

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 738 604**

(51) Int. Cl.:

**C07H 1/00** (2006.01)

**C07H 3/06** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2017 PCT/EP2017/059215**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17178664**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2017 E 17716941 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3292131**

---

(54) Título: **Preparación mejorada de vacunas contra streptococcus pneumoniae tipo 3**

(30) Prioridad:

**14.04.2016 EP 16165453  
15.04.2016 EP 16165694**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.01.2020**

(73) Titular/es:

**MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.  
(50.0%)  
Hofgartenstraße 8  
80539 München, DE y  
VAXXILON AG (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**SEEBERGER, PETER;  
PEREIRA, CLANEY LEBEV;  
PARAMESWARAPPA, SHARAVATHI  
GUDDEHALLI;  
CALOW, ADAM DANIEL JAMES;  
MENOVA, PETRA y  
BAEK, JU YUEL**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 738 604 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

Preparación mejorada de vacunas contra *streptococcus pneumoniae* tipo 3

5      [0001] La presente invención se refiere a la preparación de un tetrasacárido sintético, hexasacárido y octasacárido que representa parte de la unidad de repetición del polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* tipo 3, así como sus conjugados. Dichos conjugados son particularmente útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con *Streptococcus pneumoniae*, y más específicamente de enfermedades asociadas con *Streptococcus pneumoniae* tipo 3.

10     **Antecedentes de la invención**

15     [0002] La bacteria Gram-positiva *Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales patógenos y causa enfermedades invasivas graves como meningitis, neumonía o bacteriemia. Particularmente los bebés, los ancianos y los pacientes inmunocomprometidos tienen un alto riesgo de contraer infecciones neumocócicas. Alrededor de más de 90 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* se han identificado en todo el mundo, con un pequeño número de estos serotipos que representan la mayoría de las enfermedades. Los serotipos se identifican por su estructura polisacárida capsular (CPS) diferente del núcleo. El CPS consiste en polímeros de unidades de oligosacáridos que se repiten, que representan el epítopo de las bacterias. Estos CPS o partes de ellos a menudo son inmunogénicos y constituyen candidatos potenciales para vacunas neumocócicas.

20     [0003] La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos es un problema que aumenta rápidamente. Por lo tanto, las vacunas neumocócicas que brindan protección contra las infecciones neumocócicas son cada vez más importantes. Actualmente hay disponibles dos clases de vacunas contra el neumococo, una basada en polisacáridos y la otra basada en polisacáridos conjugados con una proteína transportadora. Los polisacáridos son antígenos de tipo 2 independientes del timo y, por lo tanto, inducen anticuerpos de baja afinidad. Además, no evocan memoria de células B. Las vacunas antineumocócicas conjugadas pueden evitar estas desventajas con una mayor respuesta de anticuerpos específicos de serotipo a los polisacáridos capsulares. La vacuna conjugada PCV-13 contiene conjugados inmunogénicos que comprenden los polisacáridos purificados de 13 diferentes tipos de cepajes de *S. pneumoniae* unidos covalentemente a una proteína, como CRM<sub>197</sub>.

25     [0004] El *Streptococcus pneumoniae* tipo 3 (ST3) es parte de las vacunas neumocócicas actuales. El polisacárido capsular de ST3 consiste en [ $\rightarrow 3$ ]- $\beta$ -D-GlcA-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-GlcP-(1 $\rightarrow$ ] unidades repetitivas. Los experimentos de inmunización con oligosacáridos ST3 conjugados con CRM<sub>197</sub> mostraron que se encontraron títulos de anticuerpos IgG con el aumento de la longitud de la cadena (de monosacárido a tetrasacárido) y sin influencia en la inmunogenicidad por la relación oligosacárido/CRM<sub>197</sub> (ver Benaissa-Trouw et al., *Infection and Immunity*, 2001, 69, 4698-4701).

30     [0005] Los oligosacáridos derivados de la unidad de repetición de *S. pneumoniae* tipo 3 pueden obtenerse mediante hidrólisis del polisacárido capsular de *S. pneumoniae* tipo 3 o sintéticamente. La hidrólisis del polisacárido capsular de *S. pneumoniae* tipo 3 da como resultado una mezcla de fragmentos de mayor grado de oligomerización. La separación de los diferentes fragmentos es difícil y, debido a consideraciones prácticas, la química de conjugación disponible para la conjugación polisacárido-proteína está básicamente restringida a reacciones de aminación reductora (ver por ejemplo: Snippe et al., *Infection and Immunity*, 1983, 42, 842 - 844). Por otro lado, los métodos sintéticos proporcionan oligosacáridos con estructuras definidas y la capacidad de usar una gama mucho más amplia de métodos de conjugación.

35     [0006] Lefever et al. (*Carbohydrate Research*, 2002, 337, 819 - 825) enseñan el aislamiento de oligosacáridos ST3 con la unidad de repetición [ $\rightarrow 3$ ]- $\beta$ -D-GlcA-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-GlcP-(1 $\rightarrow$ ]<sub>n</sub>, donde n = 1 - 7. Los oligosacáridos ST3 se aíslan de un hidrolizado ácido parcial del polisacárido capsular de *S. pneumoniae* tipo 3 mediante cromatografía de intercambio iónico Sefarosa Q. Los fragmentos aislados se contaminaron con productos secundarios originados de la escisión enlace  $\beta$ -D-GlcA-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-GlcP.

40     [0007] Lefever et al. (*Chemistry - Eur. J.* 2001, 7, 4411 - 4421) también describe la síntesis de un tetrasacárido derivado de la unidad de repetición de *S. pneumoniae* tipo 3 vinculada al 3-aminopropanol y la síntesis de un hexasacárido derivado de la unidad de repetición *S. pneumoniae* tipo 3 (*Canadian Journal of Chemistry* 2002, 80, 76 - 81). El enfoque consiste en unir secuencialmente moléculas de glucosa protegidas con 4,6-bencilideno con glucosa protegida con 6-benzoilo a di-, tri- o tetrasacárido. La posterior eliminación selectiva de los grupos bencilideno y la oxidación selectiva del grupo primario 6-OH introducen los grupos carboxílicos. La glicosilación se realiza mediante donadores de glucosilo activados con tricloroacetimidato y aceptores de glucosilo protegidos con O-alilo. El espaciador de 3-aminopropanol se introduce como 3-azido-1-propanol y el grupo azida se reduce a un grupo amino durante la desprotección del oligosacárido. El glicósido de 3-aminopropilo se conjuga con una proteína transportadora (es decir, CRM<sub>197</sub>, KLH o TT) utilizando el método de acoplamiento de cuadrarato. El enfoque hace que esta síntesis sea elaborada para oligosacáridos más largos, porque solo se puede introducir una unidad de glucosa en cada paso.

**[0008]** Rathwell et al. (EP 2 851 092) describe vacunas sintéticas libres de proteínas y péptidos contra *S. pneumoniae* tipo 3. Los oligosacáridos derivados de la unidad de repetición de *S. pneumoniae* tipo 3 se sintetizan de manera secuencial, es decir, acoplando repetidamente fragmentos de disacárido de glucosa adecuadamente protegidos al fragmento que contiene el espaciador y posterior introducción de grupos de ácido carboxílico por oxidación selectiva de las partes de glucosa desprotegidas 4,6. El oligosacárido funcionalizado con amina se conjuga con un glicosfingolípido (GSL) derivado de galactosil ceramida. La síntesis del oligosacárido se produjo solo en rendimientos moderados debido al grupo TBS (terc-butildimetilosil) en la posición 3 del resto de ácido glucurónico. La escisión parcial del grupo TBS se observó en estas condiciones de reacción. Mientras que la elongación de los carbohidratos se logra con un fragmento de disacárido, la síntesis de oligosacáridos más largos aún es elaborada.

[0009] Szabó et al. (Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 83) reportan la síntesis de  $\alpha$ -L-Fucp-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-Galp-(1 $\rightarrow$ OMe) perbencilado tiene un solo grupo OH libre o bien en la posición C-2', C-3' o C-4' utilizando el grupo O-(2-naftil)methyl (Nap) como grupo protector temporal. El grupo Nap se introdujo como acetal y actuó como un grupo no participante. Los rendimientos de la reacción de glicosilación fueron superiores al 80%. El grupo Nap se eliminó por escisión oxidativa con DDQ.

**[0010]** De este modo, el estado de la técnica describe la síntesis de oligosacáridos derivados de la unidad de repetición de *S. pneumoniae* tipo 3, así como su conjugación a proteínas y glicosfingolípidos.

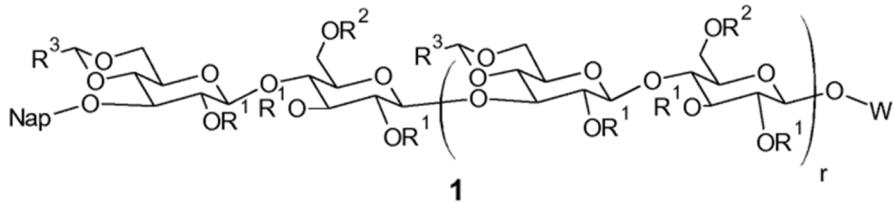
Sin embargo, estas síntesis son elaboradas, contienen muchas etapas de reacción tediosas con rendimientos bajos o moderados y, por lo tanto, no son prácticas para la síntesis de oligosacáridos derivados de la unidad de repetición de *S. pneumoniae* tipo 3 con más de 4 unidades de repetición. Por lo tanto, hasta el momento no se conoce una síntesis conveniente en el estado de la técnica.

**[0011]** El objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la síntesis de un tetrasacárido, un hexasacárido y un octasacárido derivado de la unidad repetitiva de *S. pneumoniae* tipo 3 adecuado para la unión covalente a proteínas transportadoras como CRM<sub>197</sub> o TT o a un glicosfingolípido. Las composiciones farmacéuticas de dichos conjugados son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con *Streptococcus pneumoniae*, y más específicamente de enfermedades asociadas con *Streptococcus pneumoniae* tipo 3. La inmunización con dichos conjugados da como resultado la producción de títulos elevados de anticuerpos contra el polisacárido capsular neumocócico de ST3. Los anticuerpos presentan actividad de opsonofagocitosis y actividad bactericida.

**[0012]** El objetivo de la presente invención se resuelve mediante la enseñanza de las reivindicaciones independientes. Otras características, aspectos y detalles ventajosos de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras y los ejemplos de la presente solicitud.

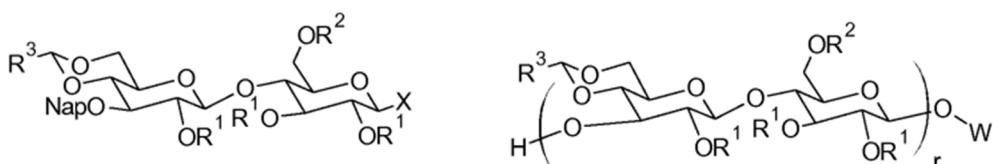
### **Breve descripción de la invención**

[0013] La presente invención se refiere a un método sintético para la preparación de tetrasacárido, hexasacárido y octasacárido derivado de la unidad de repetición de *S. pneumoniae* tipo 3 de fórmula 1,



en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan grupos protectores ortogonales, R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquil, r es 1 (**1-A**) o 2 (**1-B**) o 3 (**1-C**) y W es un grupo de lápiz o un enlazador protegido -L-P para la conjugación a una proteína portadora o glicosfingolípido.

**[0014]** La formación del sacárido de fórmula 1 se consigue acoplando los dos sacáridos de fórmula 2 y 3 en presencia de un catalizador.



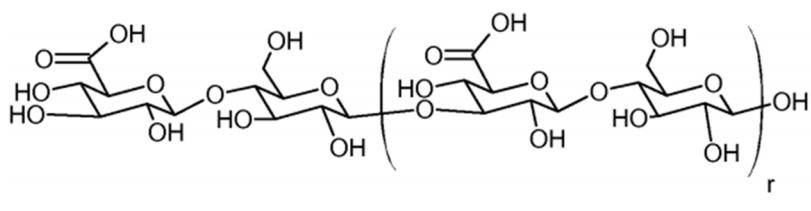
en donde X es un grupo saliente, preferiblemente un grupo acilo o tioéter como un grupo tioalquil, r es 1, 2 o 3 y W es un grupo bencil o un enlazador protegido -L-P para la conjugación a una proteína transportadora o glicosfingolípido. El acoplamiento de los sacáridos de fórmula **2** y **3** es un paso clave de la síntesis de sacáridos más largos como el tetrasacárido **1-A** o el hexasacárido **1-B** o el octasacárido **1-C**.

**[0015]** Un aspecto de la innovación de esta síntesis mejorada se basa en el uso del grupo protector 2-naftilmetilo (Nap). El grupo Nap puede instalarse fácilmente y eliminarse selectivamente en condiciones suaves, es decir, en presencia de DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) o nitrato de amonio cérico (CAN) o por hidrogenación. A pesar de la eliminación fácil en condiciones suaves, los intermedios que contienen Nap son estables en condiciones de reacción de acoplamiento. No se produjeron reacciones secundarias durante la síntesis debido a la eliminación no deseada del grupo Nap. Otros grupos protectores como TBS-éter mostraron escisión parcial bajo condiciones de reacción de acoplamiento. Por lo tanto, se logran mayores rendimientos utilizando el grupo Nap, especialmente en la formación de los sacáridos de fórmula 1.

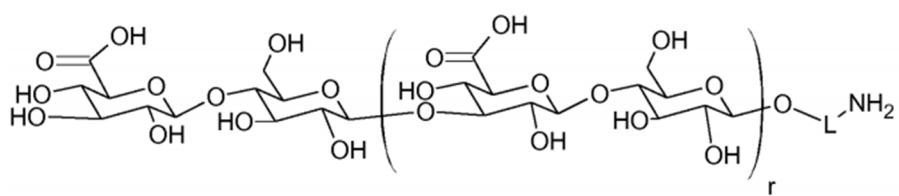
**[0016]** Sorprendentemente, se encontró que todos los productos e intermedios protegidos con Nap eran cristalinos. Esto facilitó los procedimientos de purificación durante la síntesis. Todos los productos e intermedios protegidos con Nap podrían purificarse por recristalización o por trituración. El uso de cromatografía en columna que consume tiempo y material para la purificación se evitó en muchos pasos. Por lo tanto, el uso del grupo Nap facilita la realización de la síntesis y permite además ampliar la síntesis sin un aumento significativo del tiempo y el material requeridos.

**[0017]** Otro aspecto de la presente invención es que el tetrasacárido, hexasacárido y octasacárido de fórmula 1 que contiene un enlazador protegido permite la conjugación con una proteína o glicosfingolípido, en el extremo reductor después de la desprotección.

**[0018]** Otro aspecto de la presente invención es que el tetrasacárido, hexasacárido u octasacárido de fórmula 1 que tiene un grupo bencil en el extremo reductor se puede convertir en un tetrasacárido, hexasacárido u octasacárido de *S. pneumoniae* serotipo 3 de fórmula 8', en donde r es 1 o 2 o 3.



**[0019]** Un aspecto adicional de la invención descrita se refiere a la desprotección del sacárido de fórmula 1 que lleva un enlazador protegido. La eliminación de los grupos acetal bajo la adición de un ácido es seguida por la oxidación selectiva del grupo primario de 6-OH. La eliminación posterior de los grupos protectores restantes y la desprotección simultánea del enlazador conducen al sacárido desn protegido de fórmula 8.



en donde L puede ser un residuo alifático o aromático, por ejemplo, un grupo alquil(eno) o un grupo fenil(eno) y r es 1 o 2 o 3.

**[0020]** En un aspecto adicional, el sacárido no protegido de fórmula 8 que lleva un enlazador reactivo se conjuga con una proteína transportadora o un glicosfingolípido. La proteína transportadora puede ser cualquier proteína transportadora conocida en la técnica, en particular en el campo del desarrollo de vacunas. Más específicamente, la proteína portadora se selecciona del grupo que comprende toxoide de difteria CRM<sub>197</sub>, toxoide tetánico (TT), proteína de membrana externa (OMP), albúmina de suero bovino, (BSA), hemocianina de lapa californiana (KLH), toxoide diftérico (DT), toxoide del cólera (CT), exotoxina A recombinante de *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA), toxina A de *Clostridium difficile* (TcdA), toxina B de *Clostridium difficile* (TcdB).

**[0021]** Por lo tanto, el método sintético descrito aquí tiene enormes ventajas inesperadas sobre los métodos sintéticos del estado de la técnica de que los productos intermedios son cristalinos, los rendimientos de la reacción

de acoplamiento son mayores, se requieren menos etapas de reacción y la purificación de los productos intermedios es más fácil. Por lo tanto, el método mejorado consume menos tiempo y material, es menos costoso y más fácil de escalar porque la cromatografía en columna ya no es necesaria en muchos pasos de reacción.

## 5 Descripción detallada de la invención

### Definiciones

[0022] El enlazador o grupo espaciador descrito en este documento puede ser cualquier resto que permita acoplar el oligosacárido a una molécula portadora, es decir, una proteína portadora o un glicosfingolípido. Una gran variedad de tales grupos enlazadores son conocidos en la técnica y un grupo enlazador adecuado puede seleccionarse dependiendo de la molécula portadora respectiva. Por ejemplo, el enlazador puede ser un residuo alifático o aromático, por ejemplo, un grupo alquil(eno) o un grupo fenil(eno), que comprende un grupo funcional reactivo, tal como un grupo amino, preferiblemente un grupo amino primario, un grupo carboxi (activado), grupo aldehído, azida, alquenilo o alquinilo. En realizaciones específicas, el enlazador puede comprender una cadena de poliéter o poliéster. En particular, el enlazador se selecciona del grupo que comprende alquilaminas primarias, residuos alquil o aralquilos con un grupo terminal de aldehído, azida, alquino o alqueno o grupo carboxi (activado), y residuos de alquilarilo y arilo, por ejemplo, residuos fenil, que comprenden una amina reactiva, un aldehído o un grupo azida, o un grupo carboxi (activado).

[0023] En una realización específica de la invención, el enlazador es  $-(CH_2)_n-NH_2$ , siendo n un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 8, más preferiblemente de 2 a 5. En otra realización de la invención, el enlazador es  $-C_2H_4-O-C_2H_4$ .

[0024] La invención se refiere a un método sintético para la preparación de un tetrasacárido ST3 así como a un tetrasacárido ST3 que lleva un enlazador.

[0025] La invención se refiere además a un método sintético para la preparación de un hexasacárido ST3 así como a un hexasacárido ST3 que lleva un enlazador.

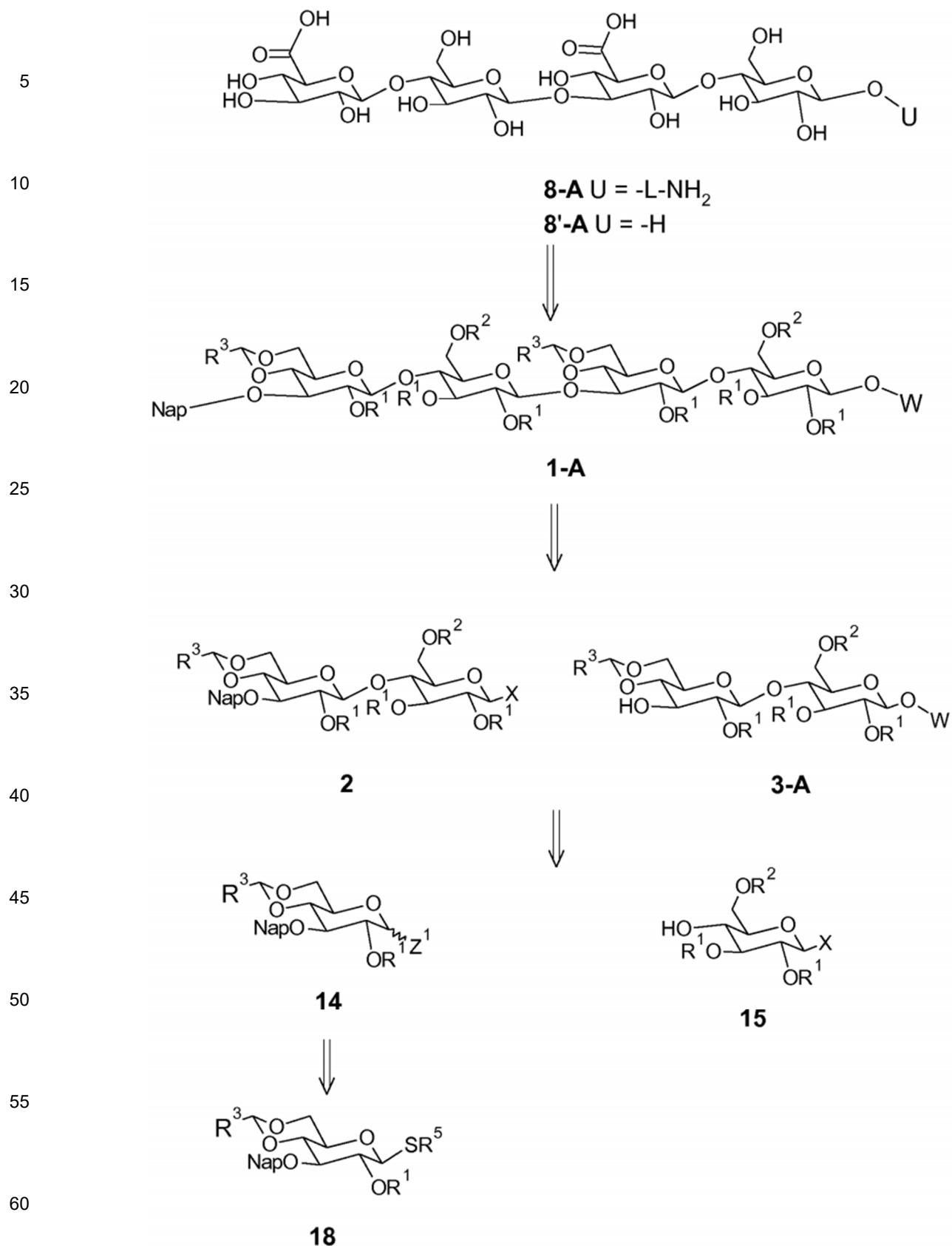
[0026] La invención también se refiere a un método sintético para la preparación de un octasacárido ST3 así como a un octasacárido ST3 que lleva un enlazador.

