

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 550**

51 Int. Cl.:

**C07H 1/00** (2006.01)

**C07H 15/14** (2006.01)

**C07H 15/18** (2006.01)

**C07H 15/203** (2006.01)

**C07H 15/04** (2006.01)

**A61K 31/7024** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2013 PCT/IB2013/002161**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011517**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2013 E 13890188 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3024842**

54 Título: **Procedimiento de producción de Fondaparinux sódico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.03.2019**

73 Titular/es:

**SCINOPHARM TAIWAN, LTD. (100.0%)  
No. 1, Nan-Ke 8th Road, Southern Taiwan  
Science Park, Shan-Hua  
Tainan 74144, TW**

72 Inventor/es:

**KUO, LUNG-HUANG;  
CHEN, SHANG-HONG;  
WANG, LI-TING;  
SHIH, WEN-LI y  
LIAO, YUAN-XIU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 705 550 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 producción de Fondaparinux sódico

## Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

No aplicable

## 5 Antecedentes de la invención

10 El Fondaparinux sódico (CAS 114870-03-0) es un miembro de oligosacáridos/heparinas con un nombre químico de sal decasódica de O-[2-Deoxi-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)-alfa-D-glucopiranosil]-(1--4)-O-(beta-D-glucopiranosonil)-(1--4)-O-[2-deoxi-3,6-di-O-sulfo-2-(sulfoamino)-alfa-D-glucopiranosil]-(1--4)-O-(2-O-sulfo-alfa-L-idopiranosonil)-(1--4)-O-[2-deoxi-1-O-metil-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)-alfa-D-glucopiranosido], el cual fue desarrollado por Choay, S.A. (véase US 4,818,816). El compuesto es un inhibidor del Factor Xa pentasacárido sintético que está indicado como un fármaco anticoagulante usado para la prevención de la trombosis venosa profunda en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica, así como para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Fue aprobado por the United States Food and Drug Administration en 2001, comercializado bajo el nombre comercial Arixtra™, que se administra por vía subcutánea.

15 El procedimiento de preparación de Fondaparinux sódico descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 4,818,816 no es apropiado para una producción a gran escala, ya que este procedimiento lleva más de 60 etapas para proporcionar un producto final con bajo rendimiento.

20 La Patente de los Estados Unidos No. 8,288,515 aplica etapas de protección y desprotección para preparar Fondaparinux sódico. Sin embargo, la etapa de desprotección produce bajos rendimientos y consume tiempo de reacción adicional.

Otro procedimiento se revela en el documento U.S. 2011/0306757, pero la etapa de reducción adicional de una azida necesita una purificación adicional y la etapa final de N-sulfonación permanece en un bajo rendimiento (68 %).

25 El documento US 2012/0116066 describe la preparación de Fondaparinux sódico y sus productos intermedios. Sin embargo, la preparación de algunos productos intermedios como EMod3 necesita purificación en columna. Además, las bajas proporciones de  $\alpha/\beta$  en el acoplamiento entre monómero C y monómero D, así como numerosos procedimientos que requieren mucho tiempo, no son óptimos.

En vista de lo anterior, todavía existe la necesidad de un procedimiento simple con mayor rendimiento/pureza para la preparación industrial de Fondaparinux sódico.

30 El documento US 2012/0208993 A1 se refiere a intermedios y procedimientos para la síntesis química de heparina de unión a AT-III o heparinoide, pentasacáridos.

Lin Feng et al.: "Synthesis of Fondaparinux: modular synthesis investigation for heparin synthesis", Carbohydrate Research, Pergamon, GB, vo. 371, 16 January 2013, pages 32-39 revela un procedimiento de glicosilación para producir el Compuesto 27 (esto es, el trisacárido ABC1) en tolueno sin indicar la proporción  $\alpha/\beta$  del producto.

35 Anna Koziol et al.: "A Fast and Effective Hydrogenation Process of Protected Pentasaccharide: A Key Step in the Synthesis of Fondaparinux Sodium", Organic Process Research and Development, vol. 17, no. 5, 17 May 2013, pages 869-875 revela la conversión de ABCDE1 en ABCDE5 usando 4-metoxibencilo (Mpm) para proteger los grupos hidroxilo primarios.

## Breve resumen de la invención

40 La presente invención proporciona un procedimiento económico de preparación de Fondaparinux sódico. Este objetivo se logra proporcionando un procedimiento de preparación de Fondaparinux sódico de acuerdo con la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

## Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A y 1B muestran una ruta sintética mejorada para Fondaparinux sódico según la presente invención, empleando procedimientos proporcionados en este documento.

## 45 Descripción detallada de la invención

## I. General

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de Fondaparinux sódico. Se ha descubierto que los nuevos procedimientos son de mayor rendimiento y con impureza reducida. El procedimiento provisto en

este documento también reduce el tiempo requerido para completar numerosas transformaciones (etapas de síntesis).

## II. Definiciones

5 Como se usa en este documento, el término "poner en contacto" se refiere al procedimiento de poner en contacto al menos dos especies distintas de manera que puedan reaccionar. Sin embargo, se debe apreciar que el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que se pueden producir en la mezcla de reacción.

10 Como se usa en este documento, el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Los sustituyentes alquilo, así como otros sustituyentes hidrocarbonados, pueden contener designadores numéricos que indican el número de átomos de carbono en el sustituyente (esto es, C1-C8 significa de uno a ocho carbonos), aunque dichos designadores se pueden omitir. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo de la presente invención contienen de 1 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo puede contener 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6 o 5-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares.

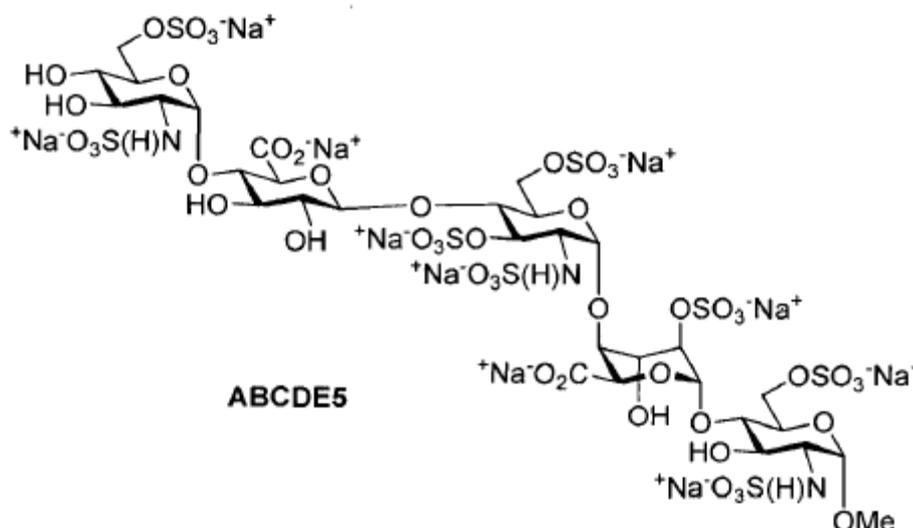
20 Como se usa en este documento, el término "sustituido" cuando se refiere a alquilo, fenilo y bencilo, se refiere a uno o más sustituyentes, por lo general uno a tres sustituyentes que se seleccionan para ser sustituyentes no interferentes tales como halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>), alcoxi inferior (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-), alquilamino inferior (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>-NH-), di-alquilamino inferior (por ejemplo, di-alquilamino C1-4), y haloalquilo. Un experto en el arte apreciará que los alquilos sustituidos adicionales, fenilo y bencilo son conocidos y útiles en el contexto de la invención.

Como se usa en este documento, una mezcla de solventes puede comprender un porcentaje de un primer solvente en un segundo solvente. A menos que se indique lo contrario, el porcentaje es por volumen.

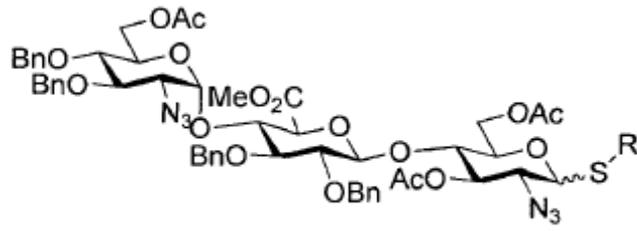
25 Varios grupos protectores y reactivos protectores, incluyendo reactivos protectores de hidroxilo, son bien conocidos para los expertos en el arte e incluyen compuestos que se revelan en Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>th</sup> edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 2006, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

## III. Realizaciones de la invención

30 En un aspecto, lo que se proporciona en este documento es un procedimiento para la preparación de Fondaparinux sódico de fórmula ABCDE5.

