función hidroxilo -OH libre de reaccionar durante al menos una etapa de una síntesis. Los grupos protectores de la función hidroxilo son, por ejemplo acetilo (Ac), bencilo (Bn), benzoilo (Bz), metoxietoximetil éter (MEM), dimetoxitritilo, metoximetil éter (MOM), metoxitritilo, p-metoxibencil éter (PMB), metiltiometil éter, pivaloilo (Piv), tetrahidropirano (THP), tritilo (Tr) y silil éter, tal como trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBDMS), tri-isopropilsiloximetilo (TOM) y triisopropilsililo (TIPS).

40 [0035] Los grupos protectores PG<sub>1</sub> tienen por objetivo la protección de los grupos hidroxilo del resto de galactosa durante la etapa a), y, opcionalmente, durante las etapas de preparación del compuesto de fórmula (II).

[0036] El grupo protector PG<sub>1</sub> es por ejemplo un grupo bencilo, opcionalmente sustituido. Según una realización, PG<sub>1</sub> es un grupo de fórmula -CH<sub>2</sub>-Ph.

45 [0037] En general, la desprotección de tales grupos protectores se lleva a cabo por hidrogenolisis, en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo un catalizador de paladio.

50 [0038] Como compuestos de fórmula (II), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (II-2):

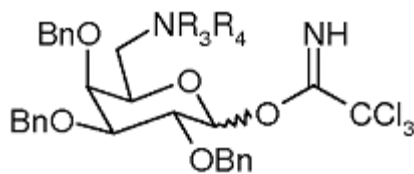


(II-2)

60 en la que LG, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (II).

[0039] Como compuestos de fórmula (II-2), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (II-3):

65



(II-3)

en la que  $R_3$  y  $R_4$  son como se define anteriormente en la fórmula (II).

**[0040]** En cuanto a  $PG_2$ , la expresión "grupo protector de la función amina primaria" se refiere a un grupo capaz de proteger una función amina  $-NH_2$  libre de reaccionar durante al menos una etapa de una síntesis. Los grupos protectores de función amina primaria son, por ejemplo carboxibencilo (Cbz), p-metoxibencil carbonilo (Moz o MeOZ), terc-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), grupos carbamato, p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts) y otros grupos sulfonamidas (Nosilo & NPS).

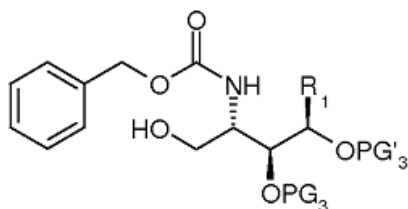
**[0041]** El grupo protector  $PG_2$  tiene por objetivo proteger el grupo amino del resto lipídico durante la etapa a), y, opcionalmente, durante las etapas de preparación del compuesto de fórmula (III).

**[0042]** El grupo protector  $PG_2$  es por ejemplo un grupo carboxibencilo, opcionalmente sustituido.

**[0043]** En general, la desprotección de tales grupos protectores se lleva a cabo en condiciones ácidas, en presencia de un ácido, tal como HCl, en un disolvente elegido entre disolventes de alcohol inferiores.

**[0044]** Según una realización,  $PG_2$  es un grupo de fórmula  $-C(O)OCH_2-Ph$ .

**[0045]** Como compuestos de fórmula (III), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (III-1):



(III-1)

en la que  $R_1$ ,  $PG_3$  y  $PG'_3$  son como se definen anteriormente en la fórmula (III).

**[0046]** En cuanto a  $PG_3$  y  $PG'_3$ , la expresión "grupo protector de la función hidroxilo" se refiere a un grupo capaz de proteger una función hidroxilo  $-OH$  libre de reaccionar durante al menos una etapa de una síntesis. Ejemplos de tales grupos se han indicado anteriormente.

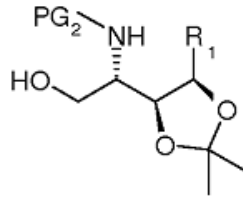
**[0047]** Los grupos protectores  $PG_3$  y  $PG'_3$  tienen por objetivo la protección de los grupos hidroxilo del resto lipídico durante la etapa a), y, opcionalmente, durante las etapas de preparación del compuesto de fórmula (III), y opcionalmente durante la etapa de introducción del grupo  $R_2$ .

**[0048]** Los grupos protectores  $PG_3$  y  $PG'_3$  tienen por objetivo la protección de dos funciones hidroxilo vecinales, que forman un resto 1,2-diol. Este tipo de grupo diol está generalmente protegido a través de la formación de un grupo acetal, por ejemplo un grupo acetal heterocíclico. Ejemplos de grupos protectores de 1,2-diol son, por ejemplo acetónido (también llamado isopropiliden acetal) y benciliden acetal.

**[0049]** En general, la desprotección de tales grupos protectores se lleva a cabo en condiciones ácidas, en presencia de un ácido, tal como HCl, en un disolvente elegido entre disolventes de alcohol inferiores.

**[0050]** Según una realización, los grupos protectores  $PG_3$  y  $PG'_3$  forman junto con los dos átomos de oxígeno a los que están conectados, un grupo isopropiliden acetal.

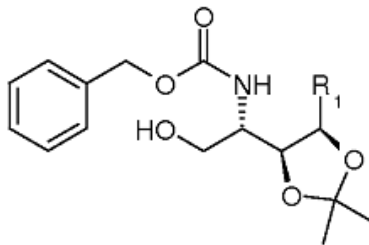
[0051] Como compuestos de fórmula (III), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (III-2):



(III-2)

en la que R<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (III).

[0052] Como compuestos de fórmula (III-1) y de fórmula (III-2), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (III-3):

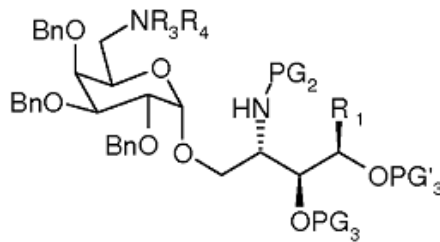


(III-3)

en la que R<sub>1</sub> es como se define anteriormente en la fórmula (III).

[0053] Según una realización, PG<sub>1</sub> es -CH<sub>2</sub>-Ph, también llamado Bn o grupo bencilo.

[0054] Como compuestos de fórmula (IV), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV-1):

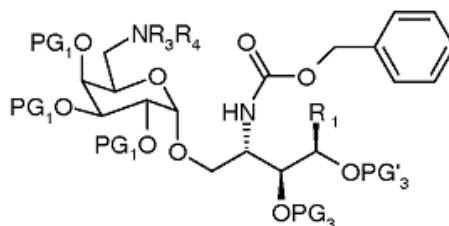


(IV-1)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (IV).

[0055] Según una realización, PG<sub>2</sub> es -C(O)OCH<sub>2</sub>Ph, también llamado grupo carboxibencilo.

[0056] Como compuestos de fórmula (IV), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV-2):

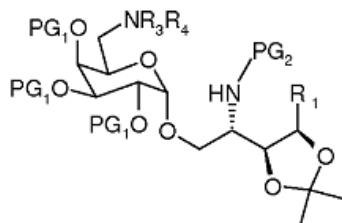


(IV-2)

en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $PG_1$ ,  $PG_3$  y  $PG'_3$  son como se definen anteriormente en la fórmula (IV).

[0057] Según una realización, los grupos protectores  $PG_3$  y  $PG'_3$  forman junto con los dos átomos de oxígeno a los que están conectados, un grupo isopropilideno acetal.

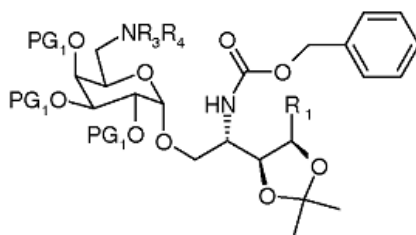
[0058] Como compuestos de fórmula (IV), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV-3):



(IV-3)

en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $PG_2$ ,  $PG_3$  y  $PG'_3$  son como se definen anteriormente en la fórmula (IV).