[0027] La presente invención proporciona métodos muy favorables y eficaces para sintetizar tetrasacárido ST3, hexasacárido ST3, octasacárido ST3 así como conjugados de tetrasacárido ST3, conjugados de hexasacárido ST3 y conjugados de octasacárido ST3 selectivamente y con altos rendimientos.

### Análisis retrosintético

[0028] El método de la invención para la preparación del tetrasacárido de fórmula 8-A se describe en el Esquema 1 a continuación. El método sintético comprende los siguientes pasos:

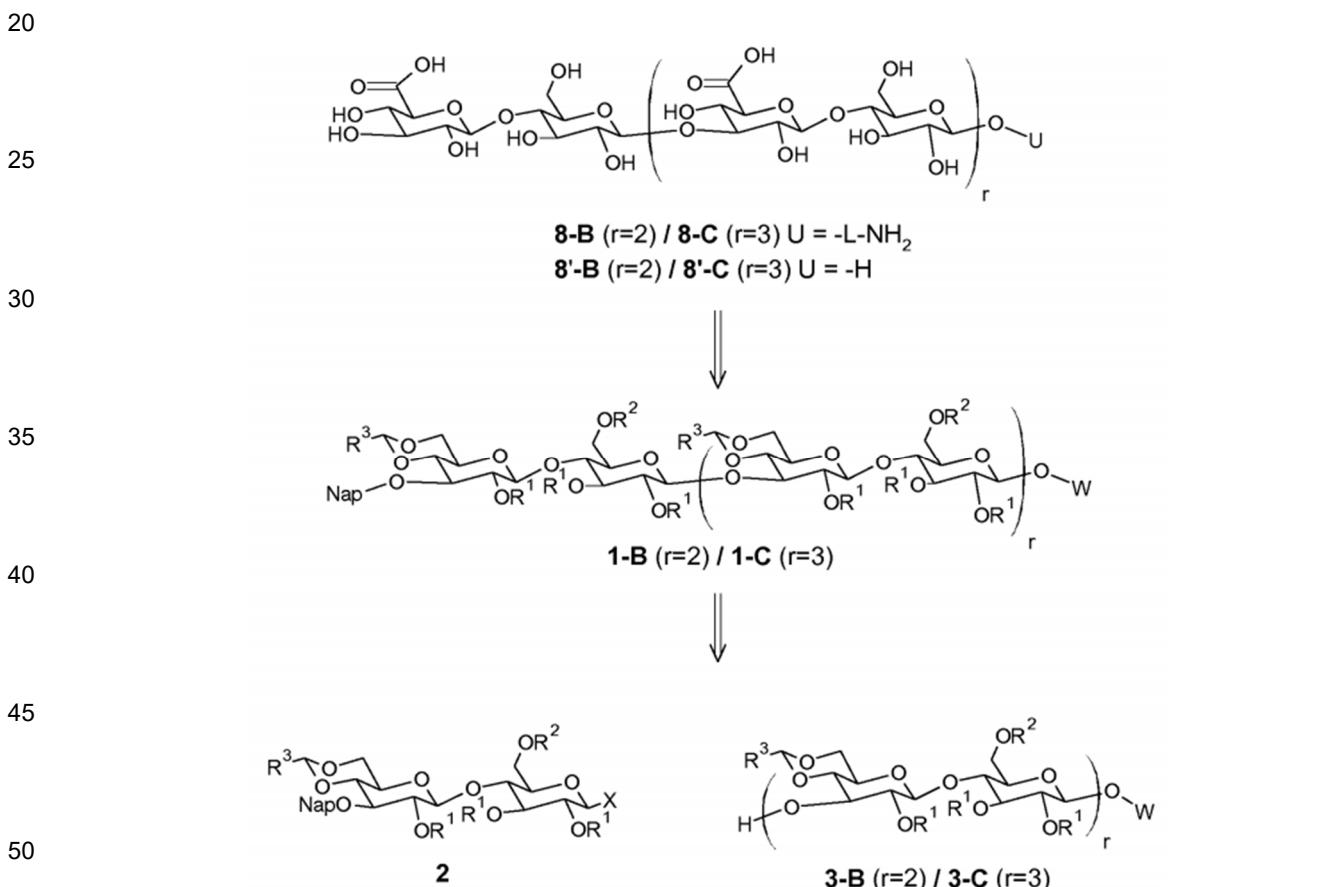
- construcción del bloque de construcción monosacárido de fórmula 14 a partir de tioglucósido de fórmula 18
- bloques de construcción de acoplamiento monosacárido de fórmula 14 y 15 o 15 y 18 a disacárido de fórmula 2 con especial consideración para asegurar que sólo se forma anómero  $\beta$ ,
- convertir el disacárido de fórmula 2 en disacárido de fórmula 3-A, que comprende el acoplamiento de disacárido de fórmula 2 con un bencil alcohol o un enlazador protegido y la posterior eliminación selectiva del grupo Nap,
- acoplar disacáridos de fórmula 2 y 3-A a tetrasacáridos completamente protegidos de fórmula 1 que lleva un grupo bencil o un enlazador protegido en el extremo reductor con especial consideración se da para asegurar que sólo se forma el anómero  $\beta$ ,
- eliminación selectiva de los grupos acetal de tetrasacáridos totalmente protegidos de fórmula 1-A,
- Introducción de grupos de ácido carboxílico por oxidación selectiva de los grupos 6-OH primarios del tetrasacárido protegido de fórmula 4-A,
- eliminación de los grupos protectores restantes, es decir, Nap, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y grupos protectores del enlazador para obtener tetrasacáridos desprotegidos que llevan un enlazador de fórmula 8-A o eliminación de los grupos protectores restantes y el grupo bencil en el extremo reductor para obtener tetrasacárido desprotegido de fórmula 8'-A.



**Esquema 1.** Análisis retrosintético de tetrasacárido de fórmula 8-A.

[0029] El método de la invención para la preparación del hexasacárido de fórmula **8-B** y el octasacárido de fórmula **8-C** se describe en el Esquema 2 a continuación. El método sintético comprende los siguientes pasos:

- convertir el sacárido de fórmula **1-B/1-C** en el sacárido de fórmula **3-B/3-C** por eliminación selectiva del grupo Nap
- 5 - acoplar sacáridos de fórmula **2** y **3-B/3-C** a sacárido completamente protegido de fórmula **1-B/1-C** con un grupo de lápiz o un enlazador protegido en el extremo reductor, prestando especial atención para garantizar que solo se forma el anómero  $\beta$ ,
- 10 - eliminación selectiva de los grupos acetal del sacárido totalmente protegido de fórmula **1-B/1-C**,
- introducción de grupos de ácido carboxílico por oxidación selectiva de los grupos 6-OH primarios del sacárido protegido de fórmula **4-B/4-C**,
- 15 - eliminación de los grupos protectores restantes, es decir, Nap, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y grupos protectores del enlazador para obtener sacárido desprotegido que lleva un enlazador de fórmula **8-B/8-C** o la eliminación de los grupos protectores restantes y el grupo bencil en el extremo reductor para obtener hexasacárido desprotegido de fórmula **8'-B** u octasacárido desprotegido de fórmula **8'-C**.



Esquema 2. Análisis retrosintético de hexasacárido de fórmula **8-B** y octasacárido de la fórmula **8-C**

- 55 [0030] El método sigue el enfoque de la primera construcción del oligosacárido que contiene solo fragmentos de glucosa y la posterior oxidación de cada segundo fragmento de glucosa en un fragmento de ácido glucurónico.

#### Proteger la estrategia del grupo

- 60 [0031] Es necesario para la síntesis de tetrasacáridos proporcionar un conjunto de grupos protectores ortogonales. para construir el sacárido de fórmula **8** a partir de disacáridos de fórmula **2**, es esencial la capacidad de eliminar selectiva e independientemente el grupo Nap y el grupo protector R<sup>3</sup> en presencia de todos los demás grupos protectores. El término "grupo protector" o "grupo protectivo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos comúnmente usados en síntesis orgánica, preferiblemente utilizado para la protección de aminas, grupos hidroxilo, tioles, iminas, carbonilos, carboxilos u otros grupos funcionales comunes, y particularmente preferidos para aminas y grupos hidroxilo. Los grupos protectores se caracterizan porque son estables en las condiciones de

reacción aplicadas durante la síntesis, es decir, no se escinden ni sufren reacciones secundarias no deseadas y evitan cualquier reacción del grupo funcional protegido al que están unidos. Además, los grupos protectores se seleccionan para no obstaculizar o no afectar los pasos de reacción realizados en términos de rendimiento o estereoselectividad.

5 [0032] Los grupos protectores ortogonales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están presentes durante la síntesis y se eliminan en la(s) última(s) etapa(s) de depuración. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se consideran, por lo tanto, como grupos protectores ortogonales permanentes. Por otro lado, el grupo Nap y R<sup>3</sup> se eliminan durante la síntesis y, por lo tanto, son grupos protectores temporales.

10 [0033] Para eliminar selectivamente e independientemente el grupo Nap en presencia de los grupos protectores ortogonales permanentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, los grupos protectores permanentes tienen que ser estables frente a un agente oxidante, es decir, DDQ y CAN. Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector estable a la oxidación" se refiere a un grupo protector que es estable durante la reacción de oxidación realizada con DDQ o CAN como reactivos. Por lo tanto, los grupos protectores ortogonales permanentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen que ser estables a la oxidación. Además, los grupos protectores ortogonales permanentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> deben ser estables en condiciones ácidas, que se aplican para eliminar el grupo protector de acetal instalado en la 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> posición del resto de glucosa del sacárido 1 y que también se aplican en las reacciones de glicosilación. El grupo protector de acetal instalado en la 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> posición del resto de glucosa del sacárido 1 puede eliminarse mediante tratamiento con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido. Por lo tanto, los grupos protectores ortogonales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen que ser estables tras el tratamiento del sacárido con un nucleófilo y una cantidad catalítica de ácido. Los ejemplos de nucleófilos que se pueden usar en la eliminación del grupo protector de acetal instalado en la 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> posición del resto de glucosa del sacárido 1 incluyen, entre otros: agua, alcohol y tiol. Preferiblemente, el nucleófilo es un tiol, tal como etanol (EtSH), toliltiol, feniltiol, etilenetiol y más preferiblemente el nucleófilo es etanol (EtSH). Los ejemplos de ácidos que se pueden usar en cantidad catalítica para la eliminación del grupo protector de acetal instalado en la 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> posición del resto de glucosa del sacárido 1 incluyen, entre otros, los siguientes ácidos de Brønstedt: ácido metanosulfónico, p-ácido toluenosulfónico, ácido canforsulfónico (CSA) y ácido trifluorometanosulfónico y el ácido de Lewis Er(OTf)<sub>3</sub>.

20 [0034] Las reacciones de glicosilación tienen lugar tras el tratamiento de un donante y un acceptor con un activador o un agente activador. Los activadores o agentes activadores conocidos por los expertos en la técnica incluyen, pero no se limitan a: AgOTf, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, trimtilosilítrifluorometanosulfonato (TMSOTf), ácido trifluorometanosulfónico (TfOH), anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf<sub>2</sub>O, anhídrido triflico), triflatos de lantanoides (III), NIS/AgOTf, NIS/TfOH o dimetilo (metiltio) azufre trifluorometanosulfonato (DMTST). Preferiblemente, el activador o agente activador es NIS/TfOH.

25 Por lo tanto, los grupos protectores ortogonales permanentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen que ser estables bajo el tratamiento de los sacáridos con cualquiera de los agentes activadores mencionados anteriormente.

30 [0035] Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector estable en ácido" se refiere a un grupo protector que es estable en presencia de un nucleófilo y cantidades catalíticas de un ácido, así como en presencia de un agente activador.

35 [0036] Preferiblemente, los grupos protectores ortogonales estables en ácido R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos protectores que son estables en presencia de etanol y ácido p-toluensulfónico, así como en presencia de NIS/TfOH.

40 [0037] Por consiguiente, los grupos protectores ortogonales permanentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen que ser estables a la oxidación, es decir, tienen que ser estables en el tratamiento con el agente oxidante requerido para la eliminación del grupo protector de Nap (por ejemplo, DDQ o CAN) y estable para ácido.

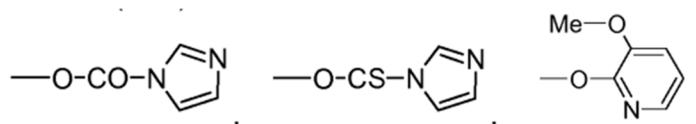
45 [0038] El grupo protector ortogonal de R<sup>1</sup>, que también bloquea el grupo OH-2, se elige para facilitar la formación de anómeros β en reacciones de glicosilación, porque la unidad de repetición ST3 consiste solamente de anómeros β de glucosa y ácido glucurónico. La formación de anómeros β puede promoverse significativamente cuando el grupo protector empleado en el grupo 2-OH del donador de glucosilo participa en la reacción de glicosilación, de modo que bloquea el lado inferior del centro anomérico. Por lo tanto el anómero β se forma predominantemente. Tales grupos participantes son conocidos del estado de la técnica. Por lo tanto, el grupo protector ortogonal R<sup>1</sup> es preferiblemente un grupo éster, más preferiblemente un grupo benzoílo, cloroacetilo (ClAc), acetilo o pivaloilo (Piv) e incluso más preferiblemente un grupo benzoílo.

50 [0039] Para el grupo protector ortogonal R<sup>2</sup> se mantienen las mismas limitaciones, es decir, estables a la oxidación y estables a los ácidos. Sin embargo, R<sup>2</sup> no necesita participar en la reacción de acoplamiento. R<sup>2</sup> puede ser un grupo éster, un grupo bencil o un grupo TBS. Más preferiblemente, R<sup>2</sup> es un grupo bencil.

55 [0040] El grupo protector de acetal R<sup>3</sup> puede ser cualquier grupo alquil o arilo. Se prefieren los grupos fenilo y fenilo sustituido como 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo y 2-nitrofenilo. Aún más preferido es cuando R<sup>3</sup> representa un grupo fenil.

**[0041]** Por consiguiente, el grupo funcional del enlazador debe protegerse con uno o más grupos protectores estables a la oxidación y al ácido durante la síntesis de tetrasacáridos ST3, hexasacáridos ST3 o octasacáridos ST3. Particularmente, cuando el grupo funcional es una amina primaria, puede protegerse preferiblemente pero no exclusivamente como: -N(Bn)Cbz, -NHCbz, -N<sub>3</sub>, -NBN<sub>2</sub>, -NALiL<sub>2</sub> o -NPhth. Cuando el grupo funcional protegido 5 puede escribirse como -NR'R'', -NPhth puede entenderse como R' y R'' forman juntos con el átomo de nitrógeno que están unidos a una ftalimida o R' y R'' forman ftaloilo juntos. Métodos para la desprotección o conversión de tales grupos en aminas primarias son conocidas por los expertos.

**[0043]** El término "reacción de acoplamiento" aquí utilizado se refiere a reacciones entre dos sacáridos en donde 10 reacciona un extremo reductor o el término se refiere a reacciones entre un sacárido y un alcohol. En consecuencia, los métodos de O-glicosilación se emplean en las etapas de reacción de acoplamiento del método sintético de acuerdo con la invención. Estos métodos de O-glicosilación son conocidos del estado de la técnica. En general, requieren un grupo saliente en el extremo reductor del donante, que se activa en presencia de un catalizador. Los 15 grupos de salida pueden seleccionarse dependiendo del catalizador utilizado y pueden ser, por ejemplo: un halógeno, -OC(=NH)-CCl<sub>3</sub>, -OC(=NPh)-CF<sub>3</sub>, -OAc, -SR<sup>5</sup>, -SO-Ph, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -O-P(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -O-PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -O-CO-OR<sup>5</sup>, -O-CO-SR<sup>5</sup>, -O-CS-SR<sup>5</sup>, -O-CS-OR<sup>5</sup>,

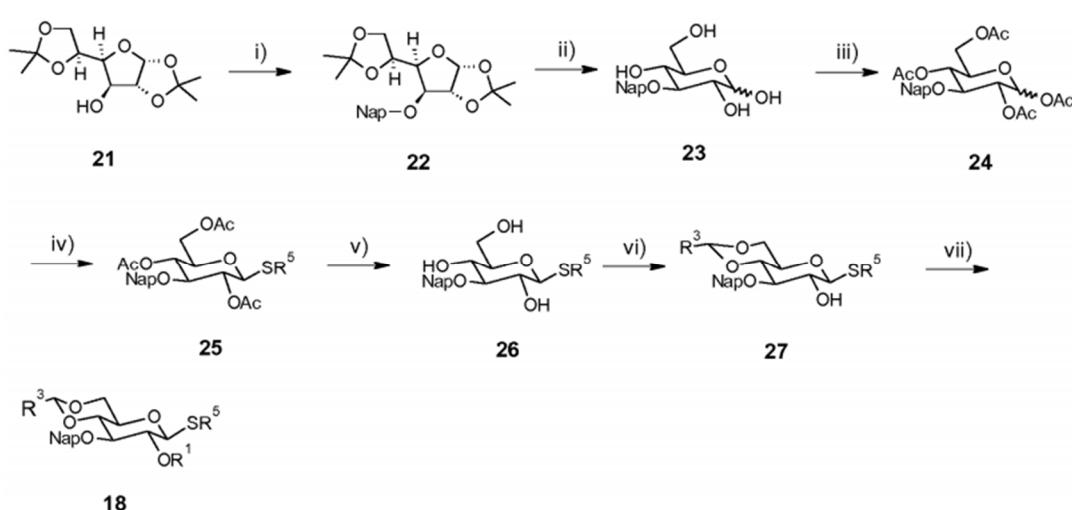


en donde R<sup>5</sup> puede ser cualquier grupo alquil o arilo.

**[0043]** En una reacción de acoplamiento o glicosilación, cualquier catalizador, promotor o activador adecuado o combinaciones de los mismos para reacciones de O-glicosilación son conocidos en la técnica, es decir, se pueden emplear ácidos de Brønsted o ácidos de Lewis. Específicamente, estos ácidos pueden seleccionarse de la lista no exhaustiva que comprende AgOTf, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, trimtilosilí trifluorometanosulfonato (TMSOTf), ácido trifluorometanosulfónico (TfOH), anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf<sub>2</sub>O, triflicohidrato), estaño, NIS/AgOTf, 30 NIS/TfOH o dimetilo(metilotio)sulfonio trifluorometanosulfonato (DMTST).

#### Construcción de bloques de construcción de monosacáridos 14 y 18.

**[0044]** El bloque de construcción de monosacáridos **14** se prepara a partir de tioglucósido **18**. La preparación de tioglucósido **18** es conocida por un experto, especialmente cuando R<sup>1</sup> = -Bz, R<sup>3</sup> = -Ph y R<sup>5</sup> = -Et. El tioglucósido **18** se puede formar a partir de la diacetona de glucosa **21** (ver Esquema 3) o también está disponible comercialmente, cuando R<sup>1</sup> = -Bz, R<sup>3</sup> = -Ph y R<sup>5</sup> = -Et. El residuo R<sup>5</sup> de los tioglucósidos **18**, **25**, **26** y **27** puede contener cualquier grupo alquilo o arilo. Preferiblemente, R<sup>5</sup> es un grupo etilo o un grupo tolico.



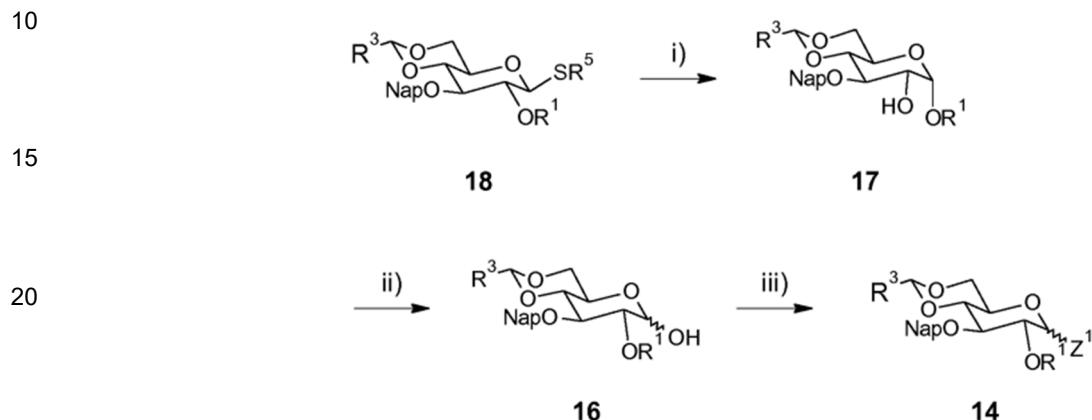
**Esquema 3.** Síntesis de bloque de construcción de monosacáridos **18**. Condiciones de reacción y reactivos: i) NapBr, NaH, DMF; ii) Amberlite® IR120 (H<sup>+</sup>), H<sub>2</sub>O, 80 °C; iii) Ac<sub>2</sub>O, piridina; iv) R<sup>5</sup>-SH, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; v) NaOMe, MeOH; vi) R<sup>3</sup>-CH(OMe)<sub>2</sub>, CSA; vii) R<sup>1</sup>-Cl, piridina.