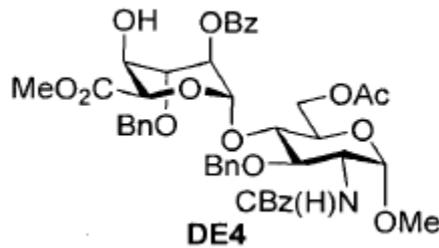


que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula **ABC5**



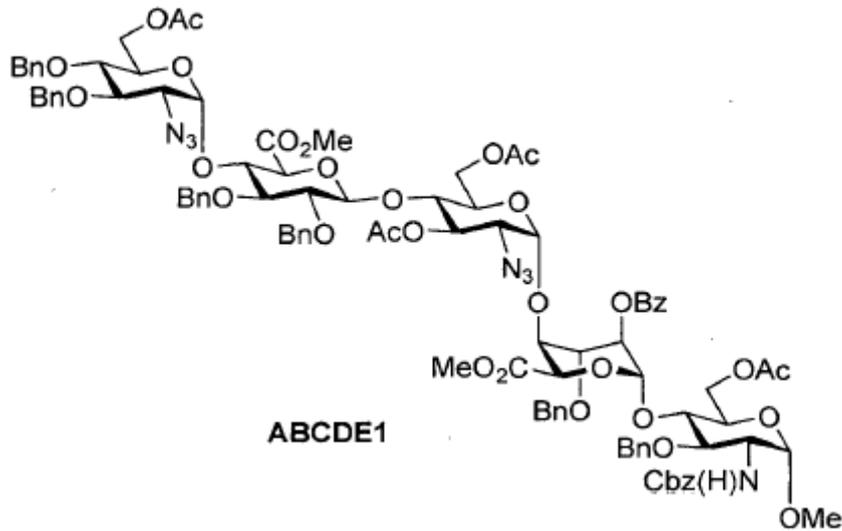
**ABC5**

con un compuesto de fórmula **DE4**



**DE4**

para obtener un compuesto de fórmula **ABCDE1**



**ABCDE1**

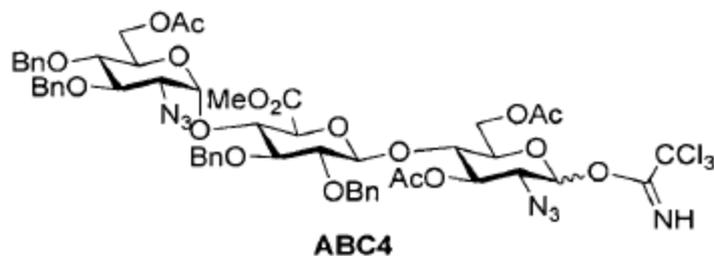
5

y a continuación convertir el compuesto de fórmula **ABCDE1** en Fondaparinux sódico;

en la que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, fenilo, bencilo, alquilo sustituido, fenilo sustituido, bencilo sustituido.

La conversión de **ABCDE1** en Fondaparinux sódico se describe con más detalle a continuación.

10 En un grupo de realizaciones, **ABC5** se obtiene usando un procedimiento que comprende convertir un compuesto de fórmula **ABC4**

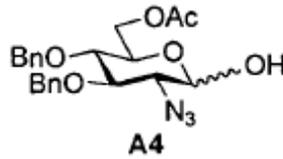


**ABC4**

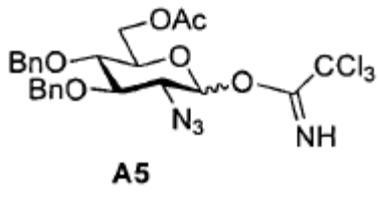
en presencia de un promotor y un tiol para proporcionar el compuesto de fórmula **ABC5**. Los promotores usados en este grupo de realizaciones se seleccionan del grupo que consiste en TESOTf, TMSOTf, TfOH, TBSOTf y mezclas de los mismos.

En otro grupo de realizaciones, **ABC4** se prepara a partir de un procedimiento que comprende:

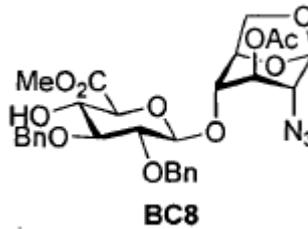
- 5 a) convertir un compuesto de fórmula **A4**



para proporcionar un compuesto de fórmula **A5**

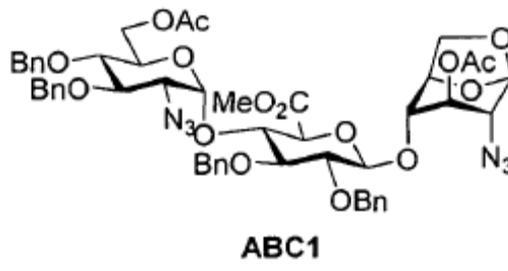


- b) poner en contacto el compuesto de fórmula **A5** con un compuesto de fórmula **BC8**



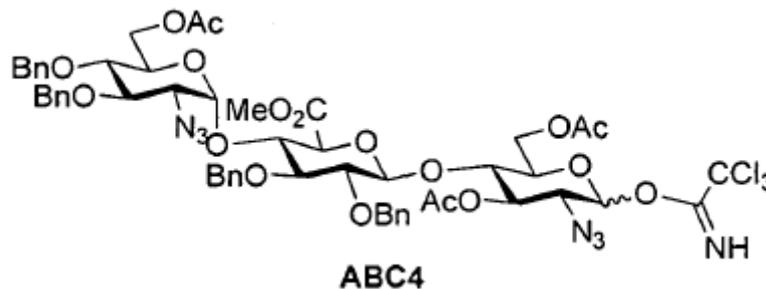
10

en condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula **ABC1**



y

- c) convertir el compuesto de fórmula **ABC1** para proporcionar el compuesto de fórmula **ABC4**



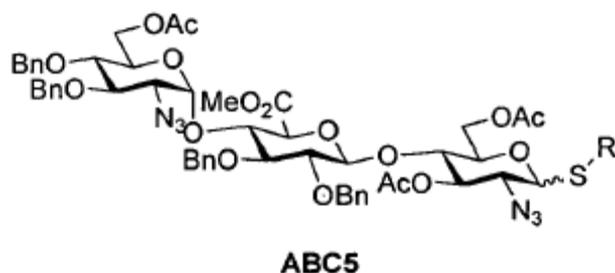
15

En la etapa (a) anterior, la conversión de **A4** a **A5** se realiza en presencia de una base y tricloroacetnitrilo. En un grupo de realizaciones, la base es una amina orgánica (por ejemplo, DBU, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, pirrolidina o cualquier otra base orgánica). En otro grupo de realizaciones, la base es una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio o cualquier otra base inorgánica). Un número de bases son útiles en esta conversión, particularmente DBU, carbonato de potasio y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la base usada es una base alcalina.

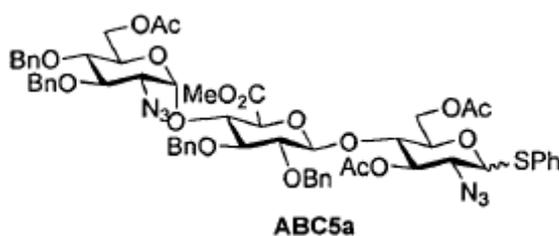
En la etapa (b) anterior, la puesta en contacto de **A5** con un compuesto de fórmula **BC8** para proporcionar un compuesto de fórmula **ABC1** generalmente tendrá lugar en un solvente orgánico en presencia de un promotor. Son útiles una variedad de solventes tales como éter (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), MTBE, IPE, diglimes, tolueno, DCM, DCE y mezclas de los mismos. En un grupo de realizaciones, el solvente se selecciona de éter dietílico, MTBE, IPE, diglimes, tolueno, DCM y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, el solvente es una mezcla de 0-20 % de tolueno o DCM en MTBE. En otras realizaciones, el solvente es una mezcla de aproximadamente 15-25 % de tolueno en MTBE, más preferiblemente aproximadamente 20 % de tolueno en MTBE. Al igual que con la conversión anterior de **ABC4** a **ABC5**, los promotores usados en este grupo de realizaciones se seleccionan del grupo que consiste en TESOTf, TMSOTf, TfOH, TBSOTf y mezclas de los mismos.