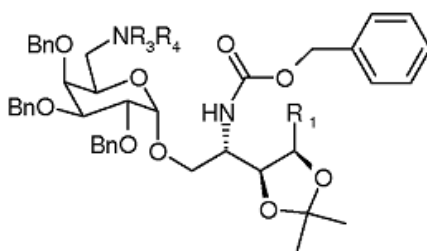
[0059] Como compuestos de fórmula (IV), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV-4):



(IV-4)

en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $PG_1$  son como se definen anteriormente en la fórmula (IV).

[0060] Como compuestos de fórmula (IV), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV-5):



(IV-5)

en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se definen anteriormente en la fórmula (IV).

[0061] Según una realización, el compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (IV), obtenido en la etapa a), a través de la desprotección de los grupos protectores  $PG_1$ ,  $PG_2$ ,  $PG_3$  y  $PG'_4$  y el acoplamiento con un compuesto de fórmula  $R_2COCl$  (VII), siendo  $R_2$  como se define en la fórmula (I).

[0062] Los grupos protectores  $PG_1$ ,  $PG_2$ ,  $PG_3$  y  $PG'_3$  se puede desproteger de forma secuencial o simultáneamente.

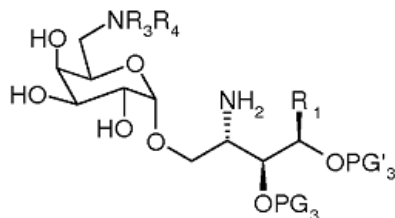
[0063] Según una realización,  $PG_1$  y  $PG_2$  se desprotegen simultáneamente, es decir en la misma etapa, preferiblemente en el mismo recipiente.

[0064] Según una variante del procedimiento según la invención, los grupos protectores  $PG_1$  y  $PG_2$  se desprotegen



simultáneamente a partir de un compuesto de fórmula (IV), mientras que los grupos protectores PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> permanecen sin cambios.

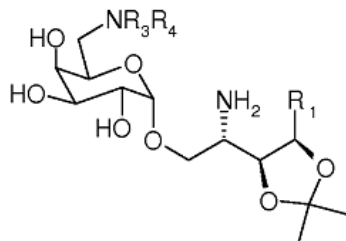
5 [0065] Según esta variante, el procedimiento de la invención comprende, después de la etapa a), una etapa b) de desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> de un compuesto de fórmula (IV), preferiblemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de metal, proporcionando dicha etapa b) un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (IV).

20 [0066] Como compuestos de fórmula (V), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (V-1):



(V-1)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se define anteriormente en la fórmula (V).

[0067] Según una realización, la etapa b) se lleva a cabo en presencia de H<sub>2</sub> y un catalizador de paladio, por ejemplo Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbón vegetal.

[0068] Según una realización, la etapa b) se lleva a cabo en una mezcla de diclorometano y metanol.

[0069] Según una realización, la etapa b) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

[0070] Según esta variante, el procedimiento de la invención comprende después de la etapa b):

- una etapa c) de acoplamiento de un compuesto de fórmula (V), obtenido mediante la etapa b), con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>COCl (VII), en presencia de una base, y

- una etapa d) de desprotección de los grupos protectores PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> del producto obtenido en la etapa c), proporcionando dichas etapas un compuesto de fórmula (I).

[0071] Según una realización, la etapa c) se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina.

[0072] Según una realización, la etapa c) se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano.

[0073] Según una realización, la etapa c) se lleva a cabo a temperatura ambiente, durante al menos una hora.

[0074] Según una realización, la etapa c) se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como HCl, por ejemplo en isopropanol.

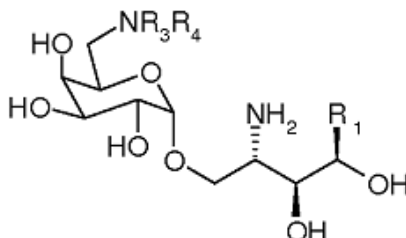
[0075] La etapa d) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una mezcla de diclorometano y metanol.

[0076] Según una realización, la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C a 60°C, preferiblemente alrededor de 40°C, preferiblemente durante como máximo una hora.

[0077] Según otra variante del procedimiento según la invención, los grupos protectores PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> se

desprotegen simultáneamente, es decir dentro de la misma etapa, pero no necesariamente en el mismo recipiente.

[0078] Según esta otra variante, el procedimiento de la invención comprende, después de la etapa a), una etapa b') de desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG<sub>3</sub>' de un compuesto de fórmula (IV), preferiblemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico, opcionalmente seguido de un tratamiento en condiciones ácidas, proporcionando dicha etapa b') un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (IV).

[0079] Según una realización, la etapa b') se lleva a cabo en presencia de H<sub>2</sub> y un catalizador de paladio, por ejemplo Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbón vegetal.

[0080] Según una realización, la etapa b') se lleva a cabo en una mezcla de diclorometano y metanol.

[0081] Según una realización, la etapa b') se lleva a cabo a temperatura ambiente, durante al menos una hora.

[0082] Según una realización, además de la hidrogenólisis, la etapa b') comprende opcionalmente otra etapa de tratamiento en condiciones ácidas, en presencia de un ácido, tal como HCl, por ejemplo en isopropanol.

[0083] Según una realización, dicho tratamiento en condiciones ácidas se lleva a cabo en presencia de una mezcla de diclorometano y metanol.

[0084] Según una realización, dicho tratamiento en condiciones ácidas se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 20°C a 60°C, preferiblemente alrededor de 40°C, durante como máximo una hora.

[0085] Según esta otra variante, el procedimiento de la invención comprende, después de la etapa b'), una etapa c') de acoplamiento de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>COCl (VII), en presencia de una base, proporcionando dicha etapa c') un compuesto de fórmula (I).

[0086] Según una realización, la etapa c') se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina.

[0087] Según una realización, la etapa c') se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano.

[0088] Según una realización, la etapa c') se lleva a cabo a temperatura ambiente, durante al menos una hora.

[0089] Según una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan grupos alifáticos de cadena larga, saturados o insaturados, que comprende al menos 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos.

[0090] En la fórmula (I) obtenida mediante el uso de un procedimiento según la invención, R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturado o insaturado, lineal o raicificado, opcionalmente sustituido.

[0091] Según una realización, R<sub>1</sub> es un grupo lineal.

[0092] Según una realización, R<sub>1</sub> es un grupo saturado.

[0093] Según una realización, R<sub>1</sub> es un grupo no sustituido.

[0094] Según una realización, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo saturado lineal que comprende de 1 a 20 átomos de carbono.

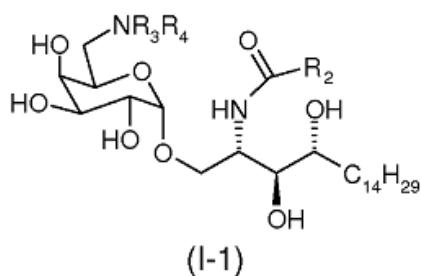
[0095] Según una realización, R<sub>1</sub> comprende de 6 a 20 átomos de carbono.

[0096] Según una realización,  $R_1$  comprende de 12 a 20 átomos de carbono.

[0097] Según una realización,  $R_1$  comprende 14 átomos de carbono.

[0098]  $R_1$  es por ejemplo un grupo  $-C_{14}H_{29}$  lineal saturado.

[0099] Como compuestos de fórmula (I), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (I-1):



en la que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se define anteriormente en la fórmula (I).

[0100] En la fórmula (I) obtenida mediante el uso de un procedimiento según la invención,  $R_2$  representa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_{30}$  saturado o insaturado, lineal o raificado, opcionalmente sustituido.

[0101] Según una realización,  $R_2$  es un grupo lineal.

[0102] Según una realización,  $R_2$  es un grupo saturado.

[0103] Según una realización,  $R_2$  es un grupo no sustituido.

[0104] Según una realización,  $R_2$  es un grupo alquilo saturado lineal que comprende de 1 a 30 átomos de carbono.