**[0045]** A partir de la diacetona de glucosa **21**, el grupo 3-OH está bloqueado por bromuro de 2-naftilmilo en presencia de hidruro de sodio. La eliminación subsiguiente de los grupos acetónido del derivado de glucosa **22** 65 conduce a glucosa **23** protegida por 3-Nap que luego se acetila completamente. La glucosa peracetilada **24** se

convierte luego en tioglucósido **25**. La desacetilación se logra en presencia de una base y mediante acetalización con un aldehído o preferiblemente el correspondiente acetal dialquílico y un ácido fuerte, los grupos 4-OH y 6-OH se bloquean selectivamente. Finalmente, el grupo 2-OH restante de **26** está protegido como un éster.

## 5 Preparación de monosacárido de fórmula 14

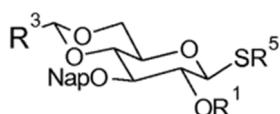
**[0046]** La síntesis del monosacárido de fórmula 14 a partir del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula 18 de acuerdo con la presente invención se describe en el Esquema 4 a continuación.



**Esquema 4.** Síntesis de monosacárido **14** del bloque de construcción de monosacáridos **18**. Condiciones de reacción y reactivos: introducción de i) NIS, TfOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; iii) Z<sup>1</sup>.

**[0047]** El método de la invención comprende los siguientes pasos:

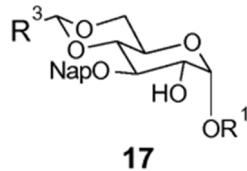
a3) Proporcionar un monosacárido de fórmula 18



en donde

R<sup>1</sup> es un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos, R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo, R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

b3) Convertir el monosacárido de fórmula **18** en un monosacárido de fórmula **17**

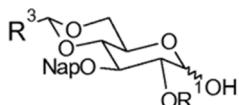


en donde

$R^1$  es un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  $R^3$  es un grupo arilo o alquilo; y

c3) Tratamiento del monosacárido de fórmula **17** con una base para obtener un monosacárido de fórmula **16**

5

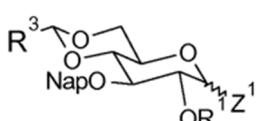
**16**

en donde

10       $R^1$  es un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
 $R^3$  es un grupo arilo o alquilo;

y  
15      d3) convertir el monosacárido de fórmula **16** en el monosacárido de fórmula **14**

20

**14**

en donde

25       $R^1$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $R^3$  es un grupo arilo o alquilo.  
y  $Z^1$  se selecciona de  $-O-C(=NH)-CCl_3$ ,  $-O-C(=NPh)-CF_3$ ,  $-OAc$  y  $-SR^5$ , con  $R^5$  seleccionado de -  
Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol.

30

**[0048]** Se prefiere que el método comprenda los siguientes pasos:

35      a3) Proporcionar un monosacárido de fórmula **18** en donde  
 $R^1$  se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv,  $R^3$  se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, y  $R^5$  se  
selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;  
b3) Convertir el monosacárido de fórmula **18** en un monosacárido de fórmula **17**; y c3) Tratamiento del  
monosacárido de fórmula **17** con una base para obtener un monosacárido de fórmula **16**; y d3) convertir el  
monosacárido de fórmula **16** en el monosacárido de fórmula **14**, en donde  $Z^1$  se selecciona entre  $-O-C(=NH)-CCl_3$ ,  $-O-C(=NPh)-CF_3$ ,  $-OAc$  y  $-SR^5$ .

40      **[0049]** Más preferiblemente, el método de acuerdo con la invención comprende los siguientes pasos: a3)  
Proporcionar un monosacárido de fórmula **18** en donde  $R^1$  representa -Bz,  $R^3$  se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -  
PMP y  $R^5$  se seleccionan entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;  
b3) Convertir el monosacárido de fórmula **18** en un monosacárido de fórmula **17**; y c3) tratamiento del monosacárido  
de fórmula **17** con una base para obtener un monosacárido de fórmula **16**; y; d3) convertir el monosacárido de  
fórmula **14** en el monosacárido de fórmula **14**, en donde  $Z^1$  se selecciona entre  $-O-C(=NH)-CCl_3$ ,  $-O-C(=NPh)-CF_3$ ,  $-OAc$  y  $-SR^5$ .

50      **[0050]** Más preferiblemente, el método de acuerdo con la invención comprende los siguientes pasos: a3)  
Proporcionar un monosacárido de fórmula **18** en donde  $R^1$  se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv,  $R^3$  representa, -  
Ph,  $R^5$  se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;  
b3) Convertir el monosacárido de fórmula **18** en un monosacárido de fórmula **17**; y c3) tratamiento del monosacárido  
de fórmula **17** con una base para obtener un monosacárido de fórmula **16**; y d3) convertir el monosacárido de  
fórmula **16** en el monosacárido de fórmula **14**, en donde  $Z^1$  se selecciona entre  $-O-C(=NH)-CCl_3$ ,  $-O-C(=NPh)-CF_3$ ,  $-OAc$  o  $-SR^5$ .

55      **[0051]** Incluso más preferiblemente, el método de acuerdo con la invención comprende los siguientes pasos: a3)  
Proporcionar un monosacárido de fórmula **18** en la que  $R^1$  se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv,  $R^3$  se selecciona  
de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP,  $R^5$  representa -Et;  
b3) Convertir el monosacárido de fórmula **18** en monosacárido de fórmula **17**; y c3) tratamiento del monosacárido de  
fórmula **17** con una base para obtener un monosacárido de fórmula **16**; y d3) convertir el monosacárido de fórmula  
**16** en el monosacárido de fórmula **14**, en donde  $Z^1$  se selecciona de  $-O-C(=NH)-CCl_3$ ,  $-O-C(=NPh)-CF_3$ ,  $-OAc$  y  $-SR^5$ ,  
en donde  $R^5$  se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol.

65

[0052] Incluso más preferiblemente, el método de acuerdo con la invención comprende los siguientes pasos: a3) Proporcionar un monosacárido de fórmula 18 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu and -PMP, R<sup>5</sup> is selected from -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph, and -Tol;

5 b3) Convertir el monosacárido de fórmula 18 en un monosacárido de fórmula 17; y c3) tratamiento del monosacárido de fórmula 17 con una base para obtener un monosacárido de fórmula 16; y d3) convertir el monosacárido de fórmula 16 en el monosacárido de fórmula 14, en donde Z<sup>1</sup> representa -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>.

[0053] Incluso más preferiblemente, el método de acuerdo con la invención comprende los siguientes pasos: a3) Proporcionar un monosacárido de fórmula 18 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, y -Ac, R<sup>3</sup> representa -Ph, R<sup>5</sup> representa -Et;

10 b3) Convertir el monosacárido de fórmula 18 en un monosacárido de fórmula 17; y c3) tratamiento del monosacárido de fórmula 17 con una base para obtener un monosacárido de fórmula 16; y d3) convertir el monosacárido de fórmula 16 en el monosacárido de fórmula 14, en donde Z<sup>1</sup> representa -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>.

15 [0054] Se prefiere que la conversión de monosacárido de fórmula 18 a monosacárido de fórmula 17 se realice en presencia de NIS y cantidades catalíticas de un ácido fuerte en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -20°C C y 10°C. Aún más preferido es que la conversión de monosacárido de fórmula 18 a monosacárido de fórmula 17 se realice en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en una mezcla de agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C.

20 [0055] También se prefiere que la reacción del monosacárido de fórmula 17 al monosacárido de fórmula 16 se realice en presencia de una base en un disolvente apolar aprótico. Aún más preferido es que la reacción de monosacárido de fórmula 17 a monosacárido de fórmula 16 se realice en presencia de trietiloamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

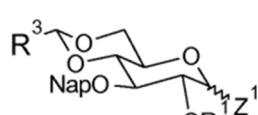
25 [0056] Se prefiere que la conversión de monosacárido de fórmula 16 a monosacárido de fórmula 14 se logre mediante un cloruro de imidoilo o acetonitrilo trihalogenado en presencia de una base en un disolvente apolar aprótico. Más preferido es que la conversión del monosacárido de fórmula 16 en monosacárido de fórmula 14 se logre mediante el cloruro de 2,2,2-trifluoro-n-fenilacetimidilo en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y/o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en cloruro de litio. De acuerdo con la presente invención, el monosacárido de fórmula 14 se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

30 [0057] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método para la preparación de monosacáridos de fórmula 14 comprenda los siguientes pasos: a3) Proporcionar un monosacárido de fórmula 18 con R<sup>1</sup> que representa benzoilo, R<sup>3</sup> es un grupo fenilo y R<sup>5</sup> que representa Etilo; b3) Convertir el monosacárido de fórmula 18 en un monosacárido de fórmula 17; y c3) tratamiento del monosacárido de fórmula 17 con trietiloamina para obtener un monosacárido de fórmula 16; y d3) convertir el monosacárido de fórmula 16 en el monosacárido de fórmula 14 con Z<sup>1</sup> representando -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>.

#### Preparación de disacárido de fórmula 2

40 [0058] La preparación de disacárido de fórmula 2 de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes pasos:

45 a2) Proporcionar un bloque de construcción monosacárido de fórmula 14



14

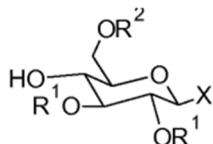
50 en donde

55 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo.

60 y Z<sup>1</sup> se selecciona de -O-C(=NH)-CCl<sub>3</sub>, -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>, -OAc y -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionado de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol,

65 y un bloque de construcción monosacárido 15

5

**15**

10

en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, y  
X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionado entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

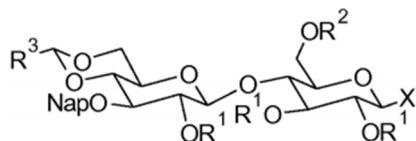
15

y

b2) Acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** en presencia de un catalizador para producir disacárido de fórmula **2**

20

25

**2**

30

en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquil,  
X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionado entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol.

**[0059]** Se prefiere que el método para la preparación del disacárido de fórmula **2** comprenda los siguientes pasos:

40

a2) Proporcionar un bloque de construcción monosacárido de fórmula **14** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP y Z<sup>1</sup> se selecciona de -O-C(=NH)-CCl<sub>3</sub>, -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>, -OAc y -SR<sup>5</sup> con R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph, y -Tol y un edificio monosacárido el bloque **15** donde R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph, y -Tol;

45

b2) acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** en presencia de un catalizador para producir disacárido de fórmula **2**.

50

**[0060]** También se prefiere que el método para la preparación de disacárido de fórmula **2** comprenda los siguientes pasos:

55

a2) Proporcionar un bloque de construcción monosacárido de fórmula **14** en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP y Z<sup>1</sup> se selecciona de -O-C(=NH)-CCl<sub>3</sub>, -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>, -OAc y -SR<sup>5</sup> con R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph, y -Tol y un bloque de construcción de monosacáridos **15** en donde R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

60

b2) Acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** en presencia de un catalizador para producir disacárido de fórmula **2**.

65

**[0061]** Incluso es más preferido que el método para la preparación de disacárido de fórmula **2** comprenda los siguientes pasos:

a2) Proporcionar un bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>3</sup> representa -Ph y Z<sup>1</sup> se selecciona de -O-C(=NH)-CCl<sub>3</sub>, -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>, -OAc y -SR<sup>5</sup> con R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph, y -Tol y un bloque de construcción de monosacáridos

**15** en donde R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

b2) Acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** en presencia de un catalizador para producir disacárido de fórmula **2**.

5

**[0062]** Incluso es más preferido que el método para la preparación de disacárido de fórmula **2** comprenda los siguientes pasos:

10 a2) Proporcionar un bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP y Z<sup>1</sup> se selecciona de -O-C(=NH)-CCl<sub>3</sub>, -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>, -OAc y -SR<sup>5</sup> con R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph, y -Tol y un bloque de construcción de monosacáridos **15** en donde R<sup>2</sup> representa -Bn, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

15 b2) Acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** en presencia de un catalizador para producir disacárido de fórmula **2**.

20 **[0063]** Incluso es más preferido que el método para la preparación de disacárido de fórmula **2** comprenda los siguientes pasos:

25 a2) Proporcionar un bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP y Z<sup>1</sup> se selecciona de -O-C(=NH)-CCl<sub>3</sub>, -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>, -OAc y -SR<sup>5</sup> con R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph, y -Tol y un edificio monosacárido el bloque **15** en el que R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, X representa -OAc o -SEt;

30 b2) Acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** en presencia de un catalizador para producir disacárido de fórmula **2**.

**[0064]** Incluso es más preferido que el método para la preparación de disacárido de fórmula **2** comprenda los siguientes pasos:

35 a2) Proporcionar un bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP y Z<sup>1</sup> representa -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub> y un bloque de construcción de monosacáridos **15** en donde R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

40 b2) Acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** en presencia de un catalizador para producir disacárido de fórmula **2**

45 **[0065]** Incluso es más preferido que el método para la preparación de disacárido de fórmula **2** comprenda los siguientes pasos:

a2) Proporcionar un bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, y -Ac, R<sup>3</sup> representa -Ph, y Z<sup>1</sup> representa -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub> y un bloque de construcción de monosacáridos **15** en donde R<sup>2</sup> representa -Bn y X es -OAc o -SEt; b2) Acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** en presencia de un catalizador para producir disacárido de fórmula **2**.

55 **[0066]** Preferiblemente, el acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** se realiza en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis en un disolvente apolar aprótico a temperaturas entre -78°C y -20°C. Más preferiblemente, el acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** se realiza en presencia de cantidades catalíticas de TMSOTf o TfOH en un disolvente apolar aprótico a temperaturas entre -78°C y -20°C. Más preferiblemente, el acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** se realiza en presencia de cantidades catalíticas de TMSOTf o TfOH en cloruro de metileno o tolueno a temperaturas entre -78°C y -20°C . Más preferiblemente, el acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** se realiza en presencia de cantidades catalíticas de TMSOTf o TfOH en un solvente apolar aprótico a temperaturas entre -78°C y -20°C. Incluso más preferiblemente, el acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** se realiza en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis en un solvente apolar aprótico a temperaturas entre -60°C y -20°C. Incluso más preferiblemente, el acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14** con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **15** se

realiza en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis en un solvente apolar aprótico a temperaturas entre -60°C y 0°C . Aún más preferiblemente, el acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula 14 con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula 15 se realiza en presencia de cantidades catalíticas de TMSOTf o TfOH en cloruro de metileno o tolueno a -40°C. De acuerdo con la presente invención, el disacárido de fórmula 2 se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización.

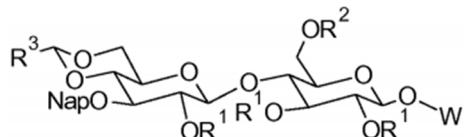
**[0067]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método para la preparación de disacárido de fórmula 2 comprenda los siguientes pasos:

a2) Proporcionar un bloque de construcción de monosacáridos de fórmula 14 en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>3</sup> es un grupo fenil y Z<sup>1</sup> es -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>; y un bloque de construcción de monosacáridos 15 con R<sup>2</sup> es -Bn y X representa -Oac o -Set b2) Acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula 14 con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula 15 en presencia de cantidades catalíticas de TMSOTf o TfOH para producir disacárido de fórmula 2.

### 15 Preparación de disacárido de fórmula 3-A

**[0068]** La preparación de un disacárido de fórmula 3-A de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes pasos:

20 a6) Reaccionar el disacárido de fórmula 2 con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula 9



30 en donde

35 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquil, W representa -L-P o -Bn,

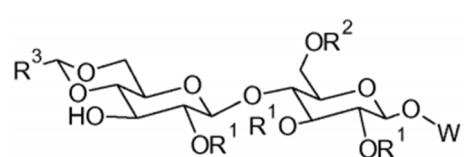
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,

R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Allilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,

L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

40 b6) Convertir el disacárido de fórmula 9 en el disacárido de fórmula 3-A por tratamiento con un agente oxidante;



50 en donde

55 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

W representa -L-P o -Bn

P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,

R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Allilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,

L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

65

**[0069]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un disacárido de fórmula **3-A** comprende los siguientes pasos: A6) Reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula **9** en donde se selecciona R<sup>1</sup> de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente unos de otros -Bn, -Cbz, -Alil o R' y R" forman ftalilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; b6) Conversión del disacárido de fórmula **9** al disacárido de fórmula **3-A** por tratamiento con un agente oxidante

**[0070]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un disacárido de fórmula **3-A** comprende los siguientes pasos a6) Reaccionar el disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula **9** en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Allilo o R' y R" forman ftalilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; b6) Conversión del disacárido de fórmula **9** al disacárido de fórmula **3-A** por tratamiento con un agente oxidante .

**[0071]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un disacárido de fórmula **3-A** comprende los siguientes pasos: A6) Reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula **9** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftalilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; b6) Convertir el disacárido de fórmula **9** en el disacárido de fórmula **3-A** por tratamiento con un agente oxidante.

**[0072]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un disacárido de fórmula **3-A** comprende los siguientes pasos: a6) Reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula **9** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> representa -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftalilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; b6) Convertir el disacárido de fórmula **9** en el disacárido de fórmula **3-A** por tratamiento con un agente oxidante.

**[0073]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un disacárido de fórmula **3-A** comprende los siguientes pasos: A6) Reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula **9** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; y b6) Convertir el disacárido de fórmula **9** en el disacárido de fórmula **3-A** por tratamiento con un agente oxidante.

**[0074]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un disacárido de fórmula **3-A** comprende los siguientes pasos: A6) Reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula **9** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftalilo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5; b6) Convertir el disacárido de fórmula **9** en el disacárido de fórmula **3-A** mediante tratamiento con un agente oxidante.

**[0075]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un disacárido de fórmula **3-A** comprende los siguientes pasos: a6) Reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula **9** en donde R<sup>1</sup> es seleccionado de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> representa -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o -N3, L representa - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5; b6) Convertir el disacárido de fórmula **9** en el disacárido de fórmula **3-A** por tratamiento con un agente oxidante.

**[0076]** Se prefiere que la reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W al disacárido de fórmula **9** se realice en presencia de NIS y cantidades catalíticas de un ácido fuerte en un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -30°C y 10°C. Es más preferido que la reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W al disacárido de fórmula **9** se realice en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en un solvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -30°C y 10°C. Es más preferible que la reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W al disacárido de fórmula **9** se realice en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de metíleno a bajas temperaturas entre -30°C y 10°C. Es incluso más preferido que la reacción del disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W al disacárido de fórmula **9** se realice en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de metíleno a bajas temperaturas entre -20°C y 0°C. Se prefiere especialmente que la reacción de disacárido de fórmula **2** con un alcohol HO-W a disacárido de fórmula **9** se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido

trifluorometanosulfónico en cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -10°C y 0°C. De acuerdo con la presente invención, el disacárido de fórmula 9 se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización.

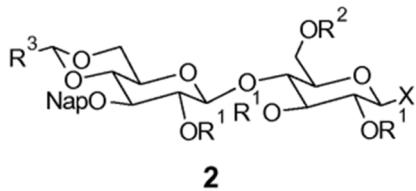
**[0077]** Preferiblemente, la conversión del disacárido de fórmula 9 en disacárido de fórmula 3-A se realiza por tratamiento con un agente oxidante en un disolvente apolar aprótico a temperaturas reducidas entre -10°C y 20°C. Más preferiblemente, la conversión del disacárido de fórmula 9 en disacárido de fórmula 3-A se realiza por tratamiento con DDQ en un disolvente apolar aprótico a temperaturas reducidas entre -10°C y 20°C. Más preferiblemente, la conversión del disacárido de fórmula 9 en disacárido de fórmula 3-A se realiza por tratamiento con DDQ en cloruro de metileno a temperaturas reducidas entre -10°C y 20°C. Incluso más preferiblemente, la conversión del disacárido de fórmula 9 en disacárido de fórmula 3-A se realiza por tratamiento con DDQ en cloruro de metileno a temperaturas reducidas entre 0°C y 10°C.

**[0078]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de un disacárido de fórmula 3-A comprenda los siguientes pasos: A6) Reacción del disacárido de fórmula 2 con un alcohol HO-W; en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico para producir un disacárido de fórmula 9 en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo fenil, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5; y b6) Convertir el disacárido de fórmula 9 en el disacárido de fórmula 3-A mediante tratamiento con DDDQ.