En la etapa (c) anterior, la conversión de **ABC1** a un compuesto de fórmula **ABC4** generalmente tendrá lugar a través de una secuencia de etapas como sigue. (c-1) Inicialmente, **ABC1** se convierte en un producto **ABC2** hidrolizado con cetal en presencia de un promotor, un solvente orgánico, una base y un agente de acilación. Generalmente, las reacciones se llevan a cabo a aproximadamente la temperatura ambiente (por ejemplo, de 20 °C a 30 °C), opcionalmente a temperaturas elevadas. Los promotores apropiados incluyen trialquilsililos, trifluorometanosulfonatos y mezclas de trialquilsililos y trifluorometanosulfonatos. Una hidrólisis cetal de ejemplo y acilación anomérica se proporciona en el ejemplo 2. (c-2) El grupo acetilo en la posición anomérica en **ABC2** se escinde en presencia de una base y un solvente aprótico para proporcionar el compuesto **ABC3**. Los ejemplos de solventes apróticos incluyen tolueno, xilenos, THF, EA, DCM, DCE y similares. Una escisión de un grupo acetilo de ejemplo se describe en el ejemplo 3. (c-3) Se introduce un grupo saliente en la posición anomérica de **ABC3** para proporcionar el compuesto **ABC4**. Los ejemplos de grupos salientes apropiados incluyen halógenos, ésteres activados, acetimidatos o similares. Generalmente la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico. Los ejemplos de solventes apróticos incluyen tolueno, xilenos, THF, EA, DCM, DCE y similares. Una introducción de ejemplo de un grupo saliente del grupo tricloroacetimidato (TCA) se proporciona en el ejemplo 4.

En otro aspecto, se proporcionan en este documento nuevos compuestos intermedios que tienen la fórmula **ABC5**:



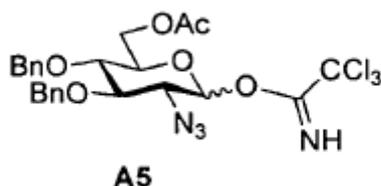
en la que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, fenilo, bencilo, alquilo sustituido, fenilo sustituido y bencilo sustituido. En un grupo de realizaciones, un compuesto de fórmula **ABC5** descrito en este documento tiene la fórmula **ABC5a**:



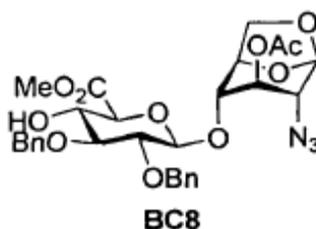
En otro grupo de realizaciones, R en **ABC5** es fenilo sustituido. En aún otro grupo de realizaciones, R en **ABC5** es bencilo o bencilo sustituido. En realizaciones adicionales, R en **ABC5** es alquilo o alquilo sustituido.

En este documento también se proporciona un procedimiento de preparación de Fondaparinux sódico que comprende:

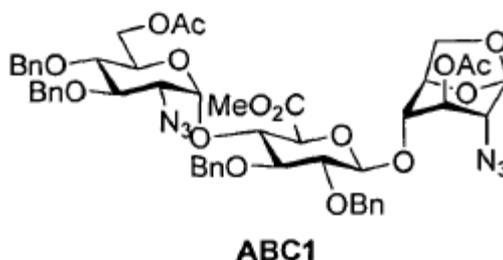
i) poner en contacto el compuesto de fórmula **A5**



con el compuesto de fórmula **BC8**

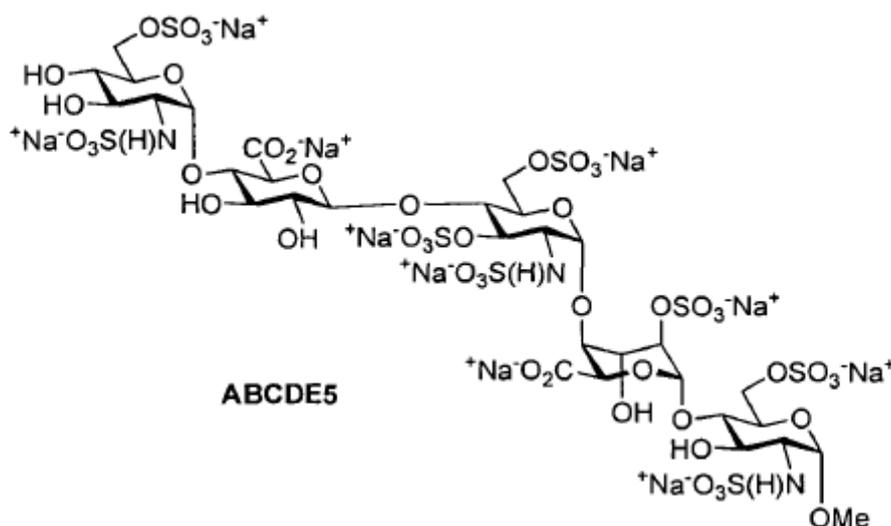


5 para proporcionar el compuesto de fórmula **ABC1**



en una mezcla de tolueno/MTBE; y

ii) convertir el compuesto de fórmula **ABC1** para proporcionar Fondaparinux de fórmula **ABCDE5**:



- 10 En un grupo de realizaciones, la etapa (i) anterior se realiza en tolueno/MTBE en presencia de una base. En ciertas realizaciones, la base es una amina orgánica (por ejemplo, DBU, piridina, trietilamina, diisopropilamina, pirrolidina o cualquier otra base orgánica). En otro grupo de realizaciones, la base es una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio o cualquier otra base inorgánica).
- 15 En la etapa (ii) anterior, la conversión de **ABC1** a **ABCDE5** se logra a través de una serie de reacciones de la siguiente manera. (ii-1) Inicialmente, **ABC1** se convierte en un producto **ABC2** hidrolizado con cetil en presencia de

un promotor, un solvente orgánico, una base y un agente de acilación. Generalmente, las reacciones se llevan a cabo a aproximadamente la temperatura ambiente (por ejemplo, desde 20 °C a 30 °C), opcionalmente a temperaturas elevadas. Los promotores apropiados incluyen trialkilsililos, trifluorometanosulfonatos y mezclas de trialkilsililos y trifluorometanosulfonatos. Una hidrólisis cetal de ejemplo y acilación anomérica se proporciona en el ejemplo 2. (ii-2) El grupo acetilo en la posición anomérica en **ABC2** se escinde en presencia de una base y un solvente aprótico para proporcionar el compuesto **ABC3**. Los ejemplos de solventes apróticos incluyen tolueno, xilenos, THF, EA, DCM, DCE y similares. Una escisión de un grupo acetilo de ejemplo se describe en el ejemplo 3. (ii-3) Se introduce un grupo saliente en la posición anomérica de **ABC3** para proporcionar el compuesto **ABC4**. Los ejemplos de grupos salientes apropiados incluyen halógenos, ésteres activados, acetimidatos o similares. Generalmente la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico. Los ejemplos de solventes apróticos incluyen tolueno, xilenos, THF, EA, DCM, DCE y similares. Una introducción de ejemplo de un grupo saliente de grupo tricloroacetimidato (TCA) se proporciona en el ejemplo 4. (ii-4) Un compuesto tio-donante **ABC5** se genera a partir de **ABC4** por reacción de **ABC4** con un tiol en presencia de un promotor en un solvente orgánico. Generalmente la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico. Los ejemplos de solventes apróticos incluyen tolueno, xilenos, THF, EA, DCM, DCE y similares. Los promotores apropiados incluyen trialkilsililos, trifluorometanosulfonatos y mezclas de trialkilsililos y trifluorometanosulfonatos. Una introducción de ejemplo de un grupo tiofenilo se describe en el Ejemplo 4. Generalmente, la mezcla de reacción incluye una base. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y similares. Un experto en el arte entenderá que la introducción de una unidad estructural tio-donante es posible en diversas condiciones y depende del grupo saliente presente en el compuesto. (ii-5) El compuesto donante de tio **ABC5** se hace reaccionar con un compuesto aceptor tal como **DE4** para obtener un oligosacárido **ABCDE1**. La reacción se lleva a cabo en presencia de un iniciador de radicales y/o un promotor en un solvente orgánico. Generalmente la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico. Los ejemplos de solventes apróticos incluyen tolueno, xilenos, THF, EA, DCM, DCE y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas que oscilan entre aproximadamente -30 °C y aproximadamente 40 °C. Los promotores apropiados incluyen trialkilsililos, trifluorometanosulfonatos y mezclas de trialkilsililos y trifluorometanosulfonatos. Los ejemplos no limitantes de iniciadores de radicales incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida y similares. En el ejemplo 5 se muestra una reacción de ejemplo entre un donante y un compuesto aceptor. Un experto en el arte entenderá que la reacción del donante-aceptor es posible en diversas condiciones y depende de la unidad estructural tio-donante y de la unidad estructural aceptor presente en los compuestos.