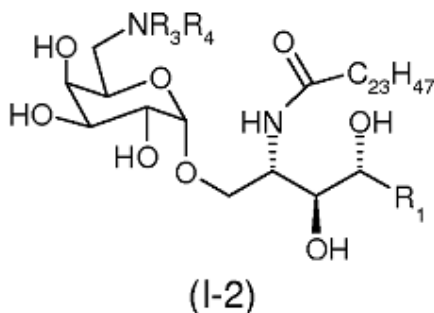
[0105] Según una realización,  $R_2$  comprende de 6 a 30 átomos de carbono.

[0106] Según una realización,  $R_2$  comprende de 12 a 30 átomos de carbono.

[0107] Según una realización,  $R_2$  comprende 23 átomos de carbono.

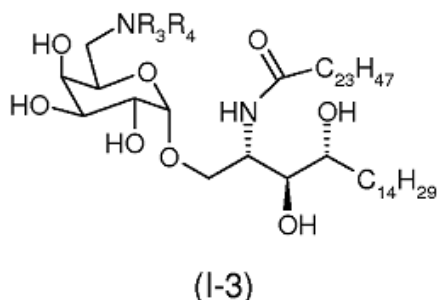
[0108]  $R_2$  es por ejemplo un grupo  $-C_{23}H_{47}$  lineal saturado.

[0109] Como compuestos de fórmula (I), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (I-2):



en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se define anteriormente en la fórmula (I).

[0110] Como compuestos de fórmula (I), se pueden citar los compuestos que tienen la siguiente fórmula (I-3):



15 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se define anteriormente en la fórmula (I).

[0111] El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado o insaturado que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 30 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. El alquilo puede estar sustituido con uno o más "sustituyentes de grupo alquilo", que pueden ser iguales o diferentes, e incluyen, por ejemplo, halógeno, cicloalquilo, hidroxilo (OH), alcoxi, amino (NH<sub>2</sub>), carboxilo (COOH).

20

[0112] El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

25

[0113] El término "cicloalquilo" tal como se utiliza en el presente documento incluye grupos hidrocarburo monocíclicos saturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo y ciclopentilo.

30

[0114] El término "halógeno" se refiere a los átomos del grupo 17 de la tabla periódica (halógenos) e incluye, en particular, átomo flúor, cloro, bromo y yodo.

35

[0115] El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico, o tricíclico, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, y antraceno.

40

[0116] El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático de 5-7 miembros monocíclico, que tiene 1-3 heteroátomos y 2-6 átomos de carbono, siendo dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3 heteroátomos de N, O, o S), en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente.

45

[0117] El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupo alquilo, heterocicloalquilo o arilo en cualquier átomo de dicho grupo. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, alquilo, alqueno, alcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, SO<sub>3</sub>H, éster, amida, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido.

50

[0118] El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos y 1-5 átomos de carbono, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3 heteroátomos de N, O, o S), en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente. Como heteroarilo, se pueden citar piridilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, tetrazolilo, diazinilo, triazinilo, tetrazinilo.

55

[0119] En las reacciones descritas en adelante, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, en los que éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden usar según la práctica estándar, para ejemplos véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie en Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

60

[0120] Algunas reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de una base. No hay restricción particular en la naturaleza de la base a utilizar en esta reacción, y cualquier base utilizada convencionalmente en reacciones de este tipo se pueden utilizar igualmente en el presente documento, siempre que no tengan ningún efecto adverso sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil-litio, tales como metil litio y butil litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

65

[0121] Por lo general, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Puede utilizarse una variedad de disolventes, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; alcoholes, tales como etanol y metanol y éteres, tales como éter dietílico, metil terc-butil éter y tetrahidrofurano.

[0122] Las reacciones pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas. En general, se encuentra que es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C (más preferiblemente de aproximadamente temperatura ambiente a 100°C). El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, de forma destacada la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, un periodo de tiempo de 3 horas a 20 horas será normalmente suficiente.

[0123] El compuesto así preparado puede recuperarse de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar separando por destilación el disolvente de la mezcla de reacción o, si es necesario, después de separar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido de la extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua y separando por destilación el disolvente del extracto. Además, el producto puede, si se desea, purificarse adicionalmente mediante diversas técnicas bien conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas de cromatografía, en particular cromatografía en columna o cromatografía en capa fina preparativa.

[0124] Según una realización, en los compuestos según la invención, R<sub>3</sub> es un grupo acilo, ventajosamente de fórmula -C(O)CH<sub>3</sub>, también llamado grupo acetilo.

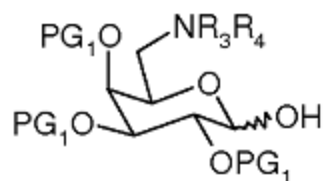
[0125] Según una realización, en los compuestos según la invención, R<sub>4</sub> es H.

[0126] Según una realización, en los compuestos según la invención, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, por ejemplo un grupo piridilo.

[0127] El término "acilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente, por ejemplo por un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo y átomos de halógeno.

#### Preparación del compuesto de fórmula (II)

[0128] Según una realización, el compuesto de la fórmula (II) se obtiene a través de la introducción de un grupo saliente -LG, a partir de un compuesto de fórmula (VIII):

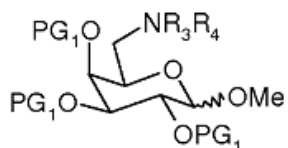


(VIII)

en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y PG<sub>1</sub> son como se definen en la fórmula (II).

[0129] Según una realización, el compuesto de fórmula (II-1), en el que LG es un tricloroacetimidato, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (VIII), en presencia de CCl<sub>3</sub>CN y una base, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente, tal como diclorometano. Esta etapa se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente, durante al menos una hora, preferiblemente durante al menos 12 horas.

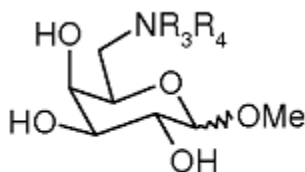
[0130] Según una realización, el compuesto de fórmula (VIII) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

a través de una etapa de tratamiento en presencia de una solución acuosa ácida, que comprende, por ejemplo, HCl y acético ácido, preferiblemente por calentamiento a una temperatura comprendida entre 50°C a 100°C, en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y PG<sub>1</sub> son como se definen en la fórmula (VIII).

5 **[0131]** Según una realización, el compuesto de fórmula (IX) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (X):



10

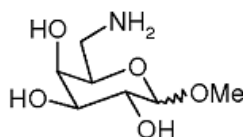
15

(X)

a través de una etapa de protección de los grupos hidroxilo libres mediante grupos protectores PG<sub>1</sub>, en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y PG<sub>1</sub> son como se definen en la fórmula (VIII).

20

**[0132]** Según una realización, el compuesto de fórmula (X) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XI):



25

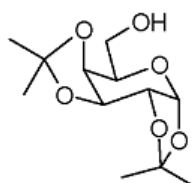
30

(XI)

a través de una etapa de funcionalización del grupo amino libre mediante grupos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen en la fórmula (VIII).

35

**[0133]** Según una realización, el compuesto de fórmula (XI) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XII):



40

45

(XII)

según el procedimiento descrito en R.S. Tipson, Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2, 246-250.

50 **[0134]** El compuesto (XII) se llama 1,2,3,4-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-galactopiranos, y está disponible comercialmente, en particular de Indofine Chemical Company.

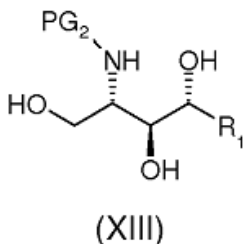
**[0135]** El compuesto (XI) se puede obtener a partir del compuesto (XII) según el siguiente procedimiento. El compuesto (XII) se trata con cloruro de tosilo en diclorometano con trietilamina y dimetilamino piridina para dar el tosionato correspondiente con un rendimiento del 91%. El tosionato se trata con ftalimida de potasio en DMSO con yoduro de tetrabutilamonio para dar la ftalimida correspondiente en un rendimiento de aproximadamente el 100%. La ftalimida se trata con cloruro de acetilo en metanol para causar la desprotección de los alcoholes y formación del glucósido de metilo en un rendimiento del 87%. La amina (XI) es entonces liberada mediante el tratamiento de la ftalimida con hidrazina en etanol.