## 20 Acoplamiento de disacárido de fórmula 2 y sacárido de fórmula 3 a sacárido protegido de fórmula 1

**[0079]** La preparación de sacárido protegido de fórmula 1 de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención comprende los siguientes pasos:

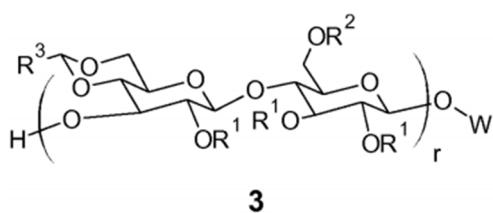
### 25 A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2



35 En donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
40 R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo, y  
X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionado entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

45 y un sacárido de fórmula 3

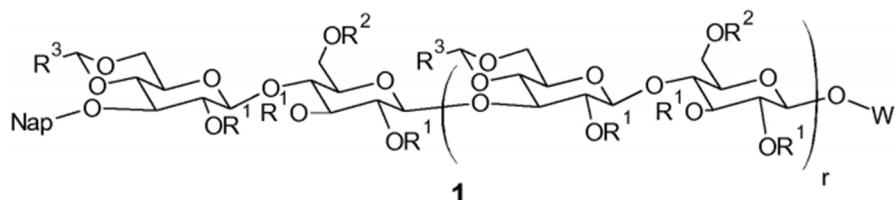


55 en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
60 R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,  
65 r es 1, 2 o 3;

B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el sacárido de fórmula 3 en presencia de un catalizador para obtener un sacárido de fórmula 1

5



10

en donde

15

Nap representa al grupo 2-naftilmetilo,

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquil,

W representa -L-P o -Bn,

20

P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,

R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o

R' y R" forman juntos ftaloilo,

L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

25

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

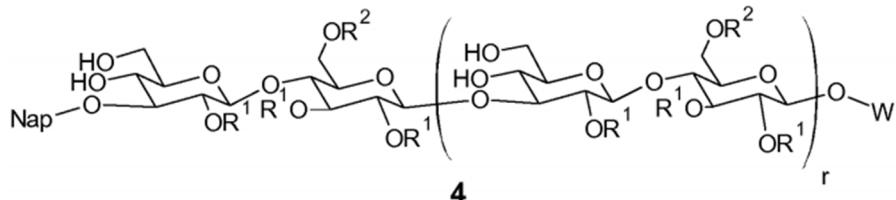
r es 1, 2 o 3.

#### Preparación de sacárido de fórmula 4 o sacárido de fórmula 11

30

**[0080]** En un segundo aspecto, el método de la invención de acuerdo con el aspecto 1 comprende además realizar la eliminación selectiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del sacárido de fórmula 1 con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un sacárido de fórmula 4,

35



40

en donde

45

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,

W representa -L-P o -Bn,

P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,

50

R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o

R' y R" forman juntos ftaloilo,

L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

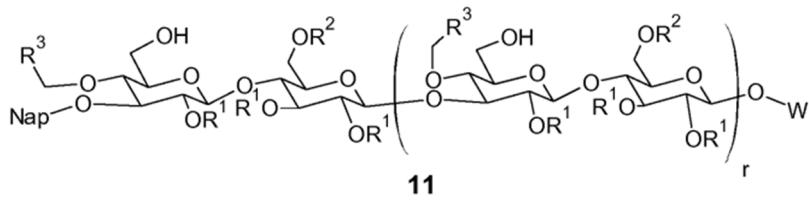
r es 1, 2 o 3;

55

o  
realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del sacárido de fórmula 1 de acuerdo con el aspecto 1 con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula 11,

60

65



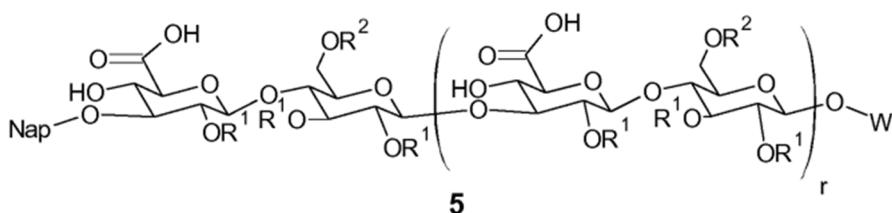
en donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 5 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 10 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R" forman juntos ftaloilo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 r es 1, 2 o 3.

## 15 Preparación de sacárido de fórmula 5 o sacárido de fórmula 12

**[0081]** En un tercer aspecto, el método de la invención según el aspecto 2 comprende además realizar la oxidación del sacárido de fórmula 4 para producir un sacárido de fórmula 5,

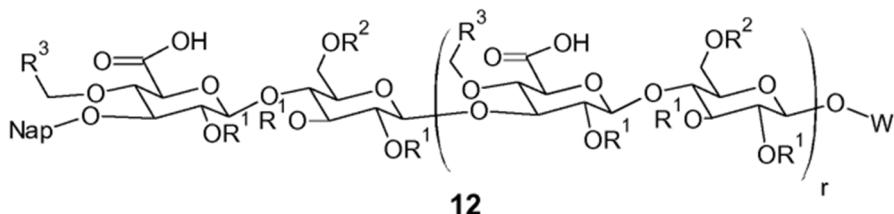
20



30 en donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 35 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R" forman juntos ftaloilo,  
 40 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 r es 1, 2 o 3;

45 o  
 realizar la oxidación del sacárido de fórmula 11 de acuerdo con el aspecto 2 para producir un sacárido de fórmula 12,



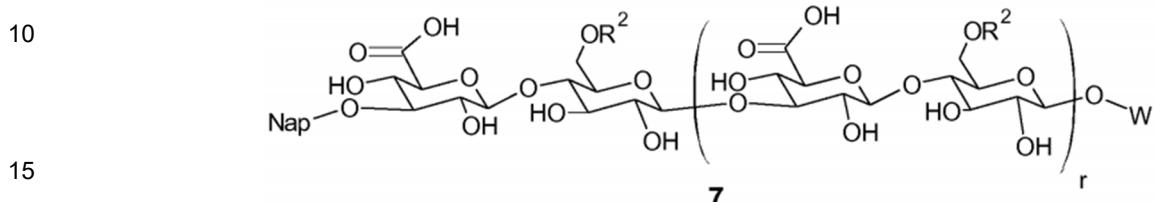
55 en donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 60 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R" forman juntos ftaloilo,  
 65 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

r es 1, 2 o 3.

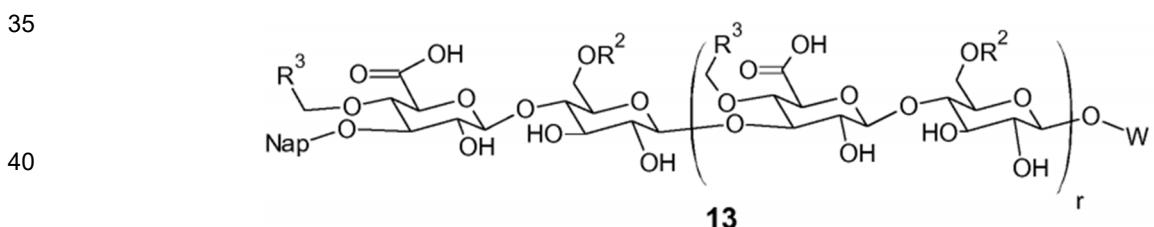
#### Preparación de sacárido de fórmula 7 o sacárido de fórmula 13

- 5 [0082] En un cuarto aspecto, el método de la invención según el aspecto 3 comprende además la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de sacárido de fórmula 5 de acuerdo con el aspecto 3 en presencia de una base para producir un sacárido de fórmula 7,



en donde

- 20 Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,
- 25 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
R' y R" forman juntos ftaloilo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
r es 1, 2 o 3;
- 30
- o  
realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del sacárido de fórmula 12 de acuerdo con el aspecto 3 en presencia de una base para producir un sacárido de fórmula 13,

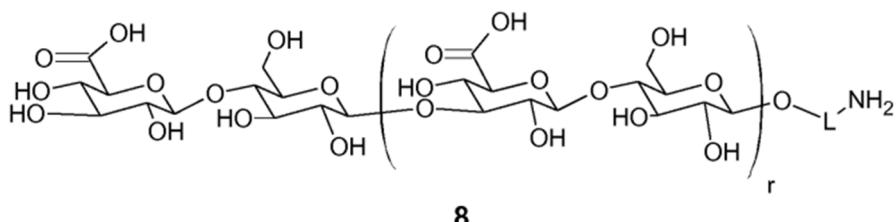


en donde

- 45 Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,
- 50 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
R' y R" forman juntos ftaloilo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
r es 1, 2 o 3.

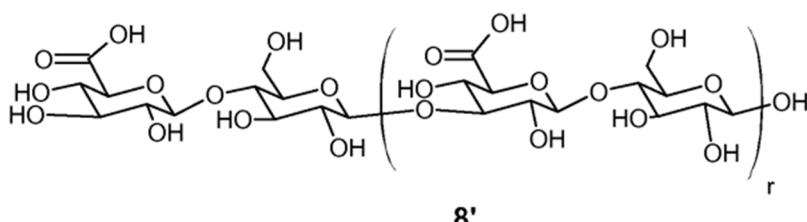
#### Preparación de sacárido de fórmula 8 o sacárido de fórmula 8'

- 60 [0083] En un quinto aspecto, el método de la invención según el aspecto 4 comprende además hidrogenar el sacárido de fórmula 7 o fórmula 13 en presencia de un catalizador para producir un sacárido de fórmula 8 o un sacárido de fórmula 8',



10

15



20 donde L representa  $-(CH_2)_n-$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$ ,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 r es 1, 2 o 3.

25 [0084] El método de la invención de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos 1 a 5 comprende además convertir el sacárido de fórmula 1 en el sacárido de fórmula 3 por tratamiento con un agente oxidante.

**Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 y disacárido de fórmula 3-A al tetrasacárido protegido de fórmula 1-A**

30 [0085] La preparación de tetrasacárido protegido de fórmula 1-A de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes pasos:

- A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2

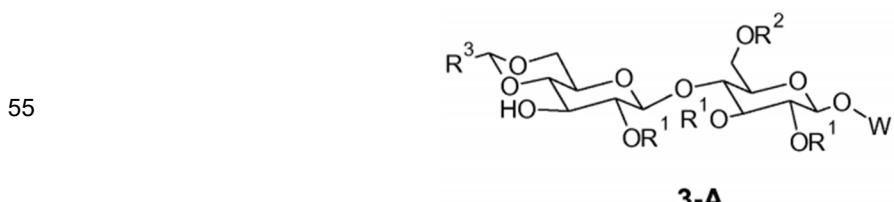


40

en donde

45  $R^1$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $R^2$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $R^3$  es un grupo arilo o alquilo, y  
 X representa  $-OAc$  o  $-SR^5$ , con  $R^5$  seleccionado entre  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-Pr$ ,  $-Bu$ ,  $-Ph$  y  $-Tol$ ;

50 y un disacárido de fórmula 3-A



60

en donde

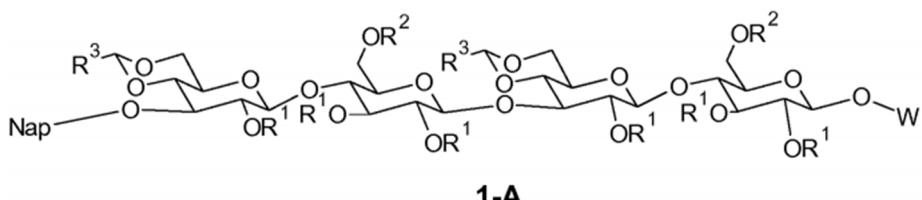
65  $R^1$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $R^2$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $R^3$  es un grupo arilo o alquilo,  
 W representa  $-L-P$  o  $-Bn$ ,

P es  $-NR'R''$  o  $-N_3$ ,  
 R' y R'' representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
 L representa  $-(CH_2)_n$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$ ,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

5

B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A

10



en donde

20

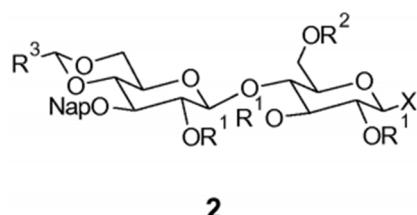
R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 P es  $-NR'R''$  o  $-N_3$ ,  
 R' y R'' representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
 L representa  $-(CH_2)_n$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$ ,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

25

30 [0086] En otro aspecto de la presente invención, la preparación de tetrasacárido protegido de fórmula 1\* comprende los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2

35



en donde

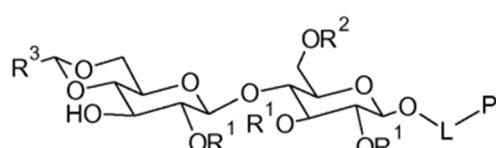
45

R<sup>1</sup> representa un grupo protector estable a la oxidación y al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector estable a la oxidación y al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo, y  
 X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionado entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

50

y un disacárido de fórmula 3\*

55



60

en donde

65

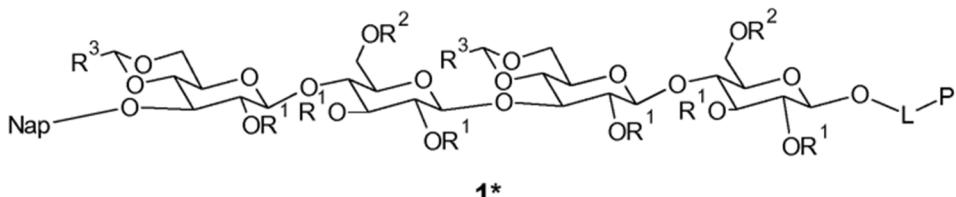
R<sup>1</sup> representa un grupo protector estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R'' representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

5

B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3\* en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1\*

10



15

en donde

20

R<sup>1</sup> representa un grupo protector estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,

25

R' y R'' representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

30

**[0087]** Es preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

35

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un disacárido de fórmula 3-A con W representando -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

40

**[0088]** Es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

45

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un disacárido de fórmula 3-A con W representando -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

50

**[0089]** Es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

55

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu o -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un disacárido de fórmula 3-A con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

60

**[0090]** Es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

65

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> representa -Ph, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un disacárido de fórmula 3-A con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

70

**[0091]** Incluso es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos: A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac o -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SEt y un disacárido de fórmula 3-A con W representando -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en la presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

[0092] Incluso es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

5 A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un disacárido de fórmula 3-A con W representando -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

[0093] Incluso es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

15 A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un disacárido de fórmula 3-A con W representando -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero de 2, 3, 4, y 5; B) Acoplamiento del sacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en la presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

20 [0094] Es incluso más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> representa -Ph, X representa -OAc o -SEt y un disacárido de fórmula 3-A en donde W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

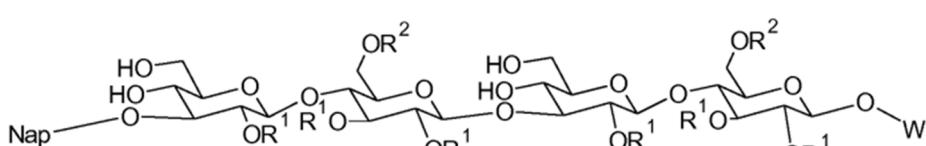
30 [0095] Preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de un ácido fuerte en un solvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -20°C y 10°C. Más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -20°C y 10°C. Más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de etileno a bajas temperaturas entre -20°C y 5°C. Aún más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -10°C y 0°C. De acuerdo con la presente invención, el tetrasacárido protegido de fórmula 1-A se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

40 [0096] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido protegido de fórmula 1-A comprenda los siguientes pasos: A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 con R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo fenil, X representa -OAc o -SEt y un disacárido de fórmula 3-A con W que representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado desde 2, 3, 4 y 5; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el disacárido de fórmula 3-A en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico para obtener un tetrasacárido de fórmula 1-A.

#### Preparación de tetrasacárido de fórmula 4-A

50 [0097] La preparación del tetrasacárido de fórmula 4-A de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un tetrasacárido de fórmula 4-A,



60 en donde

65 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos, R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,

W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

5 [0098] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 4-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para se obtiene un tetrasacárido de fórmula 4-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

10 [0099] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 4-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un tetrasacárido de fórmula 4-A, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

15 [0100] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacáridos de fórmula 4-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un tetrasacárido de fórmula 4-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

20 [0101] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacáridos de fórmula 4-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un tetrasacárido de fórmula 4-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

25 [0102] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación del tetrasacárido de fórmula 4-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un tetrasacárido de fórmula 4-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

30 [0103] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 4-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un tetrasacárido de fórmula 4-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

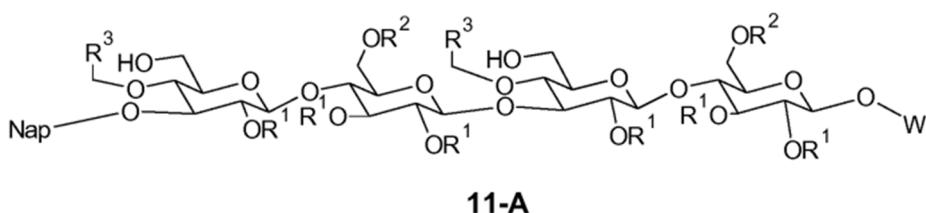
35 [0104] Se prefiere que la eliminación selectiva de los grupos acetal del tetrasacárido de fórmula 1-A se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido y un nucleófilo, como un tiol, agua o un alcohol. Es incluso más preferido que la eliminación selectiva de grupos acetal de tetrasacárido de fórmula 1-A se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido sulfónico y un tiol. Es incluso más preferido que la eliminación selectiva de grupos acetal de tetrasacárido de fórmula 1-A se realice en presencia de cantidades catalíticas de PTSA y un tiol. Se prefiere especialmente que la eliminación selectiva de grupos acetal de tetrasacárido de fórmula 1-A se realice en presencia de cantidades catalíticas de PTSA y etanotiol. De acuerdo con la presente invención, el tetrasacárido de fórmula 4-A se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

40 [0105] De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 4-A comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con etanotiol en presencia de una cantidad catalizadora de PTSA para producir un tetrasacárido de fórmula 4-A, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

45 65 **Preparación de tetrasacárido de fórmula 11-A**

[0106] En una realización alternativa de la presente invención, el tetrasacárido de fórmula 11-A se prepara mediante la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un Lewis ácido para producir un sacárido de fórmula 11-A,

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



en donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R" forman juntos ftaloilo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0107] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacáridos de fórmula 11-A comprende el siguiente paso: Realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula 11-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0108] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacáridos de fórmula 11-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce un sacárido de fórmula 11-A, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0109] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacáridos de fórmula 11-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce un sacárido de fórmula 11-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0110] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacáridos de fórmula 11-A comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce un sacárido de fórmula 11-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0111] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 11-A comprende el siguiente paso: Realización de la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula 1-A con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula 11-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloilo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

65

**[0112]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación del tetrasacárido de fórmula **11-A** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula **1-A** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula **11-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es -Ph, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

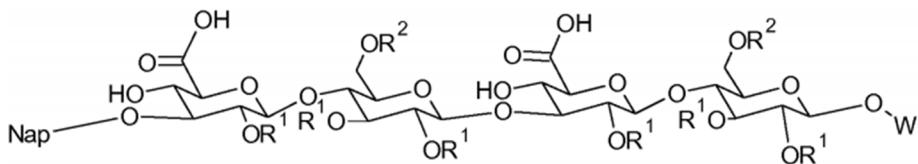
**[0113]** Se prefiere que la eliminación reductora de los grupos acetal del tetrasacárido de fórmula **1-A** se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis y un borano, como BH<sub>3</sub>, BH<sub>3</sub>•NMe<sub>2</sub>, BH<sub>3</sub>•THF. Es aún más preferido que la eliminación reductiva de los grupos acetal del tetrasacárido de fórmula **1-A** se realiza en presencia de cantidades catalíticas de trifluorometanosulfonato de plata y BH<sub>3</sub>. De acuerdo con la presente invención, el tetrasacárido de fórmula **11-A** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0114]** De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **11-A** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del tetrasacárido de fórmula **1-A** con BH<sub>3</sub> en presencia de una cantidad catalítica de trifluorometanosulfonato de plata para producir un sacárido de fórmula **11-A**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

## 20 Preparación de diácido tetrasacárido de fórmula **5-A**

**[0115]** La preparación del diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Realización de la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A**,



en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o  
R' y R" forman juntos ftaloílo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0116]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0117]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A**, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0118]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** comprende el siguiente paso: Realización de la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0119]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** comprende la siguiente etapa: realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0120]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** comprende el siguiente paso: Realización de la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman ftaloílo juntos, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0121]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** comprende el siguiente paso: Realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

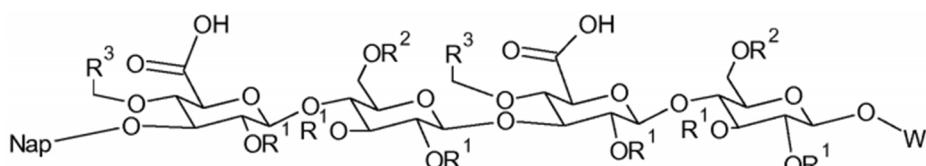
**[0122]** Se prefiere que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** se realice en presencia de al menos un agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de un primer agente oxidante y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metiloeno a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Se prefiere especialmente que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metiloeno a 0°C. Según la presente invención, el diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0123]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **5-A** comprenda el siguiente paso: Realización de la oxidación del tetrasacárido de fórmula **4-A** con una cantidad catalítica de TEMPO y BAIB para producir un tetrasacárido diácido de fórmula **5-A**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A**

**[0124]** La preparación del diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Realización de la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A**,



en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,

W representa -L-P o -Bn,

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,

R' y R'' representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o

R' y R'' forman juntos ftaloílo,

L representa  $-(CH_2)_n-$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$ ,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0125]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** comprende el siguiente paso: Realización de la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n-$  y n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0126]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** comprende la siguiente etapa: realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A**, en la que R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0127]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** comprende la siguiente etapa: Realización de la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independiente L uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0128]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** comprende la siguiente etapa: realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0129]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac, y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0130]** Aún más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** para producir un diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

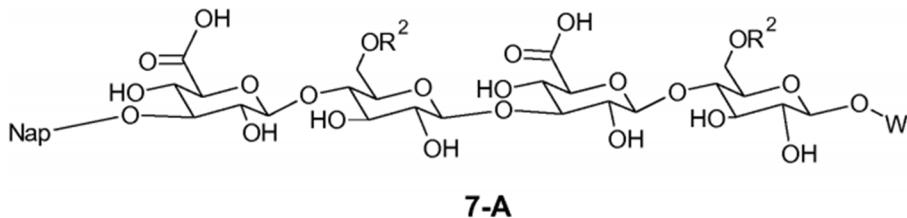
**[0131]** Se prefiere que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** se realice en presencia de al menos un agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de un primer agente oxidante y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Se prefiere especialmente que la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metileno a 0°C. De acuerdo con la presente invención, el diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0132]** De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de diácido de tetrasacárido de fórmula **12-A** comprenda el siguiente paso: realizar la oxidación del tetrasacárido de fórmula **11-A** con una cantidad catalítica de TEMPO y BAIB para producir un tetrasacárido diácido de fórmula **12-A**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de tetrasacárido de fórmula 7-A

[0133] La preparación del tetrasacárido de fórmula 7-A de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula 7-A.