La conversión de **ABCDE1** a **ABCDE5** se logra de la siguiente manera. (ii-6) El grupo éster en **ABCDE1** se escinde en presencia de un peróxido y una base en un solvente aprótico para proporcionar **ABCDE2**. Los ejemplos de solventes apróticos incluyen tolueno, xilenos, THF, EA, DCM, DCE y similares. La reacción generalmente se lleva a cabo inicialmente a temperaturas por debajo de 10 °C, a continuación se calienta a temperatura ambiente (por ejemplo, 20 °C a 30 °C). El ejemplo 6 proporciona un procedimiento de ejemplo para la escisión del éster en un oligosacárido. (ii-7) **ABCDE2** se somete a O-sulfato en presencia de una base para proporcionar **ABCDE3**. La reacción se lleva a cabo generalmente en un solvente aprótico mediante la introducción de grupos sulfato usando un reactivo de sulfatación, seguido de la adición de una base para introducir contraiones para los grupos sulfato. El ejemplo 7 proporciona un procedimiento de ejemplo para la introducción de grupos de sulfato de sodio. (ii-8) El grupo protector Cbz en **ABCDE3** se elimina en condiciones apropiadas para proporcionar **ABCDE4**. En algunos casos, se usa la hidrogenación que también reduce los grupos azido a grupos amina. La hidrogenación se lleva a cabo por lo general a temperaturas ambiente (por ejemplo, de 20 °C a 30 °C) durante un período de 1-5 días, preferiblemente de 1-3 días. El ejemplo 8 proporciona un procedimiento de ejemplo para la conversión de **ABCDE3** a **ABCDE4**. (ii-9) **ABCDE4** se convierte en Fondaparinux mediante una etapa de N-sulfatación, usando un reactivo de sulfatación, seguido de la adición de una base para introducir contraiones para los grupos sulfato. El compuesto es entonces desalado. El ejemplo 9 proporciona un procedimiento de ejemplo para la introducción de grupos sulfato de sodio. La sal de sodio se desala en la etapa final para obtener Fondaparinux.

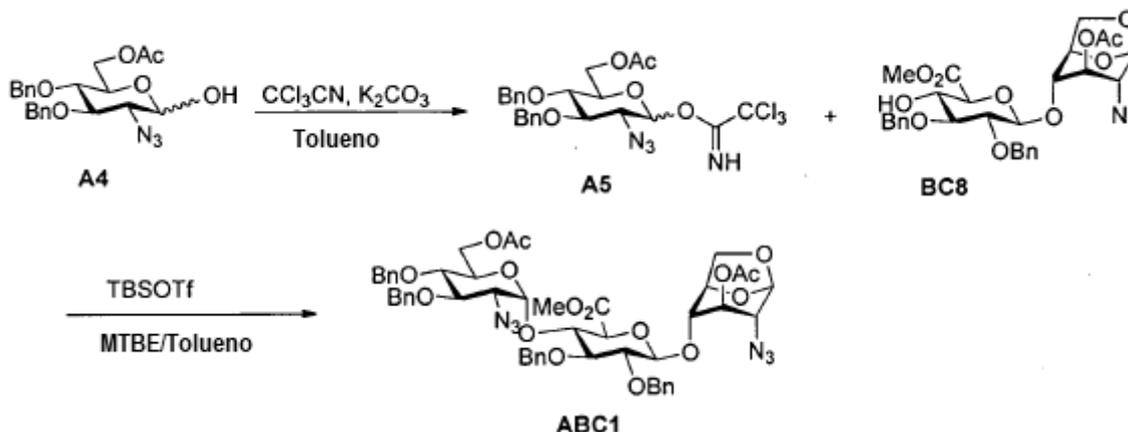
En un grupo selecto de realizaciones, una mezcla de solventes para la reacción de **A5** con **BC8** en la etapa (i) anterior es una mezcla de tolueno/MTBE que tiene una proporción de tolueno/MTBE del 10 % al 30 %, o del 15 % al 25 %, preferentemente al 20 %.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para describir la invención con más detalle. Sin embargo, la presente invención no está restringida de ninguna manera a las realizaciones específicas descritas en este documento. Las siguientes abreviaturas se usan en la memoria descriptiva y los ejemplos: DCM es diclorometano; EA es acetato de etilo; THF es tetrahidrofurano; MTBE es metil tert butil éter; DMAc es dimetilacetamida; OTCA es un grupo tricloroacetimidato; DCE es dicloroetano; IPE es isopropil éter; CBz es carboxibencilo, un grupo protector de carbamato. El compuesto **BC8** se puede preparar según la Publicación de la Solicitud de los Estados Unidos No. 20120083594. El compuesto **A4** se puede preparar según los procedimientos en J. Am Chem Soc., 2005, 127, 3767-3773; o Tetrahedro: Asymmetry, 2005, 16(2), 411 - 424.

### Ejemplo 1

## Preparación de ABC1



## A4 a A5

5 Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se equipó con un agitador mecánico y un termómetro. Se añadió al matraz **A4** (32 g, 75 mmol, 1,4 equiv.), tolueno (64 ml),  $K_2CO_3$  (52 g, 374 mmol, 7,0 equiv.), y  $CCl_3CN$  (37 ml, 374 mmol, 7,0 equiv.) a 20-30 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 20-30 °C, durante 4 h. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con tolueno (64 ml). El filtrado y el lavado se combinaron para proporcionar **A5** en solución de tolueno. Después de enfriarse a no más de -10 °C, la solución de **A5**/tolueno estaba lista para usarse.

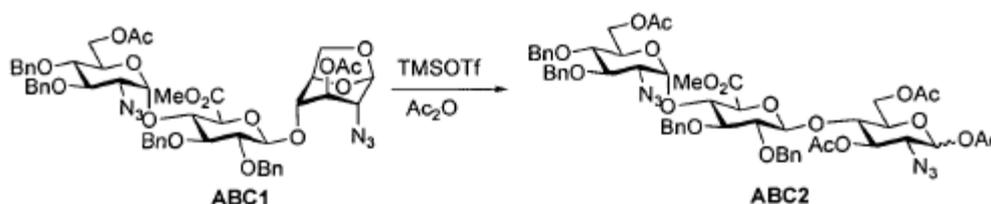
## BC8 a ABC1

10 Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se equipó con un agitador mecánico y un termómetro. A este matraz se le añadió **BC8** (32 g, 53 mmol, 1 equiv.) y MTBE (576 ml) a 20-30 °C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a no más de 45 °C para su disolución. Después de enfriarse a 20-30 °C, se añadieron tamices moleculares 3Å (15 g) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a continuación a -35 a -25 °C. Se añadió TBSOTf (5 ml, 21 mmol, 0,4 equiv.) a -35 a -25 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 15 min. La mezcla resultante que contiene **BC8** y tamices moleculares 3Å en MTBE estaba lista para ser usada.

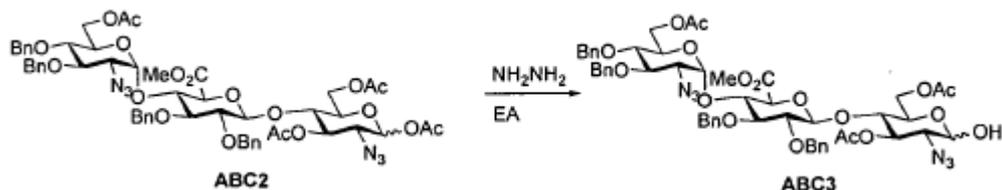
Se añadió al matraz que contenía solución de **A5**/tolueno en la mezcla que contenía **BC8** y tamices moleculares 3Å en MTBE durante 30 min mientras se mantenía la temperatura entre -35 y -25 °C. La mezcla se agitó entre -35 y -25 °C, durante 1 h. Se añadieron sucesivamente trietilamina (23 ml, 160 mmol, 3 equiv.) y  $Ac_2O$  (5 ml, 53 mmol, 1 equiv.) entre -35 y -25 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con MTBE (64 ml). El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron para proporcionar una solución de **ABC1** en bruto. La solución de **ABC1** en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; solvente de elución: EtOAc/n-heptano (el primer de elución es 1: 4 y a continuación 2: 3)) y a continuación se concentró para proporcionar una solución de **ABC1** (50 g, 88 %) en EtOAc/n-heptano (1/1 (v/v)).