60

**[0136]** La preparación de compuestos de fórmula (IX) a partir del compuesto de fórmula (XII) pueden también adaptarse a partir del procedimiento descrito en Zhou, X.T.; Forestier, C.; Goff, R.D.; Li, C.; Teyton, L.; Bendelac, A.; Savage, P.B Org. Lett. 2002, 4, 1267-1270.

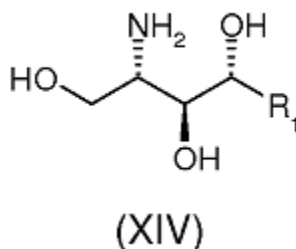
65 Preparación del compuesto de fórmula (III)

[0137] Según una realización, el compuesto de fórmula (III) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XIII):



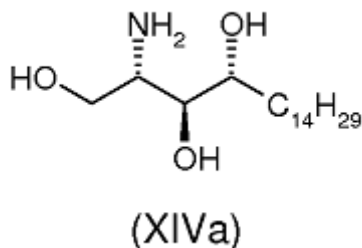
a través de una etapa de protección de los dos grupos hidroxilo vecinales mediante grupos protectores PG<sub>2</sub> y PG<sub>3</sub>, en la que R<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG<sub>3</sub>' son como se definen en la fórmula (III).

[0138] Según una realización, el compuesto de fórmula (XIII) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XIV) de fórmula:



a través de una etapa de protección del grupo amino libre mediante un grupo protector PG<sub>2</sub>, en la que R<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> son como se definen en la fórmula (XIII).

[0139] Según una realización, el compuesto de fórmula (XIV) es de fórmula (XIVa):



[0140] El compuesto (XIVa) se llama fitoesfingosina, y está disponible en el mercado, en particular de Tokyo Chemical Industry Co.

[0141] La preparación de un compuesto de fórmula (III) a partir de un compuesto de fórmula (XIV) se puede adaptar a partir del procedimiento citado en Zhou, X.T.; Forestier, C.; Goff, R.D.; Li, C.; Teyton, L.; Bendelac, A.; Savage, P.B. Org. Lett. 2002, 4, 1267-1270.

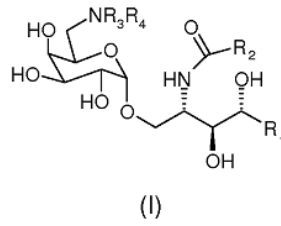
[0142] Según una realización, el compuesto R<sub>2</sub>COCl (VII) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>COOH (VIIa), en la que R<sub>2</sub> es como se describe en la fórmula (I), a través de la transformación del grupo -COOH en un grupo COCl.

[0143] Según una realización, esta etapa se lleva a cabo en presencia de cloruro de tionilo.

[0144] Según una realización, esta etapa se lleva a cabo en un disolvente, tal como tolueno.

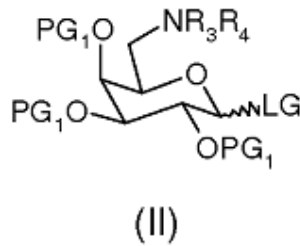
[0145] Según una realización, esta etapa se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50°C a 100°C, preferiblemente a 95°C.

[0146] La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I):

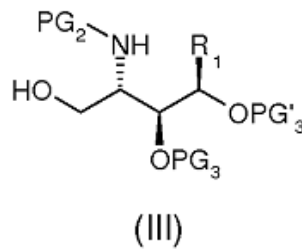


que comprende:

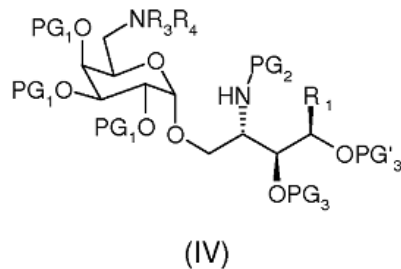
- una etapa a) de glicosilación, preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis, de un compuesto de fórmula (II):



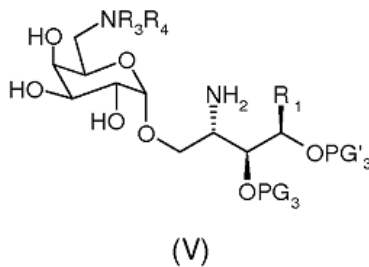
con un compuesto de fórmula (III):



proporcionando un compuesto de fórmula (IV):



50 - una etapa b) de desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> de dicho compuesto de fórmula (IV), preferiblemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico, proporcionando un compuesto de fórmula (V):

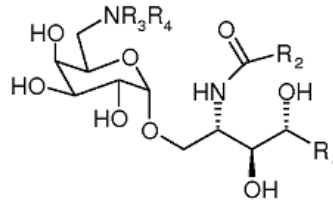


65 - una etapa c) de acoplamiento de dicho compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>COCl (VII), en presencia de una base, y



- una etapa d) de desprotección de los grupos protectores PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> del producto obtenido en la etapa c), proporcionando un compuesto de fórmula (I), en las que PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub>, PG'<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (I).

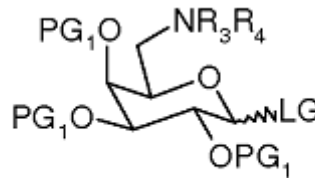
5 [0147] La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

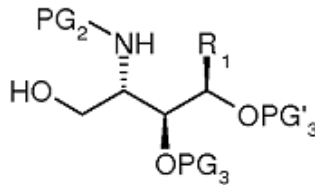
que comprende:

- una etapa a) de glicosilación, preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis, de un compuesto de fórmula (II):



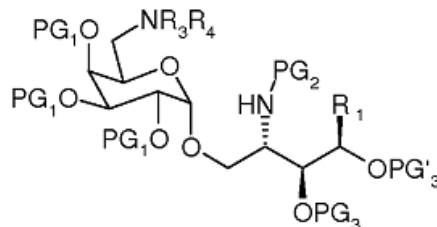
(II)

con un compuesto de fórmula (III):



(III)

proporcionando un compuesto de fórmula (IV):

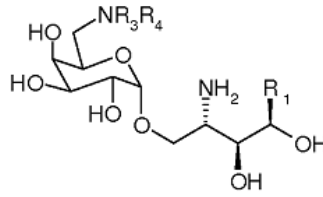


(IV)

- una etapa b') de desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> de dicho compuesto de fórmula (IV), preferiblemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico, opcionalmente seguido de un tratamiento en condiciones ácidas, proporcionando un compuesto de fórmula (VI):

65

5



10

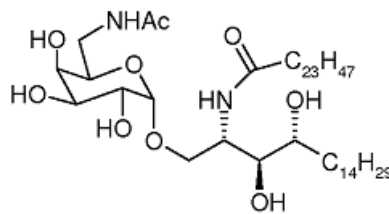
(VI)

15 - una etapa c') de acoplamiento de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>COCl (VII), en presencia de una base, proporcionando dicha etapa c') un compuesto de fórmula (I).