5

10  
15  
donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0134] Se prefiere que el método de la invención para la preparación del tetrasacárido de fórmula 7-A comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A en presencia de una base para obtener el tetrasacárido de fórmula 7-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0135] Se prefiere más que el método de la invención para la preparación del tetrasacárido de fórmula 7-A comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A en presencia de una base para obtener el tetrasacárido de fórmula 7-A, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0136] Se prefiere más que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 7-A comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula 7-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0137] Es aún más preferido que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 7-A comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula 7-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0138] Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 7-A comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula 7-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

[0139] Es incluso más preferido que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 7-A comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula 7-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

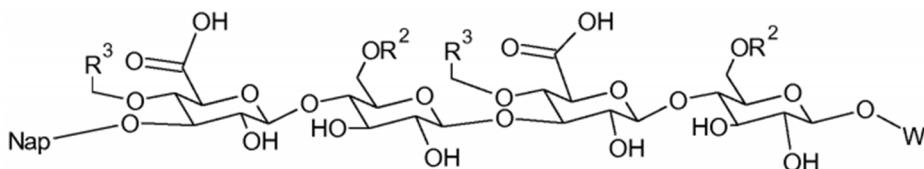
[0140] Preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A para producir el tetrasacárido de fórmula 7-A se realiza en presencia de una base en un disolvente protílico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 5-A

para producir el tetrasacárido de fórmula **7-A** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un disolvente prótico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula **5-A** para producir el tetrasacárido de fórmula **7-A** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un alcohol a temperaturas elevadas entre 30°C y 50°C. Aún más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula **5-A** para producir el tetrasacárido de fórmula **7-A** se realiza en presencia de metóxido de sodio en metanol a 40°C. Según la presente invención el tetrasacárido de fórmula **7-A** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0141]** De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **7-A** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula **5-A** en presencia de metóxido de sodio en metanol para producir tetrasacárido de fórmula **7-A**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -L- P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

### 15 Preparación de tetrasacárido de fórmula **13-A**

**[0142]** La preparación del tetrasacárido de fórmula **13-A** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula **12-A** en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula **13-A**.



30 en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,  
35 W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0143]** Se prefiere que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **13-A** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula **12-A** en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula **13-A**, donde R<sup>1</sup> se selecciona entre -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftalílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0144]** Se prefiere más que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **13-A** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula **12-A** en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula **13-A**, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' Y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftalílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0145]** Es más preferido que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **13-A** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula **12-A** en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula **13-A**, donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftalílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0146]** Es incluso más preferido que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **13-A** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula **12-A** en presencia de una base para producir el tetrasacárido de fórmula **13-A**, donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0147] Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 13-A comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 12-A en presencia de una base para obtener el tetrasacárido de fórmula 13-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman ftalofilo juntos, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

[0148] Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 13-A comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 12-A en presencia de una base para obtener el tetrasacárido de fórmula 13-A, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

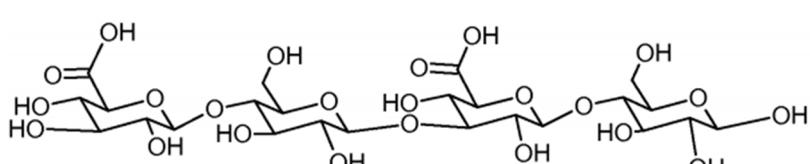
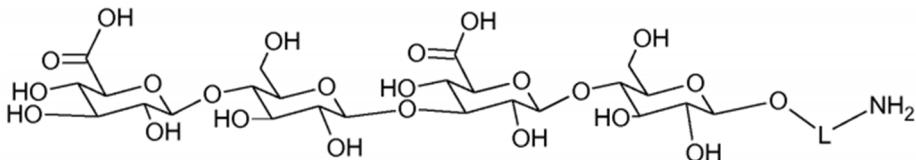
[0149] Preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 12-A para producir el tetrasacárido de fórmula 13-A se realiza en presencia de una base en un disolvente prótico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 12-A para producir el tetrasacárido de fórmula 13-A se realiza en presencia de metóxido de sodio en un disolvente prótico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 12-A para producir el tetrasacárido de fórmula 13-A se realiza en presencia de metóxido de sodio en un alcohol a temperaturas elevadas entre 30°C y 50°C. Incluso más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 12-A para producir el tetrasacárido de fórmula 13-A se realiza en presencia de metóxido de sodio en metanol a 40°C. De acuerdo con la presente invención, el tetrasacárido de fórmula 13-A se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

[0150] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 13-A comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del tetrasacárido de fórmula 12-A en presencia de metóxido de sodio en metanol para producir tetrasacárido de fórmula 13-A, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de tetrasacárido de fórmula 8-A

[0151] La preparación del tetrasacárido de fórmula 8-A de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Hidrogenando el tetrasacárido de fórmula 7-A en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula 8-A o un tetrasacárido de fórmula 8'-A,



donde L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- y  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

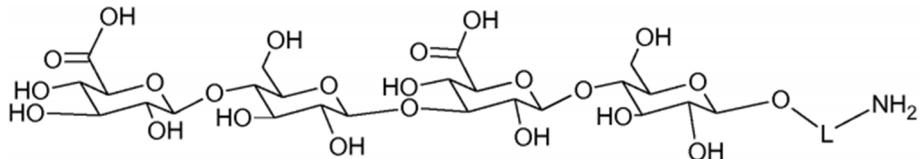
[0152] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula 8-A comprende el siguiente paso: Hidrogenar el tetrasacárido de fórmula 7-A en presencia de un catalizador para producir un tetrasacárido de fórmula 8-A, en donde L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacáridos de fórmula 8-A comprende siguiente paso: realizar una reacción de hidrogenación del tetrasacárido

de fórmula **7-A** en presencia de un catalizador para producir el tetrasacárido de fórmula **8-A**, donde L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, y 5.

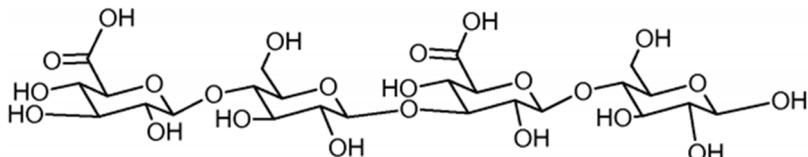
**[0153]** Se prefiere que la reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **7-A** produzca el tetrasacárido de la fórmula **8-A** se realiza en presencia de un catalizador en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es más preferido que la reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **7-A** para producir tetrasacárido de fórmula **8-A** se realice en presencia de un catalizador de paladio en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es aún más preferido que la reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **7-A** para producir el tetrasacárido de fórmula **8-A** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es incluso más preferido que la reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **7-A** para producir el tetrasacárido de fórmula **8-A** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de tBuOH y cloruro de metileno.

**[0154]** De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **8-A** comprenda el siguiente paso: Hidrogenar el tetrasacárido de fórmula **7-A** en presencia de Pd/C y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C para producir un tetrasacárido de fórmula **8-A**, en la que L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0155]** En una realización alternativa de la presente invención, la preparación del tetrasacárido de fórmula **8-A** comprende el siguiente paso:  
Hidrogenar el tetrasacárido de fórmula **13-A** en presencia de un catalizador para obtener un tetrasacárido de fórmula **8-A** o un tetrasacárido de fórmula **8'-A**,



8-A



8'-A

en donde L representa  $-(CH_2)_n-$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  y  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0156]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **8-A** comprende el siguiente paso: Hidrogenar el tetrasacárido de fórmula **13-A** en presencia de un catalizador para producir un tetrasacárido de fórmula **8-A**, en donde L representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de tetrasacáridos de fórmula **8-A** comprende siguiente paso: realizar una reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **13-A** en presencia de un catalizador para producir el tetrasacárido de fórmula **8-A**, en donde L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, y 5.

**[0157]** Se prefiere que la reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **13-A** para producir tetrasacárido de fórmula **8-A** se realice en presencia de un catalizador en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es más preferido que la reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **13-A** para obtener el tetrasacárido de fórmula **8-A** se realice en presencia de un catalizador de paladio en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es aún más preferido que la reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **13-A** para producir el tetrasacárido de fórmula **8-A** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es aún más preferido que la reacción de hidrogenación del tetrasacárido de fórmula **13-A** para producir tetrasacárido de fórmula **8-A** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de tBuOH y cloruro de metileno.

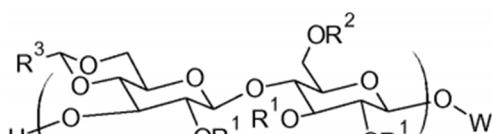
**[0158]** De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de tetrasacárido de fórmula **8-A** comprenda el siguiente paso: Hidrogenar el tetrasacárido de fórmula **13-A** en presencia de Pd/C y/o

Pd(OH)<sub>2</sub>/C para producir un tetrasacárido de fórmula **8-A**, en donde L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de tetrasacárido de fórmula **3-B**

[0159] La preparación de un tetrasacárido de fórmula **3-B** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula **1-A** en el tetrasacárido de fórmula **3-B** por tratamiento con un agente oxidante;



**3-B**

donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

W representa -L-P o -Bn

P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,

R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloilo,

L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0160] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un tetrasacárido de fórmula **3-B** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula **1-A** en el tetrasacárido de fórmula **3-B** por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente unos de otros -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloilo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0161] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un tetrasacárido de fórmula **3-B** comprende el siguiente paso b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula **1-A** en el tetrasacárido de fórmula **3-B** por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftalilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0162] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un tetrasacárido de fórmula **3-B** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula **1-A** en el tetrasacárido de fórmula **3-B** por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloilo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0163] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un tetrasacárido de fórmula **3-B** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula **1-A** en el tetrasacárido de fórmula **3-B** por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> representa -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloilo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0164] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un tetrasacárido de fórmula **3-B** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula **1-A** en el tetrasacárido de fórmula **3-B** por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0165] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un tetrasacárido de fórmula **3-B** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula **1-A** en el tetrasacárido de fórmula **3-B** por

tratamiento con agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' se forman juntos ftaloilo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

[0166] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un tetrasacárido de fórmula 3-B comprende el siguiente paso: b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula 1-A en el tetrasacárido de fórmula 3-B por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> representa -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o -N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

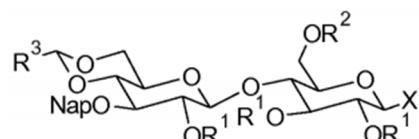
[0167] Preferiblemente, la conversión de tetrasacárido de fórmula 1-A en tetrasacárido de fórmula 3-B se realiza mediante tratamiento con un agente oxidante en un disolvente apolar aprótico a temperaturas reducidas entre -10°C y 20°C. Más preferiblemente, la conversión del tetrasacárido de fórmula 1-A en tetrasacárido de fórmula 3-B se realiza por tratamiento con DDQ en un solvente apolar aprótico a temperaturas reducidas entre -10°C y 20°C. Más preferiblemente, la conversión del tetrasacárido de fórmula 1-A en tetrasacárido de fórmula 3-B se realiza por tratamiento con DDQ en cloruro de metileno a temperaturas más bajas entre -10°C y 20°C. Incluso más preferiblemente, la conversión del tetrasacárido de fórmula 1-A en tetrasacárido de fórmula 3-B se realiza por tratamiento con DDQ en cloruro de metileno a temperaturas más bajas entre 0°C y 10°C.

[0168] De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de un tetrasacárido de fórmula 3-B comprenda el siguiente paso: b6) Convertir el tetrasacárido de fórmula 1-A al tetrasacárido de fórmula 3-B por tratamiento con DDQ, donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo fenil, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 y tetrasacárido de fórmula 3-B al hexasacárido protegido de fórmula 1-B

[0169] La preparación del hexasacárido protegido de fórmula 1-B de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2

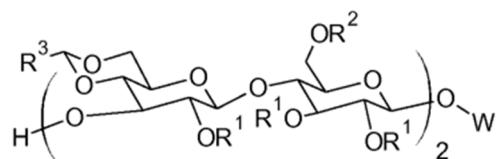


2

donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo, y  
X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionado entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

y un tetrasacárido de fórmula 3-B



3-B

en donde

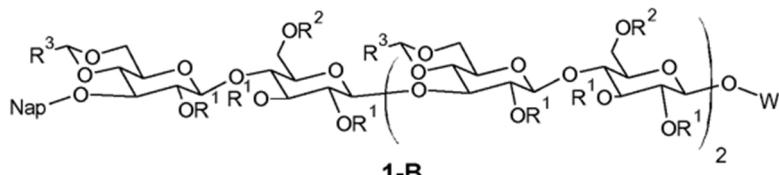
R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,  
W representa -L-P o -Bn,

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R'' representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

5

B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**

10



15

en donde

20

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,  
 W representa -L-P o -Bn,

25

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R'' representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

30

**[0170]** Se prefiere que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un tetrasacárido de fórmula **3-B** con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**. Es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

40

**[0171]** Se prefiere más que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, y R<sup>5</sup> se selecciona entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un tetrasacárido de fórmula **3-B** con W representando -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**.

50

**[0172]** Se prefiere más que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu o -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un tetrasacárido de fórmula **3-B** con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**.

55

**[0173]** Es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> representa -Ph, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un tetrasacárido de fórmula **3-B** con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**.

65

**[0174]** Es incluso más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos: A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac o -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SEt y un tetrasacárido de fórmula **3-B** con W representando -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftalilo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del tetrasacárido de fórmula **3-B** con el disacárido de fórmula **2** en el Presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**.

**[0175]** Es incluso más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -tol y un tetrasacárido de fórmula **3-B** con W representando -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**.

**[0176]** Es incluso más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un tetrasacárido de fórmula **3-B** con W representando -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftalilo juntos, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**.

**[0177]** Es incluso más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> representa -Ph, X representa -OAc o -SEt y un tetrasacárido de fórmula **3-B** en donde W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**.

**[0178]** Preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de un ácido fuerte en un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -20°C y 10°C. Más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -20°C y 10°C. Más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -20°C y 5°C.

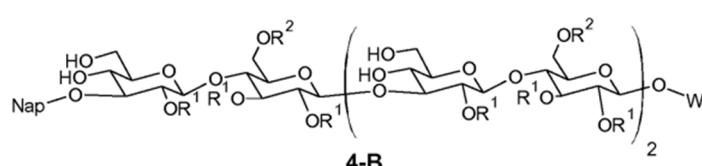
**[0179]** Incluso más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -10°C y 0°C. De acuerdo con la presente invención, el hexasacárido protegido de fórmula **1-B** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0180]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de hexasacárido protegido de fórmula **1-B** comprenda los siguientes pasos: A) Proporcionar un disacárido de fórmula **2** con R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo fenil, X representa -OAc o -SEt y un tetrasacárido de fórmula **3-B** con W representando -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado desde 2, 3, 4 y 5; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula **2** con el tetrasacárido de fórmula **3-B** en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico para obtener un hexasacárido de fórmula **1-B**.

#### Preparación de hexasacárido de fórmula **4-B**

**[0181]** La preparación del hexasacárido de fórmula **4-B** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un hexasacárido de fórmula **4-B**,



en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
 5 W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 10 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

10 [0182] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula 4-B comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula 1-B con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para se obtiene un hexasacárido de fórmula 4-B, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

20 [0183] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacáridos de fórmula 4-B comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula 1-B con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un hexasacárido de fórmula 4-B, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

30 [0184] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacáridos de fórmula 4-B comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula 1-B con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para se obtiene un hexasacárido de fórmula 4-B, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

35 [0185] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacáridos de fórmula 4-B comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula 1-B con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un hexasacárido de fórmula 4-B, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

40 [0186] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula 4-B comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula 1-B con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un hexasacárido de fórmula 4-B, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

45 [0187] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula 4-B comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula 1-B con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un hexasacárido de fórmula 4-B, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un integer selected from 2, 3, 4 and 5.

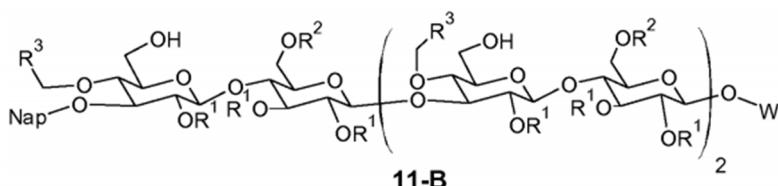
55 [0188] Se prefiere que la eliminación selectiva de grupos acetal de hexasacárido de fórmula 1-B se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido y un nucleófilo, como un tiol, agua o un alcohol. Es incluso más preferido que la eliminación selectiva de grupos acetal de hexasacárido de fórmula 1-B se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido sulfónico y un tiol. Es incluso más preferido que la eliminación selectiva de grupos acetal de hexasacárido de fórmula 1-B se realice en presencia de cantidades catalíticas de PTSA y un tiol. Es especialmente preferido que la eliminación selectiva de los grupos acetal del hexasacárido de fórmula 1-B se realice en presencia de cantidades catalíticas de PTSA y etanotiol. De acuerdo con la presente invención, el hexasacárido de fórmula 4-B se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

60 [0189] De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula 4-B comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula 1-B con etanotiol en presencia de un catalizador. cantidad de PTSA para

producir un hexasacárido de fórmula **4-B**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de hexasacárido de fórmula **11-B**

**[0190]** En una realización alternativa de la presente invención, el hexasacárido de fórmula **11-B** se prepara realizando una eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un Lewis ácido para producir un hexasacárido de fórmula **11-B**,



en donde

Nap representa al grupo 2-naftilmetilo,  
R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alil o  
R' y R" forman juntos ftaloilo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0191]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **11-B** comprende la siguiente etapa: realizar la eliminación reductora de los grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para obtener un sacárido de fórmula **11-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alil o R' y R" forman ftaloilo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0192]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **11-B** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce un sacárido de fórmula **11-B**, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0193]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **11-B** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce un sacárido de fórmula **11-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloilo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0194]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **11-B** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce un sacárido de fórmula **11-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0195]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **11-B** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce

un sacárido de fórmula **11-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alil o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0196]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacáridos de fórmula **11-B** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductora de los grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula **11-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, P es -N(Bn)Cbz o -N<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es -Ph, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

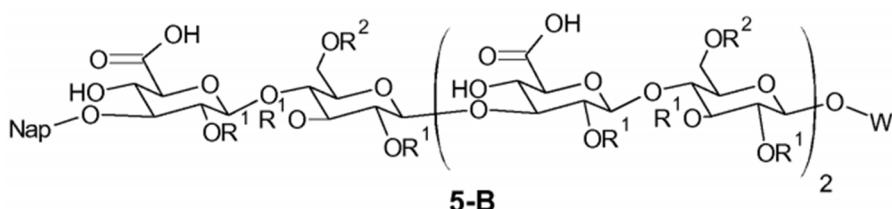
**[0197]** Se prefiere que la eliminación reductora del hexasacárido de los grupos acetal de fórmula **1-B** se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis y un borano, como BH<sub>3</sub>, BH<sub>3</sub>•NMe<sub>2</sub>, BH<sub>3</sub>•THF. Es incluso más preferido que la eliminación reductora de grupos acetal del hexasacárido de fórmula **1-B** se realice en presencia de cantidades catalíticas de trifluorometanosulfonato de plata y BH<sub>3</sub>. De acuerdo con la presente invención, el hexasacárido de fórmula **11-B** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0198]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **11-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del hexasacárido de fórmula **1-B** con BH<sub>3</sub> en presencia de una cantidad catalítica de trifluorometanosulfonato de plata para producir un sacárido de fórmula **11-B**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

## 25 Preparación de diácido hexasacárido de fórmula **5-B**

**[0199]** La preparación del diácido hexasacárido de fórmula **5-B** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **5-B**,



40 en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
W representa -LP o -Bn,  
45 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alil o  
R' y R" forman ftaloílo juntos,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

50 **[0200]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido hexasacárido de fórmula **5-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** para producir un diácido hexasacárido de fórmula **5-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac, y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

60 **[0201]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de hexasacárido de fórmula **5-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **5-B**, donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

65 **[0202]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de hexasacárido de fórmula **5-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** para producir un diácido de

hexasacárido de fórmula **5-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

5 [0203] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de hexasacárido de fórmula **5-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **5-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

10 [0204] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido hexasacárido de fórmula **5-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** para producir un diácido hexasacárido de fórmula **5-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac, y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

20 [0205] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación del diácido hexasacárido de fórmula **5-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** para producir un diácido hexasacárido de fórmula **5-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