## Ejemplo 2

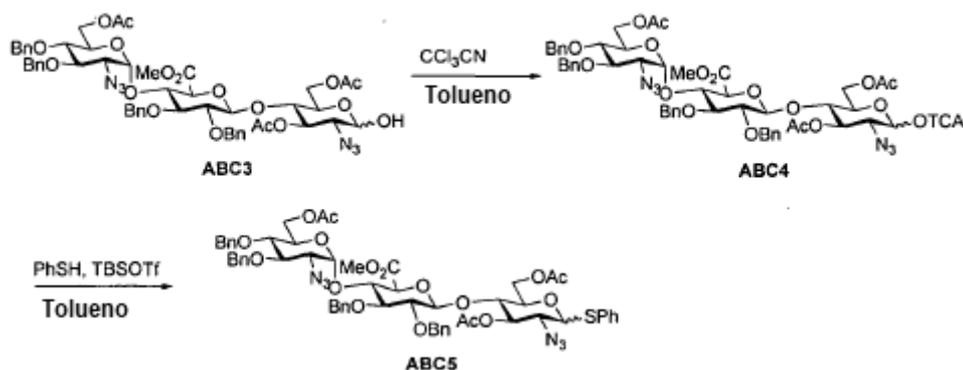
## Preparación de ABC2



Un matraz de fondo redondo de tres bocas se equipó con un agitador mecánico y un termómetro. Se añadió al matraz el **ABC1** previamente reservado en solución de EtOAc/n-heptano (162 ml, 1/1 (v/v)) a 20-30 °C bajo nitrógeno. Después de enfriar la mezcla a 0-10 °C, se añadieron sucesivamente a esta temperatura  $Ac_2O$  (16,3 g, 0,16 mol, 3,0 equiv.) y TMSOTf (3,6 g, 0,02 mol, 0,3 equiv.). La mezcla se agitó a 0-10 °C, durante no menos de 10 h. Se añadió lentamente trietilamina (45 ml, 0,27 mol, 6,0 equiv.) a 0-10 °C. La mezcla se agitó a 0-10 °C, durante 1 h. Se añadió lentamente  $NaCl_{(ac)}$  al 20 % (64 ml, 2 vol) a 0-10 °C. La mezcla se agitó durante 2 h. La parte acuosa separada se descartó. La parte orgánica separada que contiene **ABC2** en solución de EtOAc/n-heptano (1/1 (v/v)) estaba lista para usarse en la siguiente etapa.

**Ejemplo 3****Preparación de ABC3**

- 5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas se equipó con un agitador mecánico y un termómetro. Se añadió al matraz el **ABC2** previamente reservado en solución de EtOAc/n-heptano (1/1 (v/v)) a 20-30 °C, bajo nitrógeno. Se añadió H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (3,8 g, 80 mmol, 1,4 equiv.) a 20-30 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se añadió una solución al 5 % de NaCl<sub>(ac)</sub> (160 ml) a 20-30 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. La agitación se detuvo para la separación de fases. La fase acuosa separada se descartó. Las partes orgánicas y de emulsión se combinaron y se concentraron para proporcionar **ABC3** en bruto en solución de EtOAc/n-heptano. La solución de **ABC3** en bruto se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice; solvente de elución: acetona/tolueno (que contenía 0,05 % (v/v) de Et<sub>3</sub>N, 5/95 (v/v)) y a continuación se concentró para proporcionar **ABC3** en solución de tolueno (44 g, 94 %).
- 10

**Ejemplo 4****Preparación de ABC5**

- 15
- ABC3 a ABC4**
- Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se equipó con un agitador mecánico y un termómetro. Al matraz se le añadió una solución de **ABC3**/tolueno (aproximadamente 96 ml, 3 vol.) a 20-30 °C bajo nitrógeno. Se añadieron sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74 g, 0,53 mol, 10 equiv.) y CCl<sub>3</sub>CN (77 g, 0,53 mol, 10 equiv.) a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C, durante no menos de 4 h. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con tolueno (64 ml, 2 vol). El filtrado y el lavado se combinaron para proporcionar **ABC4** en solución de tolueno. Después de enfriarse a no más de -5 °C, la solución de **ABC4**/tolueno (aproximadamente 160 ml, 5 vol) estaba lista para usarse.
- 20

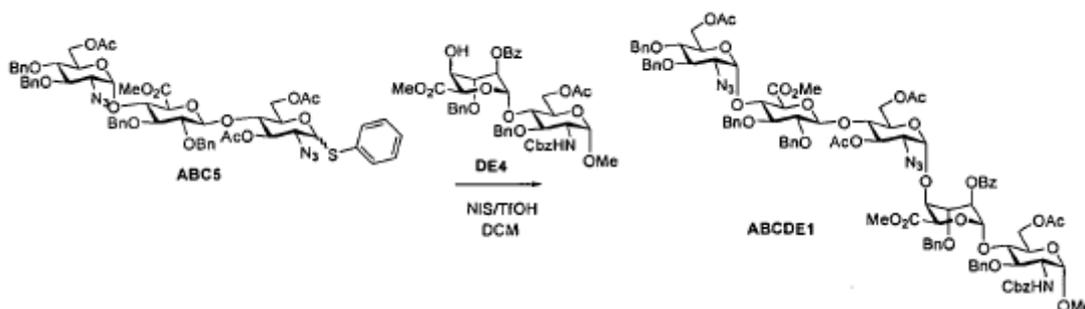
**ABC4 a ABC5**

- 25 Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas se equipó con un agitador mecánico y un termómetro. Al matraz se le añadió tiofenol (24 g, 0,2 mmol, 4 equiv.) y tolueno (260 ml) a 20-30 °C bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a -20 a -10 °C. Se añadió TBSOTf (21 g, 0,08 mol, 1,5 equiv.) entre -20 y -10 °C. La mezcla resultante que contenía tiofenol y TBSOTf en tolueno estaba lista para usarse.

- 30 En el matraz que contenía solución de **ABC4**, se añadió la mezcla que contenía tiofenol y TBSOTf en tolueno durante 30 min. mientras se mantenía la temperatura entre -20 y -10 °C. La mezcla se agitó a una temperatura de -20 a -10 °C, durante 2 h. Se añadió lentamente Et<sub>3</sub>N/tolueno (15 ml/65 ml) durante aproximadamente 30 minutos mientras se mantenía la temperatura no más de -5 °C. La mezcla se agitó a no más de -5 °C, durante 30 min. La mezcla se concentró para proporcionar una solución **ABC5** en bruto en tolueno. La solución de **ABC5** se purificó con una columna (gel de sílice; solvente de elución: EtOAc/tolueno (que contiene 0,05 % (v/v) de Et<sub>3</sub>N, 2/98, (v/v)) para proporcionar **ABC5** en solución de tolueno (42 g, 88 %).

**Ejemplo 5**

## Preparación de ABCDE1



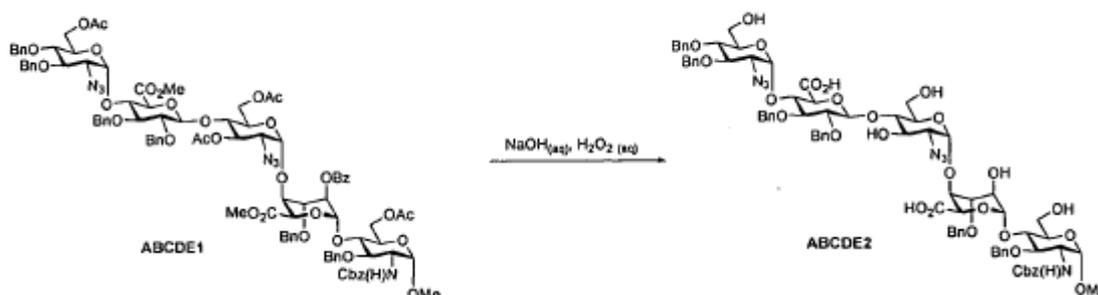
5 **ABC5** (35 g, 0,03 mol, 1,0 equiv.), **DE4** (28 g, 0,033 mol, 1,1 equiv.), y DCM (700 g) se añadieron a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador mecánico y un termómetro a 20-40 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 20-40 °C, durante 30 minutos para obtener una solución homogénea. Se añadieron tamices moleculares 3Å (35 g) a 20-40 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h.