Preparación del compuesto (Ia)

20 [0148] La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (Ia):

25



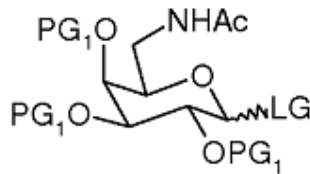
30

(Ia)

que comprende:

35 - una etapa a) de glicosilación, preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis, de un compuesto de fórmula (IIa):

40

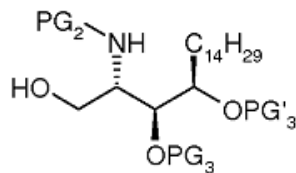


45

(IIa)

con un compuesto de fórmula (IIIa):

50

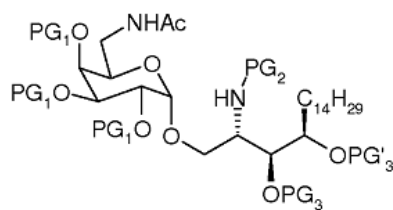


55

(IIIa)

proporcionando un compuesto de fórmula (IVa):

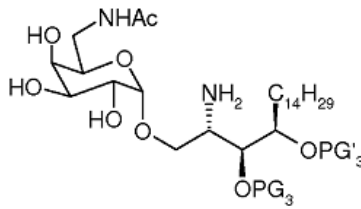
60



65

(IVa)

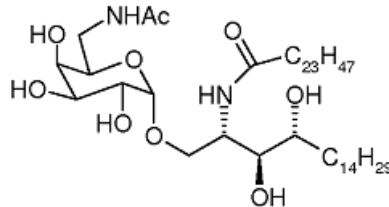
- una etapa b) de desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> de dicho compuesto de fórmula (IVa), preferiblemente por hidrogenolisis en presencia de un catalizador metálico, proporcionando un compuesto de fórmula (Va):



(Va)

- una etapa c) de acoplamiento de dicho compuesto de fórmula (Va), con un compuesto de fórmula C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>COCl (VIIa), en presencia de una base, y  
 - una etapa d) de desprotección de los grupos protectores PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> del producto obtenido en la etapa c), proporcionando un compuesto de fórmula (Ia),  
 en las que LG, PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (I).

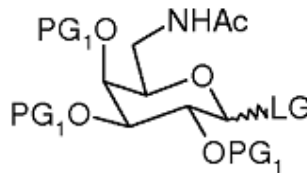
**[0149]** La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

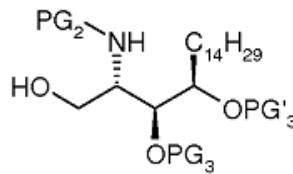
que comprende:

- una etapa a) de glicosilación, preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis, de un compuesto de fórmula (IIa):



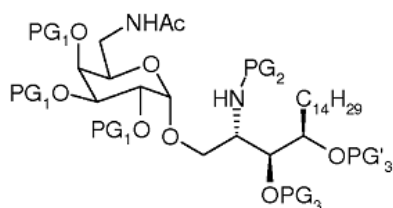
(IIa)

con un compuesto de fórmula (IIIa),



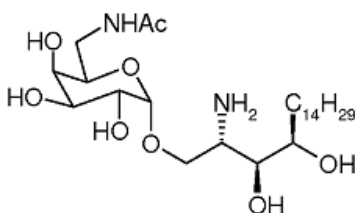
(IIIa)

proporcionando un compuesto de fórmula (IVa):



(IVa)

- una etapa b') de desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> de dicho compuesto de fórmula (IVa), preferiblemente por hidrogenolisis en presencia de un catalizador metálico, opcionalmente seguido de un tratamiento en condiciones ácidas, proporcionando un compuesto de fórmula (VIa):



(VIa)

- una etapa c') de acoplamiento de un compuesto de fórmula (VIa) con un compuesto de fórmula C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>COCl (VIIa), en presencia de una base, proporcionando dicha etapa c') un compuesto de fórmula (Ia), en las que LG, PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> son como se definen anteriormente en la fórmula (I).

[0150] Según una realización, el ácido de Lewis es TMSOTf.

[0151] Según una realización, el catalizador metálico es Pd(OH)<sub>2</sub>.

[0152] Según una realización, la base es trietilamina.

[0153] Según una realización, LG es un grupo tricloroacetimidato.

[0154] Según una realización, PG<sub>1</sub> es un grupo bencilo (Bn).

[0155] Según una realización, PG<sub>2</sub> es un grupo de fórmula -C(O)OCH<sub>2</sub>-Ph.

[0156] Según una realización, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> forman junto con los dos átomos de oxígeno a los que están conectados, un grupo isopropiliden acetal.

[0157] Según una realización, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) solamente comprende dos etapas de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

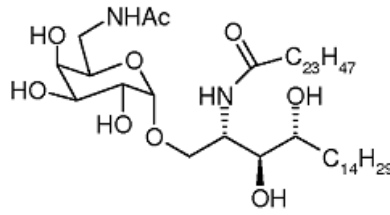
[0158] Según una realización, el procedimiento de la invención comprende una primera etapa de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice después de la etapa a), y antes de la etapa b) o la etapa b').

[0159] Según una realización, el procedimiento de la invención comprende una segunda etapa de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice después de la etapa c').

[0160] Según otra realización, el procedimiento de la invención comprende una segunda etapa de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice después de la etapa d).

[0161] El procedimiento de preparación de la invención permite la preparación de un compuesto de fórmula (Ia):

5

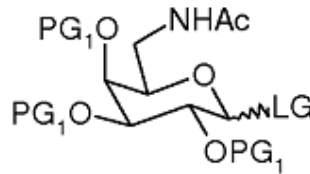


10

(Ia)

a partir de un compuesto de fórmula (IIa):

15



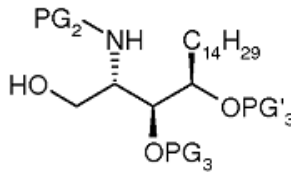
20

(IIa)

25

y un compuesto de fórmula (IIIa):

30



35

(IIIa)

mediante una secuencia de reacciones que comprende sólo dos etapas de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

40

**EJEMPLOS**

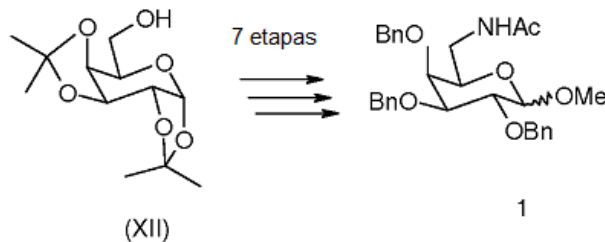
**Procedimiento de preparación del compuesto (Ia)**

45 **[0162]** Se preparó un lote de (Ia) según buenas prácticas de fabricación para su uso en ensayos clínicos. A continuación, se indica una descripción narrativa de las etapas de síntesis.

Preparación del compuesto 1

50 **[0163]** El 6-acetamido-2,3,4-tri-O-bencil- $\alpha$ -D-galactopiranosido de metilo (1) se produjo después de 7 etapas de síntesis a partir de la 1,2,3,4-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-galactopiranososa (XII) comercialmente disponible (Indofine Chemical Company):