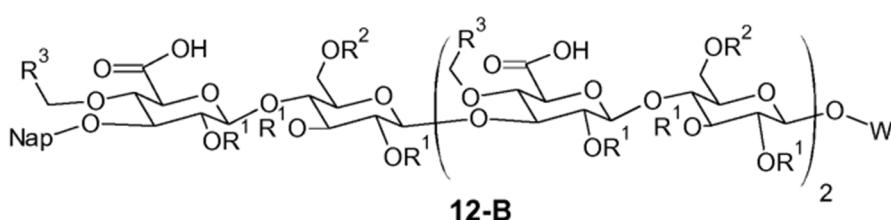
25 [0206] Se prefiere que la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** se realice en presencia de al menos un agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de un primer agente oxidante y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Se prefiere especialmente que la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metileno a 0°C. De acuerdo con la presente invención, el diácido hexasacárido de fórmula **5-B** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

40 [0207] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de diácido hexasacárido de fórmula **5-B** comprenda el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **4-B** con una cantidad catalítica de TEMPO y BAIB para producir un hexasacárido diácido de fórmula **5-B**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### 45 Preparación de diácido hexasacárido de fórmula **12-B**

[0208] La preparación de diácido hexasacárido de fórmula **12-B** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **12-B**,



60 en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos,

L representa  $-(\text{CH}_2)_n-$  o  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{-O-C}_2\text{H}_4-$ ,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0209]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de hexasacárido de fórmula **12-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **12-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente unos de otros -Bn, -Cbz, -Alil o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{-O-C}_2\text{H}_4-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-$  y n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0210]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de hexasacárido de fórmula **12-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **12-B**, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente cada uno otros -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{-O-C}_2\text{H}_4-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0211]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación del diácido hexasacárido de fórmula **12-B** comprende el siguiente paso: Realización de la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** para producir un diácido hexasacárido de fórmula **12-B**, donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac, y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientes Tly de cada uno -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{-O-C}_2\text{H}_4-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0212]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de hexasacárido de fórmula **12-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **12-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{-O-C}_2\text{H}_4-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0213]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para el diácido de hexasacárido de fórmula **12-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **12-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alil o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa  $-(\text{CH}_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0214]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de hexasacárido de fórmula **12-B** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** para producir un diácido de hexasacárido de fórmula **12-B**, en la que R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa  $-(\text{CH}_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0215]** Se prefiere que la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** se realice en presencia de al menos un agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de un primer agente oxidante y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metíleno a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Se prefiere especialmente que la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metíleno a 0°C. Según la presente invención, el diácido hexasacárido de fórmula **12-B** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

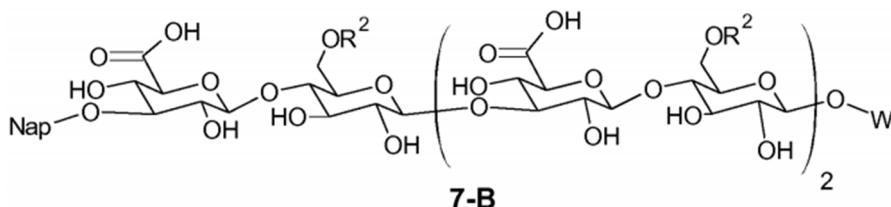
**[0216]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de diácido hexasacárido de fórmula **12-B** comprenda el siguiente paso: realizar la oxidación del hexasacárido de fórmula **11-B** con una cantidad catalítica de TEMPO y BAIB para producir un hexasacárido diácido de fórmula **12-B**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa  $-(\text{CH}_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de hexasacárido de fórmula 7-B

[0217] La preparación del hexasacárido de fórmula **7-B** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** en presencia de una base para producir el hexasacárido de fórmula **7-B**,

5

10



en donde

15

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,

W representa -L-P o -Bn,

P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,

20 R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,

L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

25

[0218] Se prefiere que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **7-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **7-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

30

[0219] Es más preferido que el método de la invención para la preparación del hexasacárido de fórmula **7-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **7-B**, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" se representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

35

[0220] Se prefiere más que el método de la invención para la preparación de hexasacáridos de fórmula **7-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de hexasacáridos de fórmula **5-B** en presencia de una base para obtener un hexasacárido de fórmula **7-B**, donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

45

[0221] Es incluso más preferido que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **7-B** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **7-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

50

[0222] Es incluso más preferido que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **7-B** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **7-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

55

[0223] Es incluso más preferido que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **7-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **7-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -L- P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

60

[0224] Preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** para producir el hexasacárido de fórmula **7-B** se realiza en presencia de una base en un disolvente protílico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B**

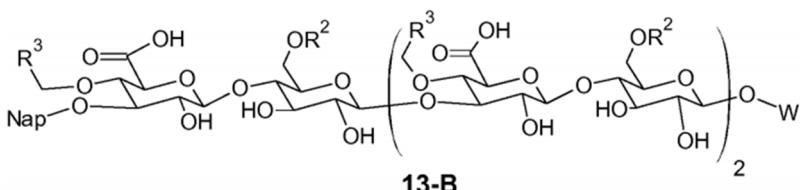
65

para producir el hexasacárido de fórmula **7-B** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un disolvente práctico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** para producir el hexasacárido de fórmula **7-B** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un alcohol a temperaturas elevadas entre 30°C y 50°C. Incluso más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** para producir el hexasacárido de fórmula **7-B** se realiza en presencia de metóxido de sodio en metanol a 40°C. Según la presente invención, el hexasacárido de fórmula **7-B** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0225]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **7-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **5-B** en presencia de metóxido de sodio en metanol para producir hexasacárido de fórmula **7-B**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

### 15 Preparación de hexasacárido de fórmula **13-B**

**[0226]** La preparación del hexasacárido de fórmula **13-B** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** en presencia de una base para producir el hexasacárido de fórmula **13-B**,



en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo Arilo,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0227]** Se prefiere que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **13-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **13-B**, donde R<sup>1</sup> se selecciona entre -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0228]** Es más preferido que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **13-B** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **13-B**, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' Y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0229]** Es más preferido que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **13-B** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **13-B**, donde R<sup>1</sup> se selecciona entre -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0230]** Es incluso más preferido que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **13-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **13-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> es seleccionado de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0231] Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **13-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **13-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo Arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

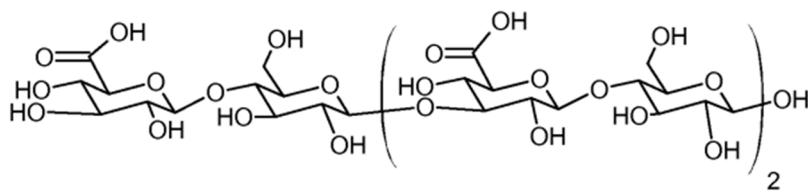
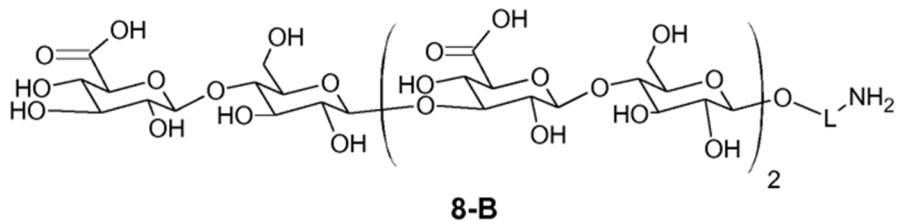
[0232] Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **13-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** en presencia de una base para obtener el hexasacárido de fórmula **13-B**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado entre 2, 3, 4 y 5.

[0233] Preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** para producir el hexasacárido de fórmula **13-B** se realiza en presencia de una base en un disolvente prótico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> hexasacárido de fórmula **12-B** para producir el hexasacárido de fórmula **13-B** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un disolvente prótico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** para producir el hexasacárido de fórmula **13-B** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un alcohol a temperaturas elevadas entre 30°C y 50°C. Incluso más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** para producir el hexasacárido de fórmula **13-B** se realiza en presencia de metóxido de sodio en metanol a 40°C. Según la presente invención, el hexasacárido de fórmula **13-B** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

[0234] Así, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **13-B** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del hexasacárido de fórmula **12-B** en presencia de metóxido de sodio en metanol para obtener el hexasacárido de fórmula **13-B**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de hexasacárido de fórmula **8-B**

[0235] La preparación de hexasacárido de fórmula **8-B** o hexasacárido de fórmula **8'-B** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso: Hidrogenar el hexasacárido de fórmula **7-B** en presencia de un catalizador para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B**,



donde L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

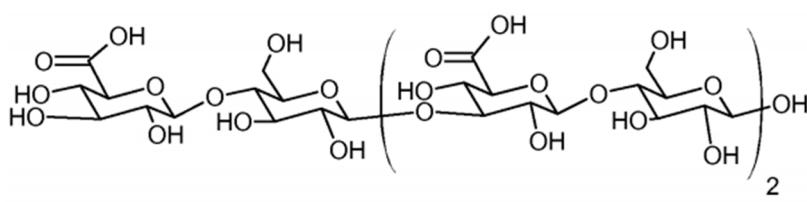
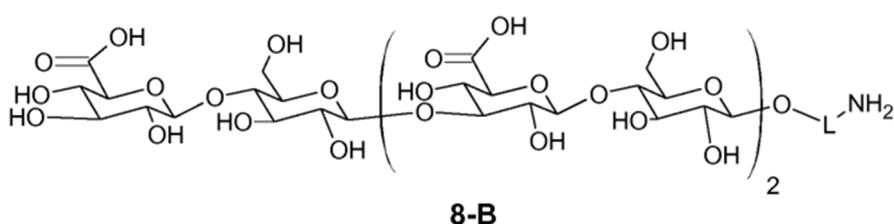
[0236] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **8-B** o hexasacárido de fórmula **8'-B** comprende el siguiente paso: Hidrogenar el hexasacárido de fórmula **7-B** en presencia de un catalizador para obtener un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B**, en donde L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **8-B** o hexasacárido de fórmula **8'-B** comprende el siguiente paso: realizar una reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **7-B**

en presencia de un catalizador para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B**, en donde L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0237]** Se prefiere que la reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **7-B** para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** se realice en presencia de un catalizador en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es más preferido que la reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **7-B** para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** se realice en presencia de un catalizador de paladio en una mezcla de un alcohol y disolvente apolar aprótico. Es aún más preferido que la reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **7-B** para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es incluso más preferido que la reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **7-B** para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de tBuOH y cloruro de metileno.

**[0238]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** comprenda el siguiente paso: Hidrogenar el hexasacárido de fórmula **7-B** en presencia de Pd/C y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C para producir un hexasacárido de fórmula **8-B**, donde L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5 o un hexasacárido de fórmula **8'-B**.

**[0239]** En una realización alternativa de la presente invención, la preparación de hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** comprende el siguiente paso: Hidrogenar el hexasacárido de fórmula **13-B** en presencia de un catalizador para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B**,



donde L representa  $-(CH_2)_n-$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0240]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **8-B** o hexasacárido de fórmula **8'-B** comprende el siguiente paso: Hidrogenar el hexasacárido de fórmula **13-B** en presencia de un catalizador para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B**, en donde L representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **8-B** o hexasacárido de fórmula **8'-B** comprende el siguiente paso: realizar una reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **13-B** en presencia de un catalizador para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B**, en donde L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0241]** Se prefiere que la reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **13-B** para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** se realice en presencia de un catalizador en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es más preferido que la reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **13-B** para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** se realice en presencia de un catalizador de paladio en una mezcla de un alcohol y solvente apolar aprótico. Es aún más preferido que la hidrogenación de la reacción del hexasacárido de fórmula **13-B** para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** se realiza en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de un alcohol y un solvente apolar aprótico. Es incluso más preferido que la reacción de hidrogenación del hexasacárido de fórmula **13-B** para producir un hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de tBuOH y cloruro de metileno.

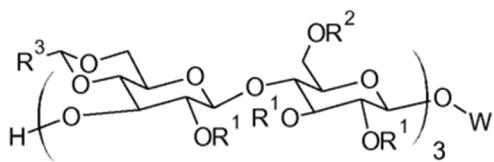
de fórmula **8'-B** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de tBuOH y cloruro de metileno.

**[0242]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de hexasacárido de fórmula **8-B** o un hexasacárido de fórmula **8'-B** comprenda el siguiente paso: Hidrogenar el hexasacárido de fórmula **13-B** en presencia de Pd/C y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C para producir un hexasacárido de fórmula **8-B**, en donde L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5 o un hexasacárido de fórmula **8'-B**.

#### Preparación de hexasacárido de fórmula **3-C**

**[0243]** La preparación de un hexasacárido de fórmula **3-C** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

b6) Convertir el hexasacárido de fórmula **1-B** en el hexasacárido de fórmula **3-C** por tratamiento con un agente oxidante;



**3-C**

en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

W representa -L-P o -Bn

P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,

R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos,

L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0244]** Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un hexasacárido de fórmula **3-C** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el hexasacárido de fórmula **1-B** en el hexasacárido de fórmula **3-C** por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0245]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un hexasacárido de fórmula **3-C** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el hexasacárido de fórmula **1-B** en el hexasacárido de fórmula **3-C** por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0246]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un hexasacárido de fórmula **3-C** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el hexasacárido de fórmula **1-B** en el hexasacárido de fórmula **3-C** por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0247]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un hexasacárido de fórmula **3-C** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el hexasacárido de fórmula **1-B** en el hexasacárido de fórmula **3-C** por tratamiento con agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> representa -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente unos de otros -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0248]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un hexasacárido de fórmula **3-C** comprende el siguiente paso: b6) Convertir el hexasacárido de fórmula **1-B** en el hexasacárido de fórmula **3-C**

mediante tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-o-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

5 [0249] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un hexasacárido de fórmula 3-C comprende el siguiente paso: b6) Convertir el hexasacárido de fórmula 1-B en el hexasacárido de fórmula 3-C mediante tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente unos de otros -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

10 [0250] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de un hexasacárido de fórmula 3-C comprende el siguiente paso: b6) Convertir el hexasacárido de fórmula 1-B en el hexasacárido de fórmula 3-C por tratamiento con un agente oxidante, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> representa -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o -N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

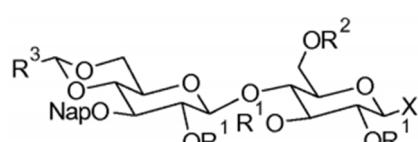
15 [0251] Preferiblemente, la conversión del hexasacárido de fórmula 1-B en hexasacárido de fórmula 3-C se realiza por tratamiento con un agente oxidante en un disolvente apolar aprótico a temperaturas reducidas entre -10°C y 20°C. Más preferiblemente, la conversión del hexasacárido de fórmula 1-B en hexasacárido de fórmula 3-C se realiza mediante tratamiento con DDQ en un disolvente apolar aprótico a temperaturas reducidas entre -10°C y 20°C. Más preferiblemente, la conversión del hexasacárido de fórmula 1-B en hexasacárido de fórmula 3-C se realiza por tratamiento con DDQ en cloruro de metileno a temperaturas reducidas entre -10°C y 20°C. Incluso más preferiblemente, la conversión de hexasacárido de fórmula 1-B a hexasacárido de fórmula 3-C se realiza por tratamiento con DDQ en cloruro de metileno a temperaturas más bajas entre 0°C y 10°C.

20 [0252] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de un hexasacárido de fórmula 3-C comprende el siguiente paso: b6) Convertir el hexasacárido de fórmula 1-B en el hexasacárido de fórmula 3-C por tratamiento con DDQ, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo fenilo, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 y hexasacárido de fórmula 3-C al octasacárido protegido de fórmula 1-C

35 [0253] La preparación de octasacárido protegido de fórmula 1-C de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes pasos:

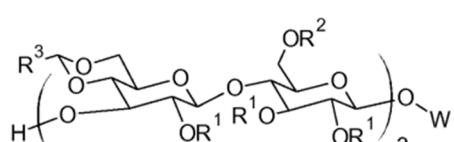
40 A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2



50 en donde

55 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,  
X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionándose de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph and -Tol;

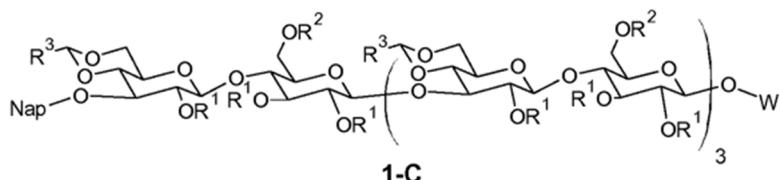
60 y un hexasacárido de fórmula 3-C



en donde

- 5      R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 10     R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R" forman ftaloílo juntos,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

15     B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C



en donde

- 25     R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 30     P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R" forman ftaloílo juntos,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

35     [0254] Se prefiere que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un hexasacárido de fórmula 3-C con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

45     [0255] Es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un hexasacárido de fórmula 3-C con W representando -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

[0256] Es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu o -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un hexasacárido de fórmula 3-C con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

60     [0257] Es más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> representa -Ph, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un hexasacárido de fórmula 3-C con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -

$(CH_2)_n$ , n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

[0258] Es incluso más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

5 A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac o -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SEt y un tetrasacárido de fórmula 3-B con W que representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftalofilo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del hexasacárido de fórmula 3-C con el disacárido de fórmula 2 en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

[0259] Es incluso más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

15 A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un hexasacárido de fórmula 3-C con W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

[0260] Se prefiere aún más que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

20 A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> se selecciona de -Me, -Et, -Ph, -tBu y -PMP, X representa -OAc o -SR<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol y un hexasacárido de fórmula 3-C con W representando -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftalofilo juntos, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

30 [0261] Es incluso más preferido que el método de la invención comprenda los siguientes pasos:

A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> representa -Ph, X representa -OAc o -SEt y un hexasacárido de fórmula 3-C en donde W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de un catalizador para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

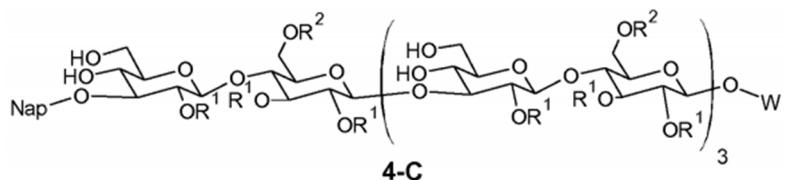
[0262] Preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de un ácido fuerte en un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -20°C y 10°C. Más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -20°C y 10°C. Más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -20°C y 5°C. Incluso más preferiblemente, la reacción de acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C se realiza en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -10°C y 0°C. De acuerdo con la presente invención, el octasacárido protegido de fórmula 1-C se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

50 [0263] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de octasacáridos protegidos de fórmula 1-C comprenda los siguientes pasos: A) Proporcionar un disacárido de fórmula 2 con R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo fenil, X representa -OAc o -SEt y un hexasacárido de fórmula 3-C con W representando -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n es un número entero seleccionado desde 2, 3, 4 y 5; B) Acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el hexasacárido de fórmula 3-C en presencia de NIS y cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico para obtener un octasacárido de fórmula 1-C.