10 Después de enfriar la mezcla de -30 a -20 °C, se añadió N-yodo-succinimida (NIS) (10,2 g, 1,5 equiv, 0,045 mol) a esta temperatura y se agitó durante 15 min. Se añadió lentamente TfOH (1,8 g, 0,012 mol, 0,4 equiv.) en DCM (10 ml) entre -30 y -20 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se añadió Et<sub>3</sub>N (6,1 g, 0,06 mol, 2 equiv.) entre -30 a -20 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta filtrada se lavó con DCM (140 ml). El filtrado combinado y el lavado se añadieron al 30 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> • 5H<sub>2</sub>O<sub>(ac)</sub> (105 ml, 3 vol) a 20-40 °C. Después de agitar la mezcla a 20-40 °C, durante 1 h, se detuvo la agitación durante aproximadamente 5 min para efectuar la separación de fases. La parte acuosa separada se descartó. La parte orgánica separada se concentró para proporcionar una solución de **ABCDE1** en bruto en DCM. La solución de **ABCDE1** en bruto se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice; solvente de elución: EtOAc/tolueno (que contiene Et<sub>3</sub>N (0,1 % (v/v)) 1/9 (v/v)) para proporcionar una solución de **ABCDE1** en solución de tolueno.

20 Se añadió **ABCDE1** en solución de tolueno (aproximadamente 105 ml) a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas equipado con un agitador mecánico y un termómetro bajo nitrógeno. Después de calentar la mezcla a 35-45 °C, se añadieron secuencialmente IPA (105 ml) y n-heptano (105 ml) a esta temperatura. Se añadió semilla de **ABCDE1** (0,035 g) a 35-45 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de añadir n-heptano (175 ml) a 35-45 °C, la mezcla se enfrió a 15-25 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con n-heptano (70 ml). La torta húmeda se secó a no más de 60 °C para proporcionar **ABCDE1** (39 g, 65 %) como un sólido de color blanco.

## Ejemplo 6

## Preparación de ABCDE2

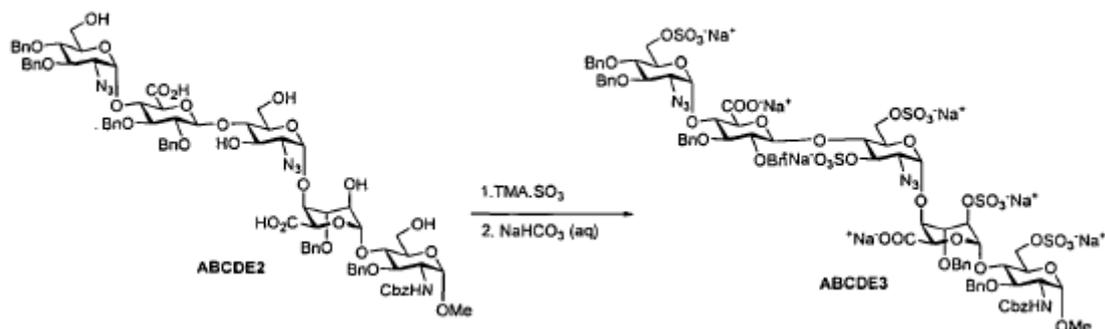


30 Se cargaron THF (250 ml) y **ABCDE1** (50 g, 26,4 mmol, 1,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas a 20-40 °C bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2(ac)</sub> al 35 % (102,5 ml, 1161 mmol, 44 equiv.) a esta temperatura. Se añadió NaOH<sub>(ac)</sub> 2N (356 ml, 712,4 mmol, 27 equiv.) a 10 °C. La mezcla se calentó a 20-30 °C y se agitó durante 48 horas. La agitación se detuvo durante aproximadamente 5 minutos para afectar la separación de fases. La parte orgánica separada se guardó, y la parte acuosa separada se descartó. La parte orgánica reservada se añadió al 30 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> • 5H<sub>2</sub>O<sub>(ac)</sub> (250 ml, 5 vol), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min. La agitación se detuvo durante aproximadamente 5 minutos para afectar la separación de fases. La parte orgánica separada se guardó, y la parte acuosa separada se descartó. La parte orgánica reservada se añadió al 30 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> • 5H<sub>2</sub>O<sub>(ac)</sub> (250 ml, 5 vol), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min. La agitación se detuvo durante aproximadamente 5 minutos para afectar la separación de fases. La parte orgánica

- 5 separada se guardó, y la parte acuosa separada se descartó. La parte orgánica reservada se añadió H<sub>2</sub>O (500 ml, 10 vol) y se añadió HCl<sub>(ac)</sub> 1N (45 ml, 0,9 vol) hasta que el pH de la mezcla alcanzó 4-5. Se añadió acetona (250 ml, 5 vol) y la mezcla se concentró a 35-60 °C hasta un volumen de aproximadamente 700 ml. Se añadió HCl(ac) 1N (5 ml) para alcanzar un pH de la mezcla de aproximadamente 2,5-3,5. Después de agitarse a 20-30 °C, durante 30 min, la mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con H<sub>2</sub>O (250 ml). La torta húmeda se secó a no más de 60 °C para proporcionar **ABCDE2** como un sólido de color blanco (38,4 g, 82 % de rendimiento).

### Ejemplo 7

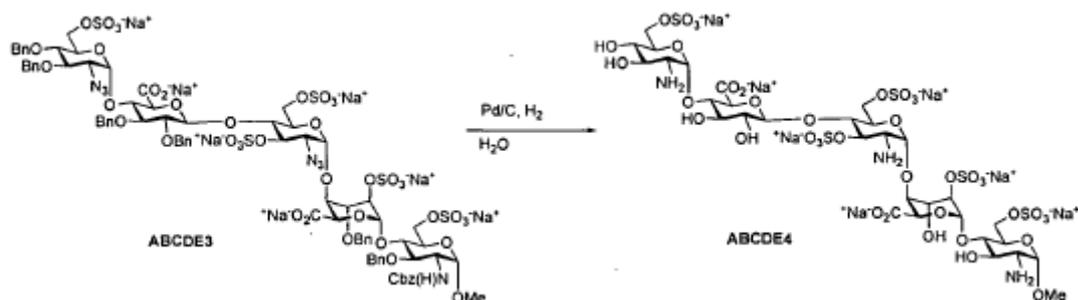
#### Preparación de ABCDE3



- 10 Se añadieron **ABCDE2** (8 g, 1,0 equiv, 5,02 mmol), complejo SO<sub>3</sub>-TMA (38,4 g, 55 equiv, 275,92 mmol) y DMAc (88 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y un termómetro bajo nitrógeno a 20-40 °C. La mezcla de lechada se calentó a 55-65 °C y se agitó durante 6 h. Después de enfriarse a no más de 10 °C, a la mezcla se le añadió un 8 % de NaHCO<sub>3(ac)</sub> (40 ml) a no más de 30 °C. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con DMAc (96 ml). Después de que el filtrado combinado y el lavado se enfriaron a no más de 10 °C, se añadió lentamente agua (88 ml) mientras se mantenía la temperatura a 30 °C. Se obtuvo de este modo una mezcla que contenía solución de **ABCDE3** en bruto DMAc/agua. **ABCDE3** se purificó con resina HP20SS eluyendo el solvente a través de NaCl<sub>(ac)</sub> (10 %) y a continuación MeOH y a continuación el solvente se intercambió con agua para proporcionar una solución acuosa de **ABCDE3**.
- 15

### Ejemplo 8

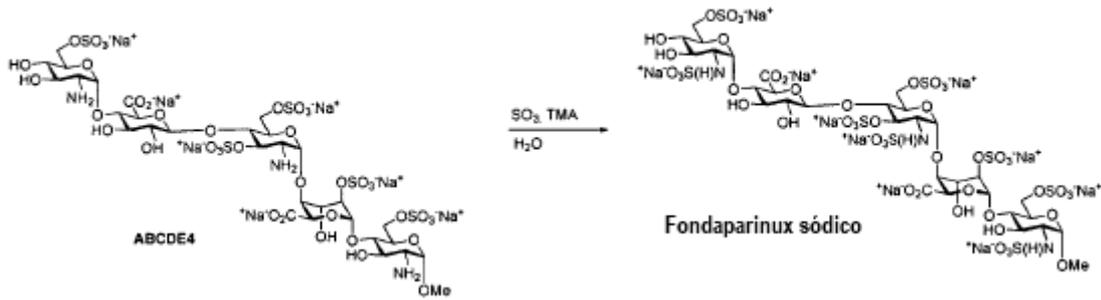
#### 20 Preparación de ABCDE4



- 25 Se añadieron una solución acuosa de **ABCDE3** (basada en 8 g de **ABCDE2**) y Pd/C al 10 % (3,2 g, 40 % en peso) a un autoclave a 20-30 °C. La mezcla se expuso a hidrógeno (0-0,5 kg, presión manométrica) a 20-30 °C, durante 48 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta filtrada se lavó con agua (32 ml). Después del filtrado combinado y el lavado se añadió carbón activado (1,6 g) a 20-30 °C, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se guardó. El reactor se enjuagó con PPW (32 ml) y la solución se filtró a través de un filtro de 0,2 micras. Los dos filtrados se combinaron para proporcionar una solución acuosa de **ABCDE4**.