55



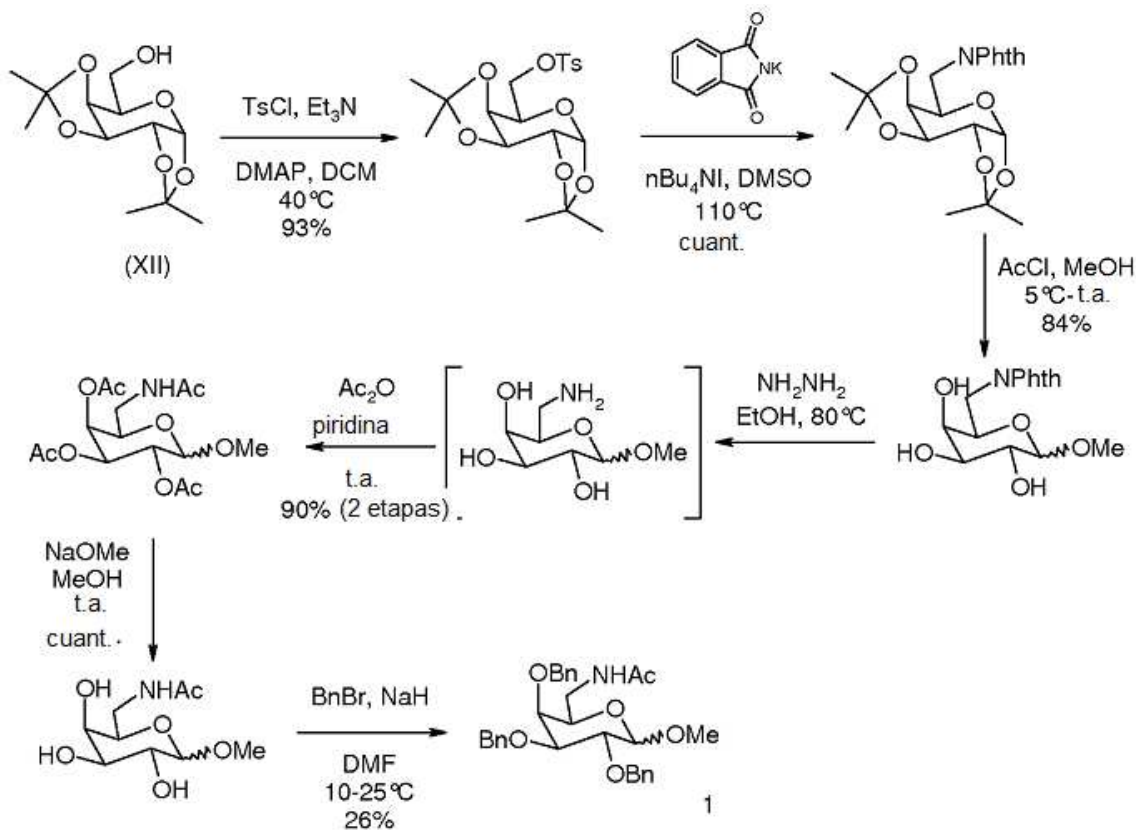
60

- activación de la función alcohol como un grupo tosilo a partir de (XII) comercialmente disponible (XII),
- sustitución del grupo tosilo por un resto ftalimida,

65

- escisión de los grupos isopropilideno protectores de alcoholes, metilación de la posición anomérica y purificación en gel de sílice,
- escisión del anillo de ftalimida para proporcionar amina libre,
- acetalización de los alcoholes y grupos amino,
- escisión de ésteres de acetilo, y
- bencilación de grupos hidroxilo y purificación final sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 1.

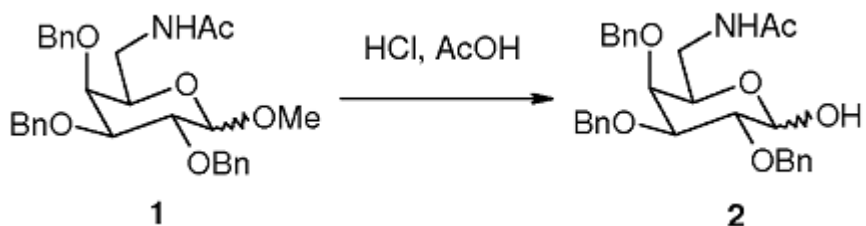
[0164] Un procedimiento de preparación de 1 a partir del compuesto (XII) se describe en el siguiente esquema:



[0165] El compuesto (XII) se trata con cloruro de tosilo en diclorometano con trietilamina y dimetilamino piridina para dar el tosionato correspondiente con un rendimiento del 91%. El tosionato se trata con ftalimida de potasio en DMSO con yoduro de tetrabutilamonio para dar la ftalimida correspondiente con un rendimiento de aproximadamente el 100%. La ftalimida se trata con cloruro de acetilo en metanol para provocar la desprotección de los alcoholes y la formación del glucósido de metilo con un rendimiento del 87%. La amina se libera a continuación tratando la ftalimida con hidrazina en etanol. La amina se protege en presencia de anhídrido acético y piridina, y los alcoholes se desprotegen tratando el compuesto resultante con metilato de sodio en metanol. Los restos de alcohol se protegen a continuación con grupos bencilo para producir el compuesto 1.

Preparación del compuesto 2

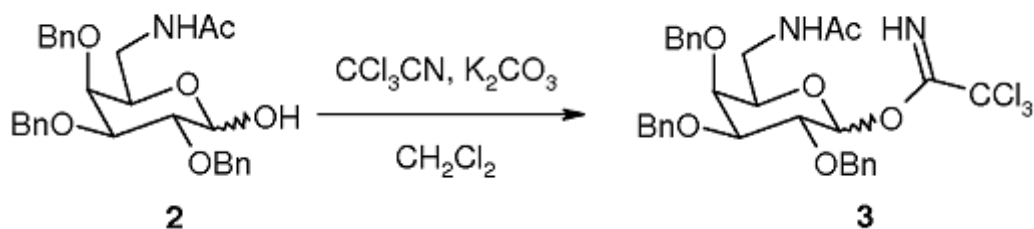
[0166]



[0167] El compuesto 1 (1,0 eq), ácido acético y ácido clorhídrico 6 N se añaden sucesivamente a un matraz apropiado a temperatura ambiente. Se calienta entonces la mezcla de reacción a 75°C y se controla por HPLC. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden diclorometano y a continuación agua con agitación. Después de la decantación y la separación de la capa orgánica, la capa acuosa se reextrae con diclorometano. Las capas orgánicas se agrupan y se concentran al vacío a 40°C para dar el compuesto crudo 2 como un producto aceitoso marrón que se utiliza directamente en la siguiente operación.

#### Preparación del compuesto 3

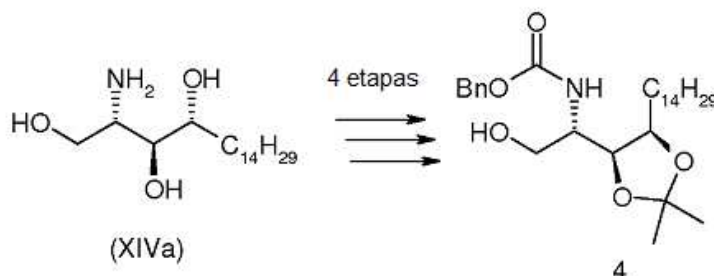
[0168]



[0169] El aceite 2 se disuelve en diclorometano, y se añaden sucesivamente tricloroacetnitrilo (10,0 eq) y carbonato de potasio (5,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante al menos 12 horas y a continuación se filtra sobre celite. El filtrado se concentra al vacío a 40°C para dar el compuesto crudo 3 como un aceite marrón que se utiliza directamente en la siguiente operación.

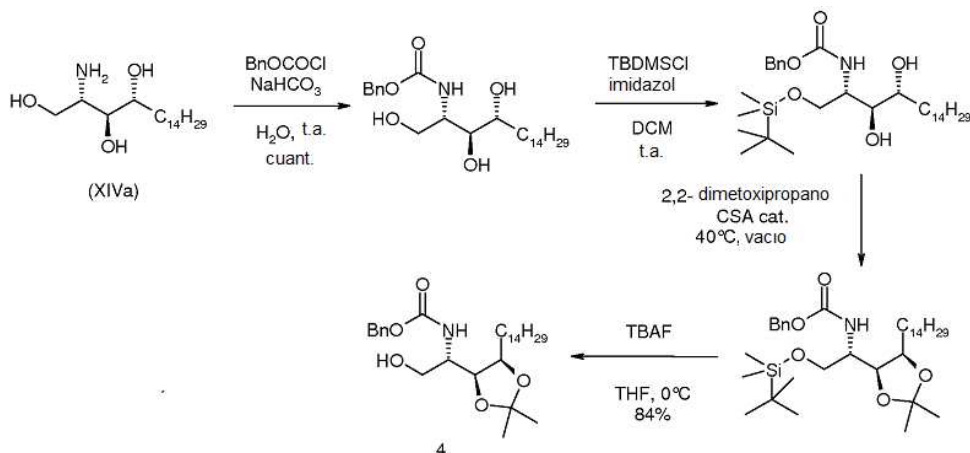
#### Preparación del compuesto 4

[0170] El (2S, 3R, 4R)-2-benciloxycarbonilamino-3,4-di-O-isopropilideno-1,3,4-octadecanotriol (4) se produjo después de 4 etapas de síntesis a partir de la fitoesfingosina (XIVa) comercialmente disponible (Tokyo Chemical Industry Co.):



- protección de la función amino como un grupo carboxibencilo, a partir de (XIVa) disponible comercialmente,
- protección del alcohol primario como un éster sililado,
- protección de ambos alcoholes secundarios como un grupo isopropilideno,
- escisión del éster sililado y purificación final en gel de sílice para proporcionar el compuesto 4.