#### Preparación de octasacárido de fórmula 4-C

[0264] La preparación de octasacárido de fórmula 4-C de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

60 Realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula 1-C con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un octasacárido de fórmula 4-C,



en donde

- 10         $R^1$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $R^2$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $W$  representa  $-L-P$  o  $-Bn$ ,  
 $P$  es  $-NR'R''$  o  $-N_3$ ,  
 $R'$  y  $R''$  representan independientemente entre sí  $-Bn$ ,  $-Cbz$ ,  $-Alilo$  o  $R'$  y  $R''$  forman ftaloílo juntos,  
15         $L$  representa  $-(CH_2)_n$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$ ,  
 $n$  es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

20        [0265] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **4-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para se obtiene un octasacárido de fórmula **4-C**, en donde  $R^1$  se selecciona de  $-Bz$ ,  $-ClAc$ ,  $-Ac$  y  $-Piv$ ,  $R^2$  se selecciona de  $-Bz$ ,  $-Ac$ ,  $-Piv$ ,  $-Bn$  y  $-TBS$ ,  $W$  representa  $-LP$  o  $-Bn$ ,  $P$  es  $-NR'R''$ ,  $R'$  y  $R''$  representan independientemente el uno del otro  $-Bn$ ,  $-Cbz$ ,  $-Alilo$  o  $R'$  y  $R''$  forman ftaloílo,  $L$  representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $(CH_2)_n$ - y  $n$  es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

25        [0266] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **4-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un octasacárido de fórmula **4-C**, en donde  $R^1$  representa  $-Bz$ ,  $R^2$  se selecciona de  $-Bz$ ,  $-Ac$ ,  $-Piv$ ,  $-Bn$  y  $-TBS$ ,  $W$  representa  $-LP$  o  $-Bn$ ,  $P$  es  $-NR'R''$ ,  $R'$  y  $R''$  representan independientemente uno de otro  $-Bn$ ,  $-Cbz$ ,  $-Alilo$  o  $R'$  y  $R''$  forman juntos ftaloílo,  $L$  representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n$ - y  $n$  es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

35        [0267] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **4-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para se obtiene un octasacárido de fórmula **4-C**, en donde  $R^1$  se selecciona de  $-Bz$ ,  $-ClAc$ ,  $-Ac$  y  $-Piv$ ,  $R^2$  representa  $-Bn$ ,  $W$  representa  $-LP$  o  $-Bn$ ,  $P$  es  $-NR'R''$ ,  $R'$  y  $R''$  representan independientemente el uno del otro  $-Bn$ ,  $-Cbz$ ,  $-Alilo$  o  $R'$  y  $R''$  forman juntos ftaloílo,  $L$  representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n$ - y  $n$  es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

40        [0268] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **4-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un octasacárido de fórmula **4-C**, en donde  $R^1$  se selecciona de  $-Bz$ ,  $-ClAc$ ,  $-Ac$  y  $-Piv$ ,  $R^2$  se selecciona de  $-Bz$ ,  $-Ac$ ,  $-Piv$ ,  $-Bn$  y  $-TBS$ ,  $W$  representa  $-LP$  o  $-Bn$ ,  $P$  es  $-N(Bn)Cbz$ ,  $L$  representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n$ - y  $n$  es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

45        [0269] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **4-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un octasacárido de fórmula **4-C**, en donde  $R^1$  se selecciona de  $-Bz$ ,  $-ClAc$ ,  $-Ac$  y  $-Piv$ ,  $R^2$  se selecciona de  $-Bz$ ,  $-Ac$ ,  $-Piv$ ,  $-Bn$  y  $-TBS$ ,  $W$  representa  $LP$  o  $-Bn$ ,  $P$  es  $-NR'R''$ ,  $R'$  y  $R''$  representan independientemente unos de otros  $-Bn$ ,  $-Cbz$ ,  $-Alilo$  o  $R'$  y  $R''$  forman ftaloílo juntos,  $L$  representa  $-(CH_2)_n$ - y  $n$  es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

55        [0270] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **4-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación selectiva de grupos acetal mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un octasacárido de fórmula **4-C**, en donde  $R^1$  se selecciona de  $-Bz$  y  $-Ac$ ,  $R^2$  representa  $-Bn$ ,  $P$  es  $-N(Bn)Cbz$  o  $N_3$ ,  $L$  representa  $-(CH_2)_n$ - y  $n$  es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

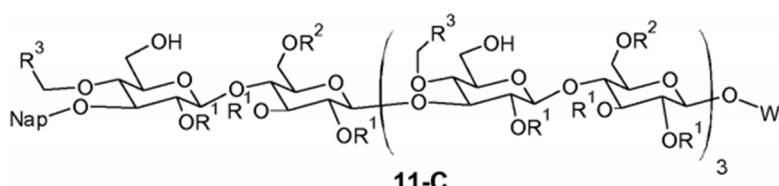
65        [0271] Se prefiere que la eliminación selectiva de grupos acetal de octasacáridos de fórmula **1-C** se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido y un nucleófilo, como un tiol, agua o un alcohol. Es incluso más preferido que la eliminación selectiva de grupos acetal del octasacárido de fórmula **1-C** se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido sulfónico y un tiol. Es incluso más preferido que la eliminación selectiva de grupos acetal de octasacárido de fórmula **1-C** se realice en presencia de cantidades catalíticas de PTSA y un tiol. Se

prefiere especialmente que la eliminación selectiva de grupos acetal de octasacáridos de fórmula **1-C** se realice en presencia de cantidades catalíticas de PTSA y etanotiol. De acuerdo con la presente invención, el octasacárido de fórmula **4-C** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

5 [0272] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **4-C** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación selectiva de grupos acetales mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con etanotiol en presencia de un catalizador, cantidad de PTSA para producir un octasacárido de fórmula **4-C**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

10 **Preparación de octasacárido de fórmula 11-C**

15 [0273] En una realización alternativa de la presente invención, el octasacárido de fórmula **11-C** se prepara mediante la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un Lewis ácido para producir un octasacárido de fórmula **11-C**,



en donde

25 Nap representa al grupo 2-naftilmetilo,  
R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido, R<sup>3</sup> es un grupo arilo,  
W representa -LP o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
30 R' y R" forman juntos ftaloílo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

35 [0274] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **11-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal por tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un Lewis ácido para producir un sacárido de fórmula **11-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

45 [0275] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **11-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductora de los grupos acetal mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce un sacárido de fórmula **11-C**, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente unos de otros -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

55 [0276] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **11-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula **11-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

60 [0277] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **11-C** comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula **1-C** con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis produce un sacárido de fórmula **11-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

5 [0278] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula 11-C comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductora de los grupos acetal mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula 1-C con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula 11-C, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, se selecciona R<sup>2</sup> de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

10 [0279] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula 11-C comprende el siguiente paso: realizar la eliminación reductora de los grupos acetal mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula 1-C con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula 11-C, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es -Ph, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

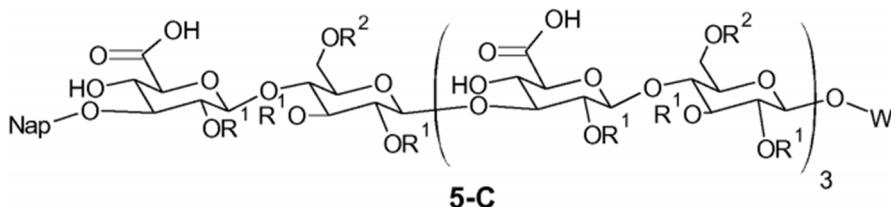
15 [0280] Se prefiere que la eliminación reductora de los grupos acetal, octasacáridos de fórmula 1-C, se realice en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis y un borano, como BH<sub>3</sub>, BH<sub>3</sub>•NMe<sub>2</sub>, BH<sub>3</sub>•THF. Es incluso más preferido que la eliminación reductora de grupos acetal de octasacárido de fórmula 1-C se realice en presencia de cantidades catalíticas de trifluorometanosulfonato de plata y BH<sub>3</sub>. De acuerdo con la presente invención, el octasacárido de fórmula 11-C se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

20 [0281] De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula 11-C comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del octasacárido de fórmula 1-C con BH<sub>3</sub> en presencia de cantidad catalítica de trifluorometanosulfonato de plata para producir un octasacárido de fórmula 11-C, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de diácido de octasacárido de fórmula 5-C

30 [0282] La preparación de diácido de octasacárido de fórmula 5-C de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Realización de la oxidación del octasacárido de fórmula 4-C para producir un diácido de octasacárido de fórmula 5-C,



en donde

45 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
50 R' y R" forman ftaloílo juntos,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

55 [0283] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de octasacárido de fórmula 5-C comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del octasacárido de fórmula 4-C para producir un diácido de octasacárido de fórmula 5-C, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac, y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

60 [0284] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de octasacárido de fórmula 5-C comprende el siguiente paso: Realización de la oxidación del octasacárido de fórmula 4-C para producir un diácido de octasacárido de fórmula 5-C, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0285]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de octasacárido de fórmula **5-C** comprende el siguiente paso: Realización de la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** para producir un diácido de octasacárido de fórmula **5-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0286]** Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de octasacárido de fórmula **5-C** comprende el siguiente paso: Realización de la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** para producir un diácido de octasacárido de fórmula **5-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0287]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de octasacárido de fórmula **5-C** comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** para producir un diácido de octasacárido de fórmula **5-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac, y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R'', R' y R'' representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R'' forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0288]** Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diácido de octasacárido de fórmula **5-C** comprende el siguiente paso: Realización de la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** para producir un diácido de octasacárido de fórmula **5-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

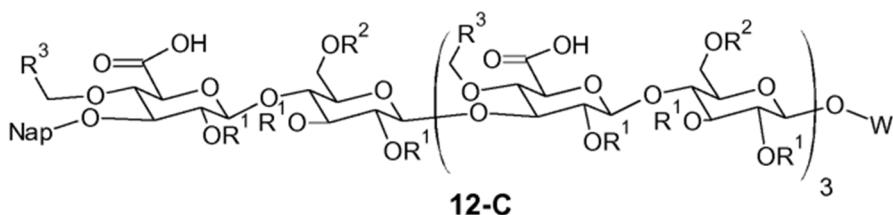
**[0289]** Se prefiere que la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** se realice en presencia de al menos un agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** se realice en presencia de una cantidad catalítica de un primer agente oxidante y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Se prefiere especialmente que la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metileno a 0°C. De acuerdo con la presente invención, el diácido de octasacárido de fórmula **5-C** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0290]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de diácido de octasacárido de fórmula **5-C** comprenda la siguiente etapa: Realización de la oxidación del octasacárido de fórmula **4-C** con una cantidad catalítica de TEMPO y BAIB para producir un diácido de octasacárido de fórmula **5-C**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de diácido de octasacárido de fórmula **12-C**

**[0291]** La preparación de diácido de octasacárido de fórmula **12-C** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso:

Realización de la oxidación del octasacárido de fórmula **11-C** para producir un diácido de octasacárido de fórmula **12-C**,



en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo arilo,  
5 W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

10 [0292] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diárido de octasacárido de fórmula 12-C comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C para producir un diárido de octasacárido de fórmula 12-C, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

15 [0293] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diárido de octasacárido de fórmula 12-C comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C para producir un diárido de octasacárido de fórmula 12-C, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente cada uno otros -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

20 [0294] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diárido de octasacárido de fórmula 12-C comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C para producir un diárido de octasacárido de fórmula 12-C, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftalilo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

25 [0295] Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diárido de octasacárido de fórmula 12-C comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C para producir un diárido de octasacárido de fórmula 12-C, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

30 [0296] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para el diárido de octasacárido de fórmula 12-C comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C para producir un diárido de octasacárido de fórmula 12-C, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente unos de otros -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

40 [0297] Incluso más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de diárido de octasacárido de fórmula 12-C comprende el siguiente paso: realizar la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C para producir un diárido de octasacárido de fórmula 12-C, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

45 [0298] Se prefiere que la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C se realice en presencia de al menos un agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C se realice en presencia de una cantidad catalítica de un primer agente oxidante y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y un segundo agente oxidante en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es aún más preferido que la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C se realiza en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y un disolvente apolar aprótico a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Es incluso más preferido que la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metileno a bajas temperaturas entre -10°C y 10°C. Se prefiere especialmente que la oxidación del octasacárido de fórmula 11-C se realice en presencia de una cantidad catalítica de TEMPO y bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) en una mezcla de agua y cloruro de metileno a 0°C. Según la presente invención, el diárido de octasacárido de fórmula 12-C se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

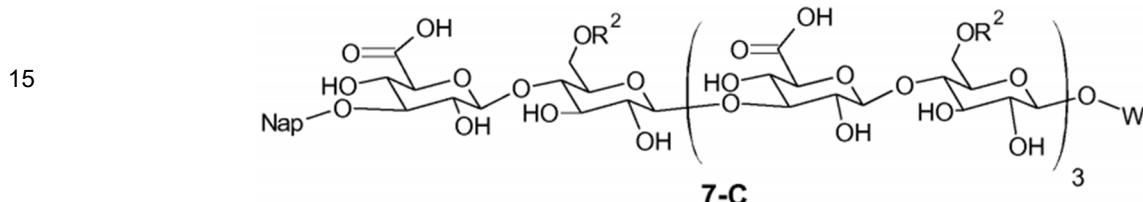
50 [0299] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de diárido de

octasacárido de fórmula **12-C** comprenda el siguiente paso: Realización de la oxidación del octasacárido de fórmula **11-C** con una cantidad catalítica de TEMPO y BAIB para producir un octasacárido diácido de fórmula **12-C**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

5

### Preparación de octasacárido de fórmula **7-C**

[0300] La preparación del octasacárido de fórmula **7-C** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **5-C** en presencia de una base para producir octasacárido de fórmula **7-C**,



20

en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
W representa -L-P o -Bn,  
25 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
R' y R" forman ftaloílo juntos,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
30 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0301] Se prefiere que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **7-C** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **5-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **7-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0302] Se prefiere más que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **7-C** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **5-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **7-C**, en donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

45

[0303] Es más preferido que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **7-C** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **5-C** en presencia de una base para producir octasacárido de fórmula **7-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0304] Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **7-C** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **5-C** en presencia de una base para producir octasacárido de fórmula **7-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0305] Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **7-C** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **5-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **7-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, W representa -LP o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

65

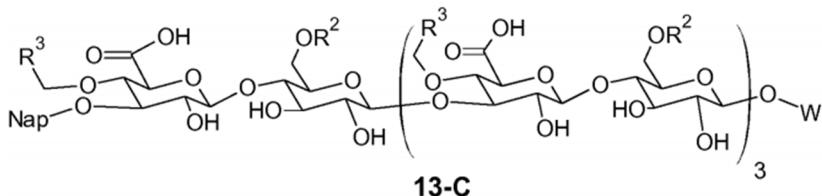
**[0306]** Es incluso más preferido que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **7-C** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **5-C** en presencia de una base para producir octasacárido de fórmula **7-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, W representa -LP o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0307]** Preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **5-C** para producir el octasacárido de fórmula **7-C** se realiza en presencia de una base en un disolvente prótico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **5-C** para producir el octasacárido de fórmula **7-C** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un disolvente prótico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **5-C** para producir el octasacárido de fórmula **7-C** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un alcohol a temperaturas elevadas entre 30°C y 50°C. Aún más preferiblemente, La eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **5-C** para producir el octasacárido de fórmula **7-C** se realiza en presencia de metóxido de sodio en metanol a 40°C. De acuerdo con la presente invención, el octasacárido de fórmula **7-C** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0308]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **7-C** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **5-C** en presencia de metóxido de sodio en metanol para producir octasacáridos de fórmula **7-C**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de octasacárido de fórmula **13-C**

**[0309]** La preparación del octasacárido de fórmula **13-C** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **12-C** en presencia de una base para producir el octasacárido de fórmula **13-C**,



en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
R<sup>3</sup> es un grupo arilo,  
W representa -L-P o -Bn,  
P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Aliilo o  
R' y R" forman juntos ftaloílo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0310]** Se prefiere que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **13-C** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **12-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **13-C**, donde R<sup>1</sup> se selecciona entre -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona entre -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Aliilo o R' y R" forman ftaloílo juntos, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0311]** Se prefiere más que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **13-C** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **12-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **13-C**, donde R<sup>1</sup> representa -Bz, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Aliilo o R' y R" forman ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0312]** Es más preferido que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **13-C** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **12-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **13-C**, en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan

independientemente uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman juntos ftaloílo, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0313]** Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **13-C** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **12-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **13-C**, donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz, L representa -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**[0314]** Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **13-C** comprenda el siguiente paso: realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **12-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **13-C**, donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv, R<sup>2</sup> se selecciona de -Bz, -Ac, -Piv, -Bn y -TBS, R<sup>3</sup> es un grupo arilo, W representa -L-P o -Bn, P es -NR'R", R' y R" representan independientemente el uno del otro -Bn, -Cbz, -Alilo o R' y R" forman ftaloílo, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

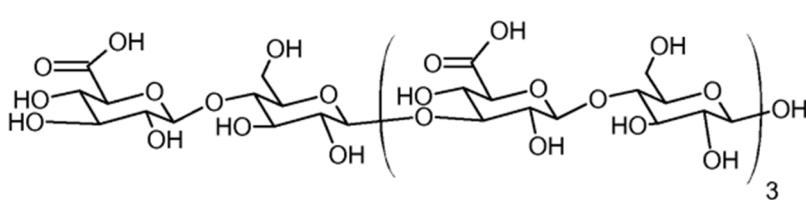
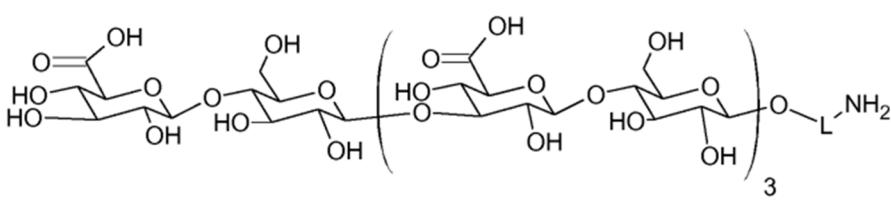
**[0315]** Se prefiere aún más que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **13-C** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **12-C** en presencia de una base para producir octasacáridos de fórmula **13-C**, donde R<sup>1</sup> se selecciona de -Bz y -Ac, R<sup>2</sup> representa -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)Cbz o N<sub>3</sub>, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

**[0316]** Preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **12-C** para producir el octasacárido de fórmula **13-C** se realiza en presencia de una base en un disolvente protílico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> octasacárido de fórmula **12-C** para producir octasacárido de fórmula **13-C** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un disolvente protílico a temperaturas elevadas entre 25°C y 60°C. Más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **12-C** para producir el octasacárido de fórmula **13-C** se realiza en presencia de metóxido de sodio en un alcohol a temperaturas elevadas entre 30°C y 50°C. Incluso más preferiblemente, la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del octasacárido de fórmula **12-C** para producir octasacárido de fórmula **13-C** se realiza en presencia de metóxido de sodio en metanol a 40°C. De acuerdo con la presente invención, el octasacárido de fórmula **13-C** se obtiene preferiblemente en forma de cristales por recristalización o trituración.

**[0317]** Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **13-C** comprenda el siguiente paso: Realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> de octasacáridos de fórmula **12-C** en presencia de metóxido de sodio en metanol para producir octasacáridos de fórmula **13-C**, en donde R<sup>1</sup> es -Bz, R<sup>2</sup> es -Bn, R<sup>3</sup> es -Ph, W representa -L-P o -Bn, P es -N(Bn)CBz, L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

#### Preparación de octasacárido de fórmula **8-C**

**[0318]** La preparación del octasacárido de fórmula **8-C** o el octasacárido de fórmula **8'-C** de acuerdo con la presente invención comprende el siguiente paso: Hidrogenar el octasacárido de fórmula **7-C** en presencia de un catalizador para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C**,



65 donde L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0319] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacáridos de fórmula **8-C** o octasacáridos de fórmula **8'-C** comprende el siguiente paso: Hidrogenación del octasacárido de fórmula **7-C** en presencia de un catalizador para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C**, en donde L representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Más

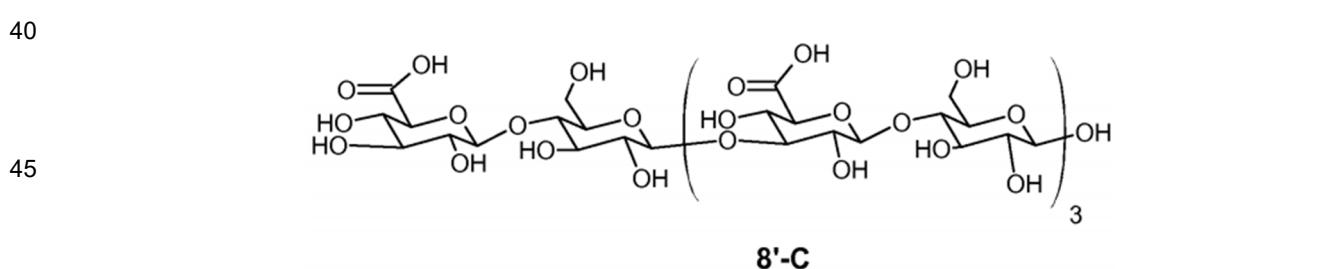
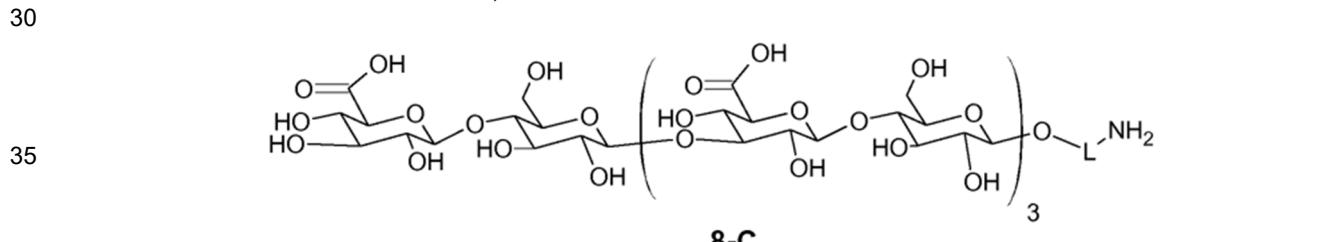
5 preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacárido de fórmula **8-C** o octasacárido de fórmula **8'-C** comprende el siguiente paso: Realizar una reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **7-C** en presencia de un catalizador para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C**, en donde L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

10 [0320] Se prefiere que la reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **7-C** para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** se realice en presencia de un catalizador en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es más preferido que la reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **7-C** para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** se realice en presencia de un catalizador de paladio en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es incluso más preferido que la reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **7-C** para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o  $Pd(OH)_2/C$  en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es incluso más preferido que la reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **7-C** para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o  $Pd(OH)_2/C$  en una mezcla de tBuOH y cloruro de metileno.

15 20 [0321] De este modo, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** comprenda el siguiente paso: Hidrogenar el octasacárido de fórmula **7-C** en presencia de Pd/C y/o  $Pd(OH)_2/C$  para producir un octasacárido de fórmula **8-C**, donde L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5 o un octasacárido de fórmula **8'-C**.

25 [0322] En una realización alternativa de la presente invención, la preparación de octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** comprende el siguiente paso:

Hidrogenar el octasacárido de fórmula **13-C** en presencia de un catalizador para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C**,



50 donde L representa  $-(CH_2)_n-$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

55 [0323] Preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacárido de fórmula **8-C** u octasacárido de fórmula **8'-C** comprende el siguiente paso: Hidrogenación del octasacárido de fórmula **13-C** en presencia de un catalizador para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C**, en donde L representa  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$  o  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Más preferiblemente, el método de la invención para la preparación de octasacárido de fórmula **8-C** o octasacárido de fórmula **8'-C** comprende el siguiente paso: realizar una reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **13-C** en presencia de un catalizador para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C**, en donde L representa  $-(CH_2)_n-$  y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

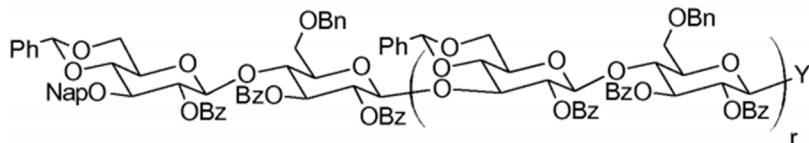
60 65 [0324] Se prefiere que la reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **13-C** para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** se realice en presencia de un catalizador en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es más preferido que la reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **13-C** para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** se realice en presencia de un catalizador de paladio en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es incluso más

preferido que la reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **13-C** para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de un alcohol y un disolvente apolar aprótico. Es incluso más preferido que la reacción de hidrogenación del octasacárido de fórmula **13-C** para producir un octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** se realice en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C en una mezcla de tBuOH y cloruro de metileno.