### Ejemplo 9

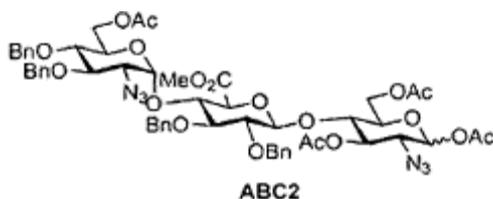
#### 30 Preparación de Fondaparinux



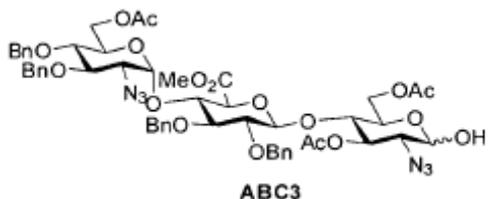
5 Se añadió una solución acuosa de **ABCDE4** (basada en 8 g de **ABCDE2**) en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y un termómetro a 20-40 °C. La mezcla se añadió en  $\text{HCl}_{(\text{ac})}$  1N hasta que el pH alcanzó 8-9. Después se añadió  $\text{SO}_3 \cdot \text{TMA}$  (23,04 g, 33 equiv, 165,5 mmol) a 20-40 °C, la mezcla se calentó a 40-50 °C y se agitó durante 10 horas. La mezcla se enfrió a no más de 10 °C. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (32 ml). El filtrado se añadió en  $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$  1N hasta que el pH alcanzó 9-10. La mezcla se calentó a 45-55 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla se enfrió a no más de 30 °C. Se obtuvo de este modo una mezcla que contenía solución acuosa de sodio de Fondaparinux en bruto.

10 La solución acuosa en bruto de Fondaparinux sódico (2,4 g) se purificó con resina de flujo rápido Q Sepharose (QSFF) (190 ml) usando el solvente de elución a través de  $\text{NaCl}_{(\text{ac})}$  0,4M,  $\text{NaCl}_{(\text{ac})}$  0,8M y  $\text{NaCl}_{(\text{ac})}$  2M para proporcionar solución de Fondaparinux sódico. El Fondaparinux sódico se sometió a desalación con 0,1 m<sup>2</sup> de membrana de celulosa regenerada (RC) de 1 kDa usando la filtración de flujo tangencial (TFF) y a continuación se liofilizó para proporcionar Fondaparinux (2,2 g, 80 %).

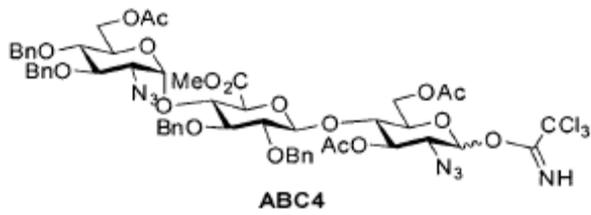




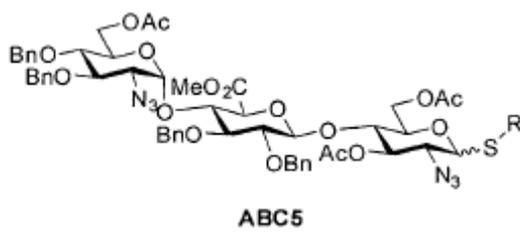
ii-2) convertir el compuesto de fórmula **ABC2** en presencia de una base y un solvente aprótico en el compuesto de fórmula **ABC3**



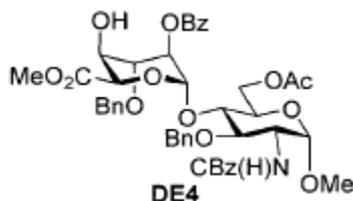
5 ii-3) convertir el compuesto de fórmula **ABC3** en presencia de tricloracetoniitrilo y un solvente aprótico en el compuesto de fórmula **ABC4**



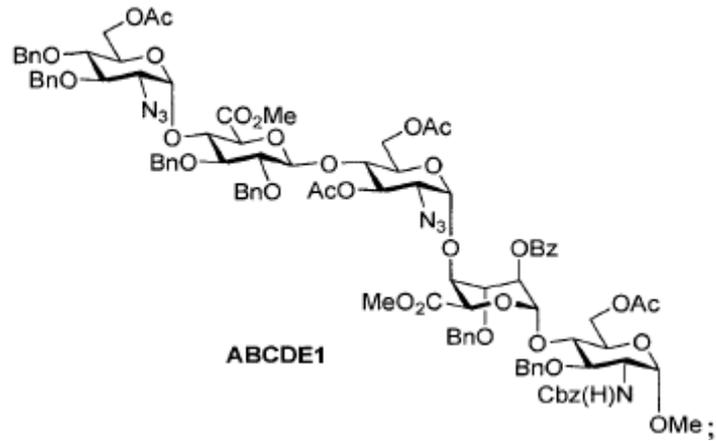
ii-4) convertir el compuesto de fórmula **ABC4** en presencia de un promotor en un solvente orgánico y un tiol para proporcionar el compuesto de fórmula **ABC5**;



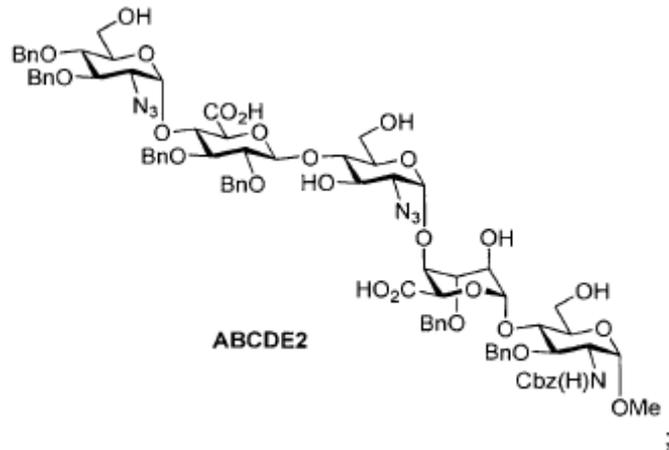
10 ii-5) poner en contacto el compuesto de fórmula **ABC5** con el compuesto de fórmula **DE4** en presencia de un iniciador de radicales y/o un promotor en un solvente orgánico



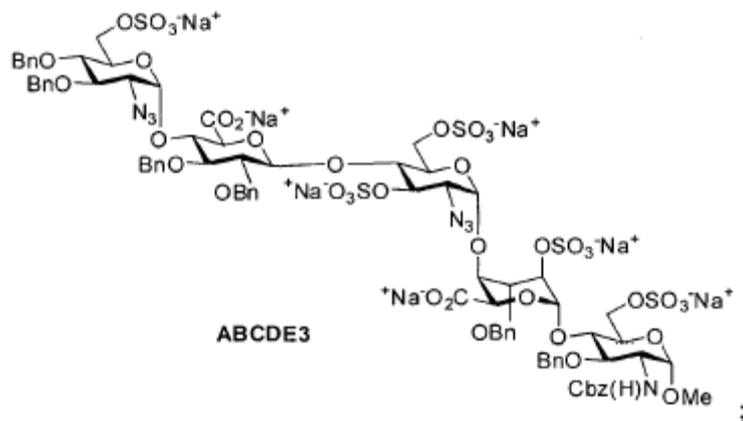
para obtener el compuesto de fórmula **ABCDE1**