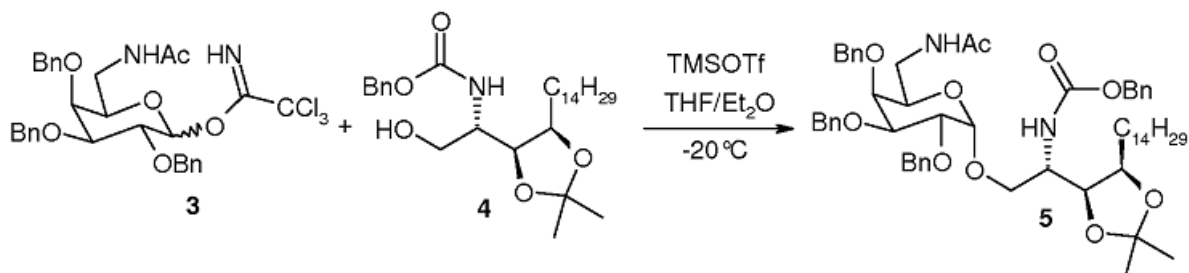
[0171] Un procedimiento de preparación de 4 a partir del compuesto (XIVa) se describe en el siguiente esquema:



[0172] La fitosfingosina (XIVa) se hace reaccionar con benciloxicloruro en agua y acetona con bicarbonato de sodio para dar el bencilcarbamato correspondiente con un rendimiento del 92%. El alcohol primario se protege por reacción con TBDMSCl en diclorometano con imidazol para dar el éter de sililo correspondiente con un rendimiento del 94%. Los alcoholes secundarios se protegen por reacción con 2,2-dimetoxipropano con ácido tósico para dar el acetónido correspondiente con un rendimiento del 92%. El grupo protector de éter de sililo se elimina por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en THF para dar alcohol 4 con un rendimiento del 84%.

#### Preparación del compuesto 5

[0173]

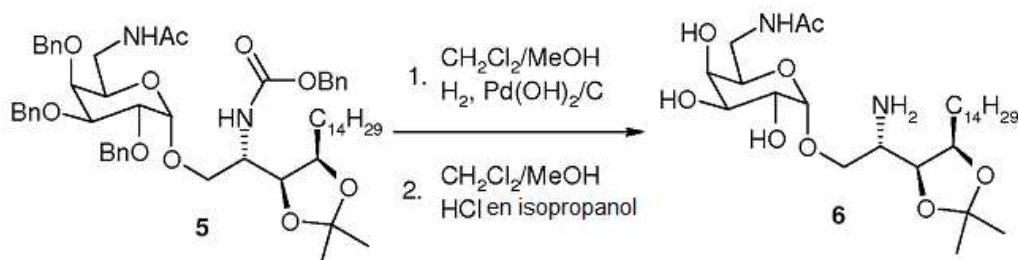


[0174] Bajo nitrógeno, se añaden sucesivamente el compuesto en crudo 3 (1,3 eq), THF, el compuesto 4 (1,0 eq) y éter dietílico a temperatura ambiente a un matraz apropiado. Se añade tamiz molecular de 4A activado (1,5 eq p/p con respecto al compuesto 3). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante al menos una hora y después se enfrió hasta  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se añade gota a gota de trimetilsililtrifluorometanosulfonato (0,6 eq) y la mezcla de reacción se agita durante al menos una hora a  $-20^{\circ}\text{C}$ , a continuación se inactiva mediante la adición de trietilamina (2,0 eq). Se deja que la suspensión resultante alcance la temperatura ambiente lentamente, a continuación se filtra sobre celite. El filtrado se concentra al vacío a  $40^{\circ}\text{C}$  y se solubiliza en diclorometano, se lava con agua y se concentra de nuevo al vacío a  $40^{\circ}\text{C}$  para dar el compuesto en crudo 5 como un aceite marrón.

[0175] Este compuesto se solubiliza en diclorometano y se forma un depósito sólido sobre gel de sílice. El producto se purifica a continuación por cromatografía sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (9/1 a 6/4, v/v) para la elución. Después de la concentración a vacío a  $40^{\circ}\text{C}$  de las fracciones que contienen el producto puro 5, el compuesto 5 se obtiene como un sólido de color amarillo pálido.

#### Preparación del compuesto 6

[0176]



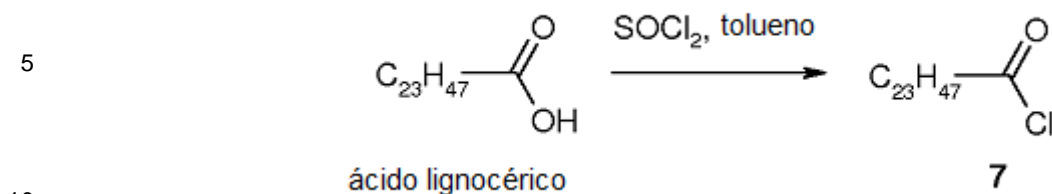
[0177] El compuesto 5 (1,0 eq), diclorometano, metanol e hidróxido de paladio al 20% sobre carbón, 50% húmedo (0,5 eq p/p) se añaden sucesivamente a un reactor apropiado. La mezcla de reacción se purga con nitrógeno, a continuación se pone en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción, que se controla por HPLC. Después de la filtración sobre celite para eliminar el catalizador, el filtrado se concentra al vacío a  $25^{\circ}\text{C}$  para dar un sólido blanco.

[0178] A este sólido blanco, se añaden diclorometano (1,0 eq) y metanol en un matraz adecuado. Se añade cloruro de hidrógeno 5N en isopropanol (5,0 eq) y la mezcla de reacción se calienta con agitación a  $40^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y a continuación se concentra al vacío. El grado de hidrólisis se determina mediante HPLC. Después de secar el compuesto 6 se obtiene como un sólido amarillo.

#### Preparación del compuesto 7



[0179]

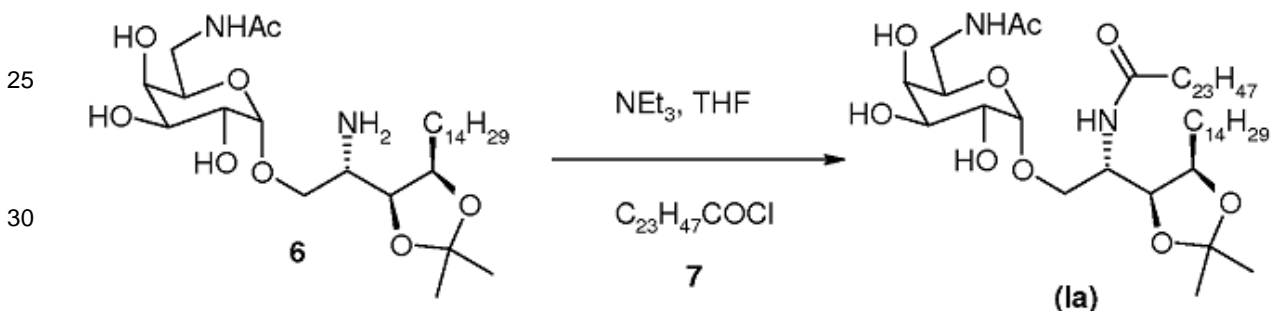


15 [0180] Se añaden sucesivamente ácido lignocérico (1,0 eq, disponible comercialmente), tolueno y cloruro de tionilo (5,0 eq) a un matraz apropiado a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 95°C y a continuación se concentra al vacío a 50°C. Después de tres coevaporaciones con tolueno y secado, el compuesto **7** se obtiene como un sólido de color marrón pálido.

Preparación del compuesto (1a)

20

[0181]



35 [0182] El compuesto **6** (1,0 eq) se mezcla con THF en un matraz adecuado. Se añade sucesivamente trietilamina (2,5 eq) y el compuesto **7** (0,9 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante al menos una hora y se controla por HPLC. Se añade una mezcla de diclorometano y metanol (1:1) 1 (v/v) y la mezcla de reacción se concentra a vacío a 40°C para dar el compuesto en crudo (**1a**).