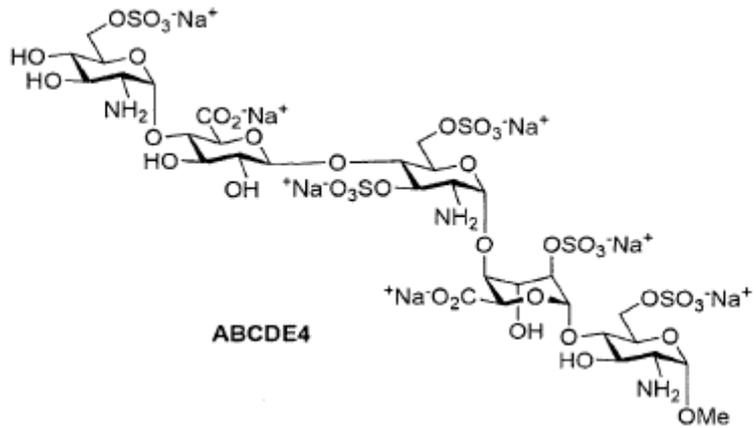
ii-6) convertir el compuesto de fórmula **ABCDE1** en presencia de un peróxido y una base en un solvente aprótico en el compuesto de fórmula **ABCDE2**



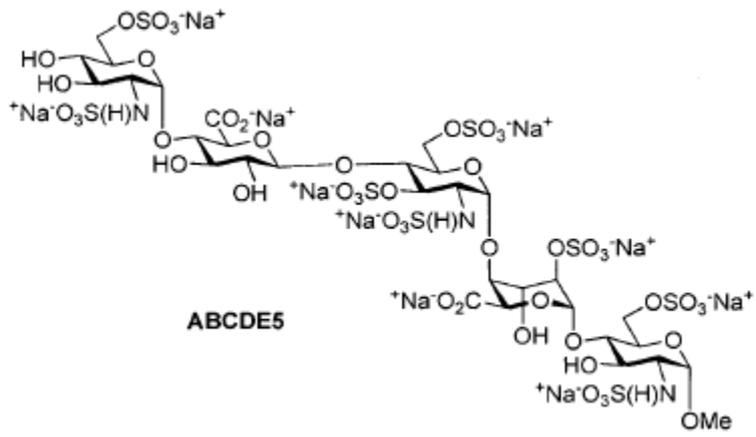
5 ii-7) convertir el compuesto de fórmula **ABCDE2** en presencia de un agente de sulfatación en un solvente aprótico, seguido de la adición de una base al compuesto de fórmula **ABCDE3**



ii-8) convertir el compuesto de fórmula **ABCDE3** en presencia de un catalizador de hidrogenación y H<sub>2</sub> en el compuesto de fórmula **ABCDE4**



ii-9) convertir el compuesto de fórmula **ABCDE4** en Fondaparinux sódico de fórmula **ABCDE5** usando un reactivo de sulfatación, seguido de la adición de una base

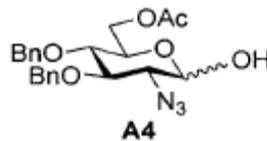


5 en la que

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, fenilo, bencilo, alquilo sustituido, fenilo sustituido, bencilo sustituido.

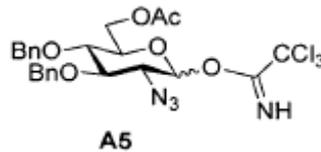
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa i) comprende además

a) convertir un compuesto de fórmula **A4**:



10

en un compuesto de fórmula **A5**:



5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la etapa a) se realiza en presencia de una base y tricloroacetnitrilo.

15 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en DBU y carbonato de potasio.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa i) se lleva a cabo en presencia de un promotor.
8. El procedimiento de la reivindicación 3 o 7, en el que el promotor se selecciona del grupo que consiste en trifluorometanosulfonato de trietilsililo (TESOTf), trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsilo (TBSOTf), y mezclas de los mismos.
- 5 9. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el iniciador de radicales se selecciona del grupo que consiste en N-yodosuccinimida y N-bromosuccinimida.
10. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que **ABC5** es **ABC5a**:

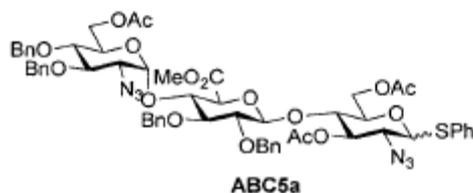


Figura 1A

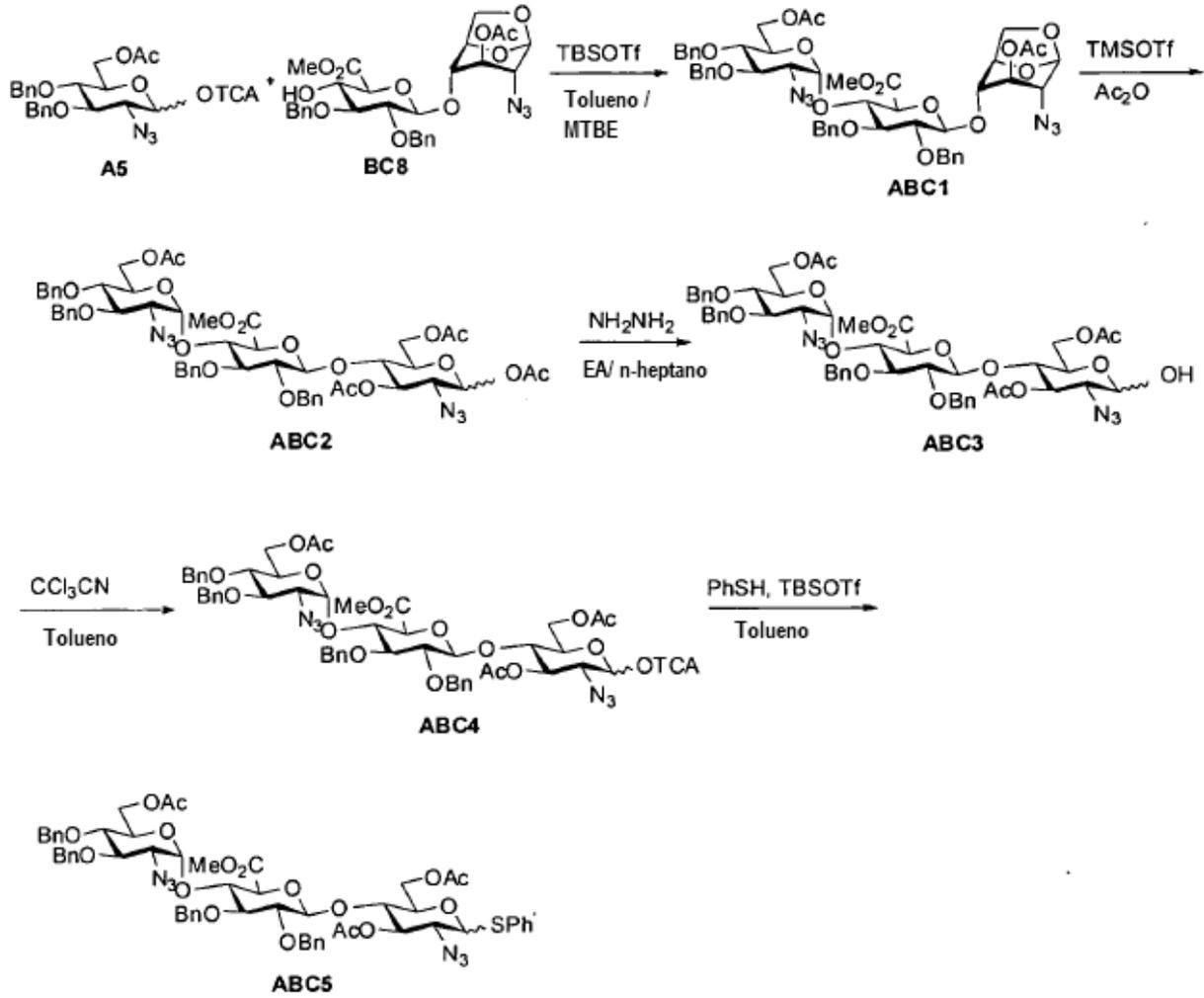


Figura 1B