40 [0183] El producto en crudo se solubiliza en diclorometano:metanol (1:1 (v/v)) y se prepara un depósito sólido sobre gel de sílice. El producto se purifica a continuación por cromatografía sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de diclorometano y metanol (9:1 a 7:3 (v/v)) para la elución.

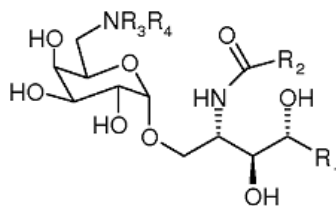
45 [0184] Después de la concentración a 40°C de las fracciones que contienen el compuesto puro (**1a**), el sólido resultante se calienta en un volumen mínimo de metanol:THF 9:1 (v/v) y después de la solubilización, se filtra en caliente. El producto se precipita a temperatura ambiente y se filtra el sólido, se lava con metanol y se seca a 35°C. El sólido resultante se lava con agua ppi antes de secar a 35°C.

50 [0185] Se obtiene a continuación el compuesto (**1a**) como un sólido blanco.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I):

5

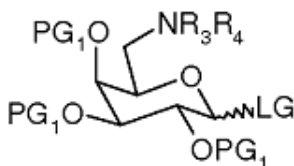


10

(I)

15 que comprende una etapa a) de glicosilación, preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis, de un compuesto de fórmula (II):

20

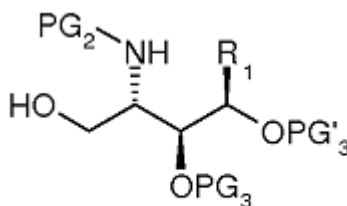


25

(II)

con un compuesto de fórmula (III):

30



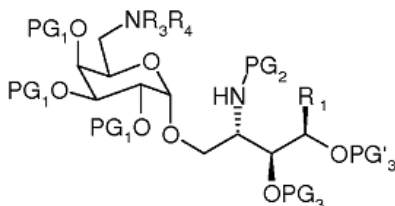
35

(III)

40

proporcionando dicha etapa a) un compuesto de fórmula (IV):

45



50

(IV)

55 en la que:

- R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido;
- R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido;
- R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo benzoilo; y R<sub>4</sub> representa H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; o
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- PG<sub>1</sub> representa un grupo protector de la función hidroxilo;
- PG<sub>2</sub> representa un grupo protector de la función amina primaria;
- PG<sub>3</sub> representa un grupo protector de la función hidroxilo;
- PG'<sub>3</sub> representa un grupo protector de la función hidroxilo, que opcionalmente forma, junto con PG<sub>3</sub> y los átomos de oxígeno y carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido; y

65

- LG representa un grupo saliente, y en el que:

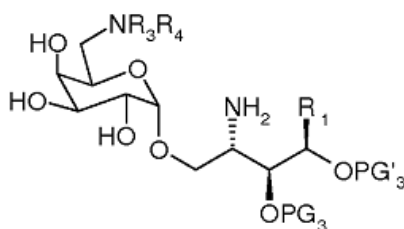
el término cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos saturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente;

el término heterocicloalquilo se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos y 2-6 átomos de carbono, seleccionando dichos heteroátomos de O, N, o S, en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente; y

el término heteroarilo se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos y 1-5 átomos de carbono, seleccionando dichos heteroátomos de O, N, o S en el que cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido por un sustituyente.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (IV) a través de la desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub>, y el acoplamiento con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>COCl (VII), en la que R<sub>2</sub> es como se define en la reivindicación 1.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende después de la etapa a), una etapa b) de desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> del compuesto de fórmula (IV), preferiblemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico, proporcionando dicha etapa b) un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> son como se definen en la reivindicación 1.

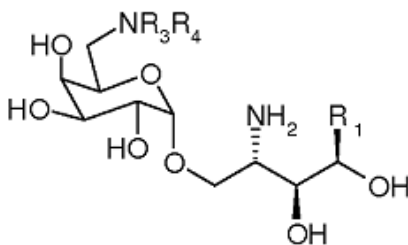
4. Procedimiento, según la reivindicación 3, que comprende después de la etapa b):

- una etapa c) de acoplamiento de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>COCl (VII) en presencia de una base, y

- una etapa d) de desprotección de los grupos protectores PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> del producto obtenido en la etapa c), proporcionando dichas etapas un compuesto de fórmula (I).

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende después de la etapa a), una etapa b') de desprotección de los grupos protectores PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> del compuesto de fórmula (IV), preferiblemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico,

proporcionando dicha etapa b') un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente en la reivindicación 1.

6. Procedimiento, según la reivindicación 5, que comprende después de la etapa b'), una etapa c') de acoplamiento de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>COCl (VII), en presencia de una base, proporcionando dicha etapa c') un compuesto de fórmula (I).

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que LG es un grupo tricloroacetimidato.

8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturado lineal, preferiblemente de fórmula -C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>.

5 9. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que R<sub>2</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturado lineal, preferiblemente de fórmula -C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>.

10. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que:

- R<sub>3</sub> es un grupo acilo, preferiblemente de fórmula -C(O)CH<sub>3</sub>; y

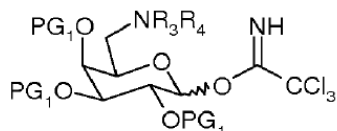
10 - R<sub>4</sub> es H.

11. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el grupo protector PG<sub>1</sub> es un grupo bencilo, opcionalmente sustituido.

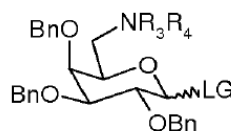
15 12. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el grupo protector PG<sub>2</sub> es un grupo carboxibencilo, opcionalmente sustituido.

13. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que los grupos protectores PG<sub>3</sub> y PG'<sub>3</sub> forman junto con los dos átomos de oxígeno a los que están conectados, un grupo isopropiliden acetal.

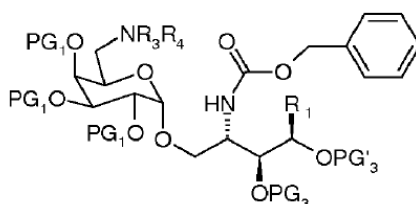
20 14. Intermedios de síntesis de fórmulas (II-3), (II-2), (IV-2), (IV-3), (V), (VI) y (VIII):



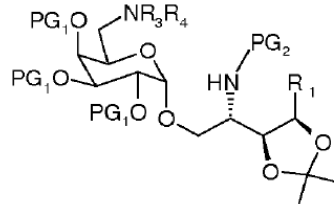
(II-3)



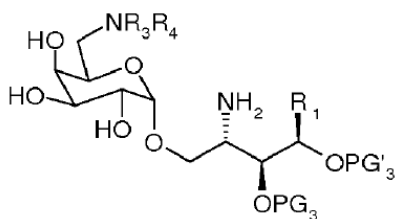
(II-2)



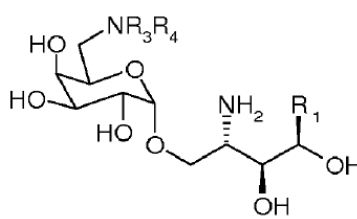
(IV-2)



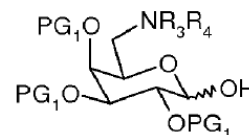
(IV-3)



(V)



(VI)



(VIII)

55 en las que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y en las que los grupos PG<sub>1</sub> es un grupo bencilo (Bn),

PG<sub>2</sub> es un grupo carboxibencilo,

PG'<sub>3</sub> forma junto con PG<sub>3</sub> y los átomos de oxígeno y de carbono a los que están conectados un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido y

60 LG es acetimidato de fórmula -O-C(=NH)-CR<sub>i</sub>R<sub>ii</sub>R<sub>iii</sub>, en la que R<sub>i</sub>, R<sub>ii</sub> y R<sub>iii</sub>, idénticos o diferentes, son elegidos del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor y un grupo metilo.