[0325] Por lo tanto, se prefiere especialmente que el método de la invención para la preparación de octasacárido de fórmula **8-C** o un octasacárido de fórmula **8'-C** comprenda el siguiente paso: Hidrogenar el octasacárido de fórmula **13-C** en presencia de Pd/C y/o Pd(OH)<sub>2</sub>/C para producir un octasacárido de fórmula **8-C**, donde L representa - $(CH_2)_n$ - y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5 o un octasacárido de fórmula **8'-C**.

[0326] La presente invención proporciona métodos muy favorables y eficientes para sintetizar el tetrasacárido de fórmula **8-A** y fórmula **8'-A**, el hexasacárido de fórmula **8-B** y fórmula **8'-B** y el octasacárido de fórmula **8-C** y fórmula **8'-C**, así como sus conjugados selectivamente y con altos rendimientos.

[0327] Estos métodos involucran el uso de una o más de las moléculas de fórmula general **1'**, **1''**, **1'''**, **1e**, **1f**, **1H**, **2a**, **4'**, **4''**, **4e**, **4f**, **5'**, **5''**, **5e**, **5f**, **7'**, **7''**, **7e**, **7f**, **9'**, **9''**, **9e**, **9f** y **14a**, en donde n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y r es 1 o 2 o 3, como se muestra o define a continuación. Preferiblemente n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5. Especialmente preferido es, cuando n se selecciona de 2 y 5.



**1'** Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(Bn)Cbz

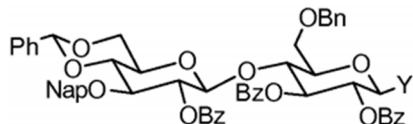
**1''** Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sub>3</sub>

**1'''** Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>

**1e** Y = -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N<sub>3</sub>

**1f** Y = -O-Bn

**1h** Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-Ac



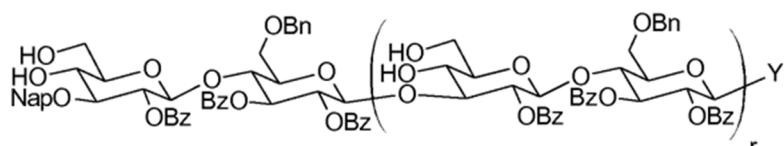
**2a** Y = -SEt

**9'** Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(Bn)Cbz

**9''** Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sub>3</sub>

**45** **9e** Y = -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N<sub>3</sub>

**9f** Y = -O-Bn

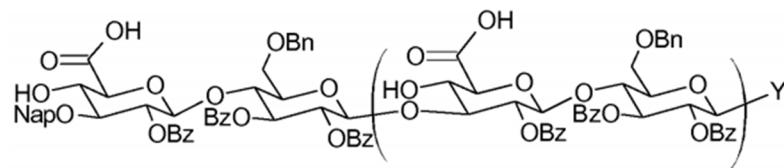


**55** **4'** Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(Bn)Cbz

**4''** Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sub>3</sub>

**4e** Y = -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N<sub>3</sub>

**4f** Y = -O-Bn



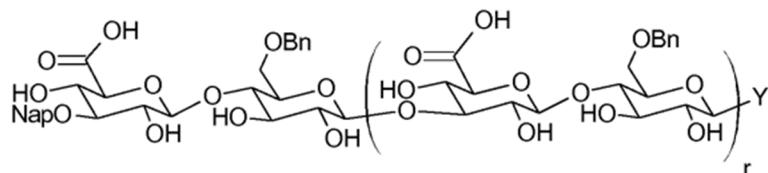
5' Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(Bn)Cbz

5'' Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>3</sub>

5e Y = -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N<sub>3</sub>

5f Y = -O-Bn

5



10

7' Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(Bn)Cbz

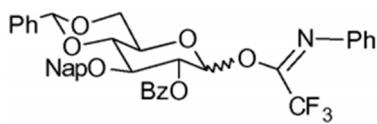
7'' Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>3</sub>

15

7e Y = -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N<sub>3</sub>

7f Y = -O-Bn

20

**14a**

### Conjugados de sacáridos ST3

25

[0328] El método para preparar el conjugado tetrasacárido ST3, el conjugado hexasacárido ST3 o el conjugado octasacárido ST3 de la presente invención comprende típicamente el acoplamiento del tetrasacárido ST3, el hexasacárido ST3 o el octasacárido ST3 de la invención que lleva un enlace o grupo espaciador, en particular en donde el enlazador es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, es decir, sacárido de fórmula 8, con una proteína transportadora o un glicosfingolípido.

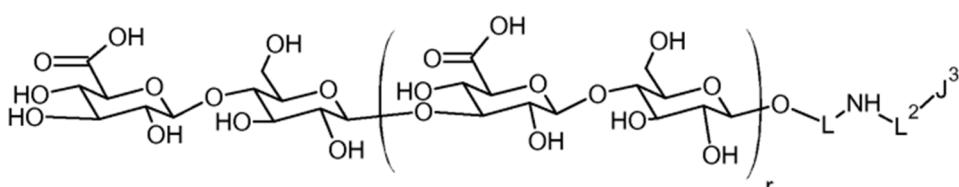
30

[0329] Más específicamente, el método para preparar el conjugado de tetrasacárido ST3, el conjugado de hexasacárido ST3 o el conjugado de octasacárido ST3 de la presente invención comprende típicamente los siguientes dos pasos:

35

a4) haciendo reaccionar el sacárido de fórmula 8 en donde L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- , seleccionándose n de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; con un conector J1-L2-J2 bajo la adición de una base para producir el sacárido de fórmula 28,

40



45

**28**

50

en donde L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

r es 1 o 2 o 3,

J<sup>3</sup> es J<sup>1</sup> o J<sup>2</sup>,

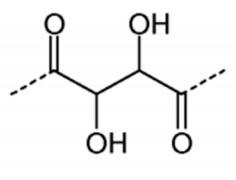
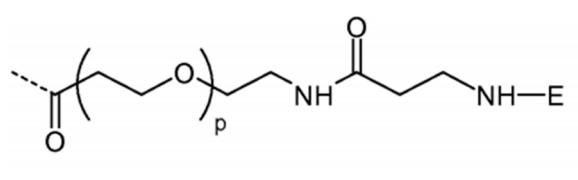
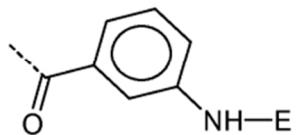
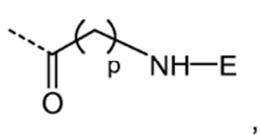
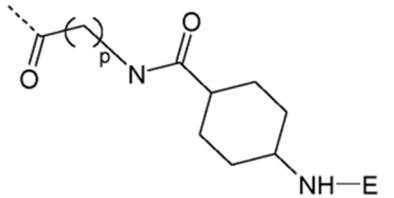
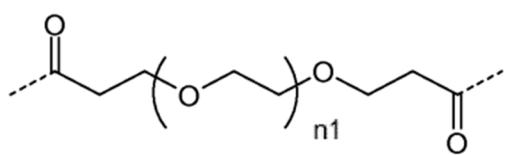
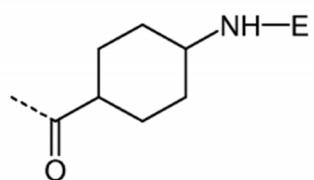
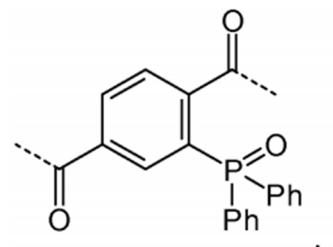
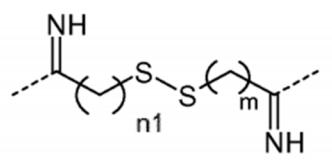
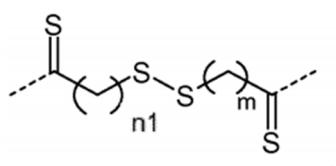
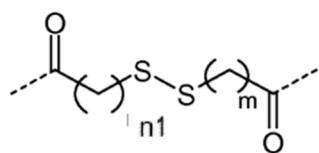
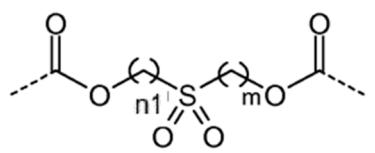
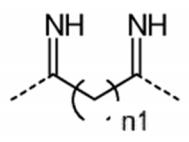
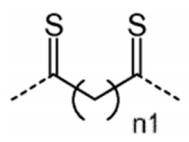
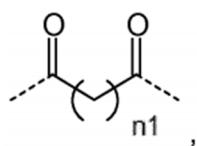
L<sup>2</sup> se selecciona de:

-C(O)-, -E-, -C(O)-NH-NH-C(O)-,

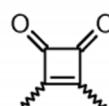
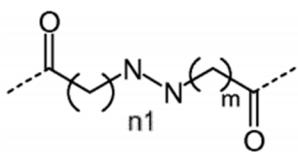
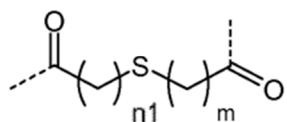
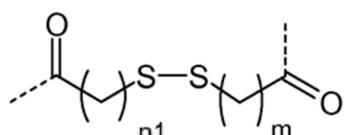
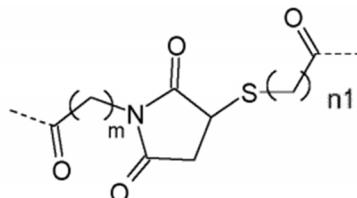
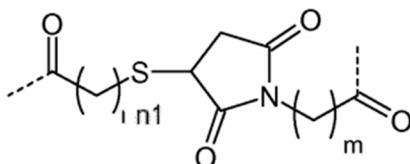
55

60

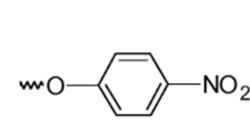
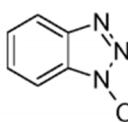
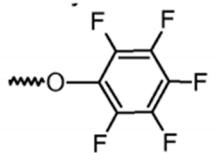
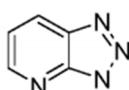
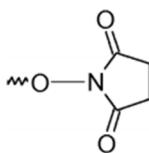
65



E se selecciona de

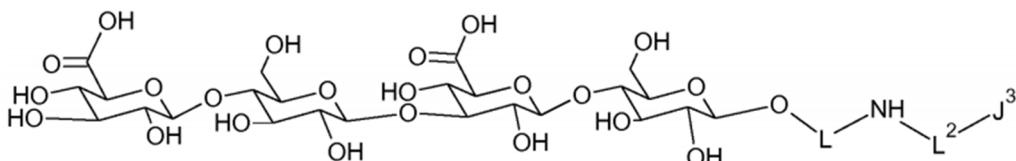


m, n1, o y P representan independientemente entre sí un número entero de 1 a 10 y J<sup>1</sup> y J<sup>2</sup> se seleccionan independientemente uno del otro



y b4) acoplar el sacárido de fórmula 28 a una proteína transportadora o un glicosfingolípido.

**[0330]** Más preferiblemente, el método para preparar el conjugado de tetrasacárido ST3 de la presente invención comprende A4) haciendo reaccionar el tetrasacárido de fórmula 8-A en la que L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, seleccionándose n de 2, 3, 4, y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de una base para producir el tetrasacárido de fórmula 28-A y b4) unir el tetrasacárido de fórmula 28-A a una proteína transportadora o un glicosfingolípido.

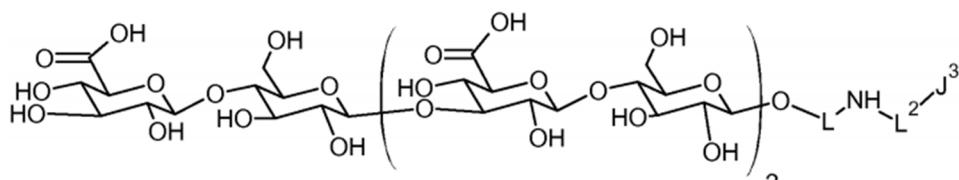


28-A

**[0331]** En una realización preferida según la presente invención, dicho método para preparar el conjugado de tetrasacárido ST3 comprende a4) haciendo reaccionar el tetrasacárido de fórmula 8-A en la que L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, seleccionándose n de 2, 3, 4 y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de una base para producir tetrasacárido de fórmula 28-A, y b4) unir el tetrasacárido de fórmula 28-A a una proteína transportadora.

**[0332]** En una realización aún más preferida según la presente invención, dicho método para preparar el conjugado de tetrasacárido ST3 comprende a4) haciendo reaccionar el tetrasacárido de fórmula 8-A en la que L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, seleccionándose n de 2, 3, 4 y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de trietiloamina para producir tetrasacárido de fórmula 28-A, y b4) acoplando el tetrasacárido de fórmula 28-A a una proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

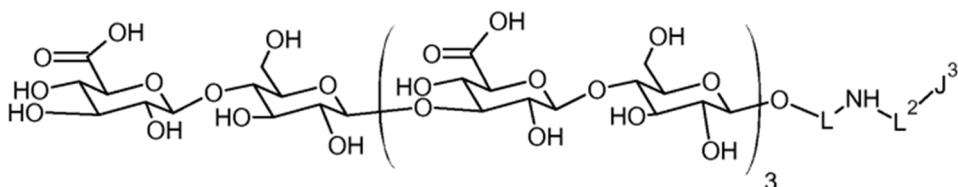
**[0333]** Más preferiblemente, el método para preparar el conjugado de hexasacárido ST3 de la presente invención comprende a4) haciendo reaccionar el hexasacárido de fórmula 8-B en donde L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, seleccionándose n de 2, 3, 4, y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de una base para producir hexasacárido de fórmula 28-B, y b4) unir el hexasacárido de fórmula 28-B a una proteína transportadora o un glicosfingolípido.



10 [0334] En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, dicho método para preparar el conjugado de hexasacárido ST3 comprende a4) haciendo reaccionar el hexasacárido de fórmula **8-B** en donde L es  $-(CH_2)_n-$ , seleccionándose n de 2, 3, 4 y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de una base para producir hexasacárido de fórmula **28-B**, y b4) unir el hexasacárido de fórmula **28-B** a una proteína transportadora.

15 [0335] En una realización aún más preferida según la presente invención, dicho método para preparar el conjugado de hexasacárido ST3 comprende a4) haciendo reaccionar el hexasacárido de fórmula **8-B** en donde L es  $-(CH_2)_n-$ , seleccionándose n de 2, 3, 4 y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de trietiloamina para producir hexasacárido de fórmula **28-B** y b4) acoplando el hexasacárido de fórmula **28-B** a una proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

20 [0336] Más preferiblemente, el método para preparar el conjugado de octasacárido ST3 de la presente invención comprende a4) haciendo reaccionar el octasacárido de fórmula **8-C** en la que L es  $-(CH_2)_n-$ , seleccionándose n de 2, 3, 4, y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de una base para producir octasacárido de fórmula **28-C**, y b4) acoplar el octasacárido de fórmula **28-C** a una proteína transportadora o un glicosfingolípido.



35 [0337] En una realización preferida según la presente invención, dicho método para preparar el conjugado de octasacárido ST3 comprende a4) haciendo reaccionar el octasacárido de fórmula **8-C** en donde L es  $-(CH_2)_n-$ , seleccionándose n de 2, 3, 4 y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de una base para producir octasacárido de fórmula **28-C**, y b4) unir el octasacárido de fórmula **28-C** a una proteína transportadora.

40 [0338] En una realización aún más preferida según la presente invención, dicho método para preparar el conjugado de octasacárido ST3 comprende a4) haciendo reaccionar el octasacárido de fórmula **8-C** en donde L es  $-(CH_2)_n-$ , seleccionándose n de 2, 3, 4 y 5; con el conector di(N-succinimidil) adipato bajo la adición de trietiloamina para producir octasacárido de fórmula **28-C**, y b4) acoplando el octasacárido de fórmula **28-C** a una proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

## EJEMPLOS

### 50 Abreviaturas

[0339]

NIS	N-yodosuccinimida;
TfOH	ácido triflico
h	hora(s)
d	dia(s)
DCM	diclorometano
TLC	cromatografía de capa fina
60 MS	tamicos moleculares
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilo-1-piperidiniloxi, radical libre
Cbz	carboniloiloxi
Nap	2-naftilmetilo
BAIB	bis(acetoxi)yodobenceno
PTSA	ácido para-toluensulfónico
PMP	para-metoxifenilo

ta/TA	temperatura ambiente
MR	mezcla de reacción

**Información general**

5 [0340] Se usaron disolventes de calidad comercial a menos que se indique lo contrario. Los disolventes secos se obtuvieron de un sistema de solvente seco Waters. Los disolventes para cromatografía se destilaron antes de su uso. Las reacciones sensibles se llevaron a cabo en artículos de vidrio secados al calor y bajo una atmósfera de argón. La cromatografía analítica de capa fina (TLC) se realizó en placas de vidrio de gel de sílice 60 F254  
10 prerrevistidas con un espesor de 0,25 µM de gel de sílice. Las manchas se visualizaron mediante tinción con solución de vainillina (6% (p/v) de vainillina y 10% (v/v) de ácido sulfúrico en 95% de EtOH) o tinción de Hanessian (5% (p/v) de molibdato de amonio, 1% (p/v) sulfato de cerio (II) y ácido sulfúrico al 10% (v/v) en agua). La cromatografía en columna de sílice se realizó en gel de sílice Fluka 60 (malla 230-400).

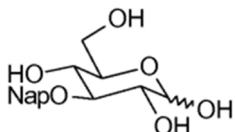
15 [0341]  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y dos dimensiones espectros de RMN se midieron con un espectrómetro Varian 400-MR, 600-MR y Bruker Avance 700 a 296 K. Desviaciones químicas ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) con relación a la respectivos picos residuales de disolvente ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,27 en  $^1\text{H}$  y 77,16 en  $^{13}\text{C}$  RMN;  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $\delta$  3,31 en  $^1\text{H}$  y 49,00 en  $^{13}\text{C}$  RMN;  $\text{D}_2\text{O}$ :  $\delta$  4,80 en  $^1\text{H}$  RMN; acetona-d<sub>6</sub>:  $\delta$  2,05 en  $^1\text{H}$  y 29,92 en  $^{13}\text{C}$  RMN). Las siguientes abreviaturas se utilizan para indicar multiplicidades de picos: s singlete; d doblete *dd* doblete de dobletes; *t* triplete; doblete de tripletes; *q* cuarteto, *m* multiplete. Las constantes de acoplamiento (*J*) se reportan en hercios (Hz). Mediciones de rotación óptica (OR) se llevaron a cabo con un polarímetro Schmidt & Haensch Unipol L1000 polarímetro a  $\lambda = 589$  nm y una concentración (C) expresada en g/100 ml en el disolvente observó entre paréntesis. La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se realizó en la Free University Berlin, Mass Spectrometry Core Facility, con un espectrómetro de masas Agilent 6210 TOF. Los espectros de infrarrojos (IR) se midieron con un espectrómetro Perkin Elmer 100 FTIR.

20

25

**A. Síntesis de bloques de construcción de monosacáridos****Ejemplo A.1 Síntesis de la glucosa 23 protegida por C3-NAP**

30 [0342]

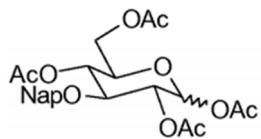


- 40 a) La glucosa de diacetona **21** (16,2 g, 62,2 mmol) se disolvió en dimetiloformamida anhidra (80 ml) a 0°C. A esta solución, se agregó hidruro de sodio (1,17 g, 74,7 mmol, 60% en aceite mineral) y la solución se agitó hasta que todo el desprendimiento de gas ha cesado (2 h). A esta solución, se añadió 2-(bromometilo) naftaleno (40,8 g, 184 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h bajo argón. La reacción se detuvo mediante la adición lenta de una solución sat. ac. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla se extrajo con éter diétilo y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío para dar un aceite viscoso.
- 45 b) Se añadieron agua (0,5 l) y Amberlite® IR120 (50 g,  $\text{H}^+$ ) al aceite viscoso y la reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, Amberlite® IR120 se separó por filtración y la capa acuosa se lavó con una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}$ -EtOAc 1:1. La capa acuosa se evaporó para dar una pasta blanca, que se secó azeotrópicamente usando tolueno. El compuesto puro 3-O-(2-naftilm-Étilo)-D-glucopiranosa **23** se obtuvo como un sólido blanco (13,3 g, 67% en dos pasos).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,89 - 7,77 (m, 4H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 5,05-4,98 (m, 2H), 4,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 3,41 (dt, *J* = 23,8, 8,8 Hz, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H).
- 50
- 55

**Ejemplo A.2 Síntesis de la glucosa peracetilada protegida por C3-NAP **24****

60 [0343]

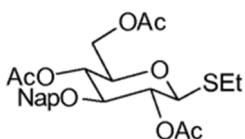
5

**24**

- 10 [0344] El monosacárido **23** (16,3 g, 50,9 mmol) y el acetato de sodio (8,35 g, 102 mmol) se combinaron en anhídrido acético agitado (96 ml) y se calentaron a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, formando un precipitado blanco. El precipitado blanco se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y la solución se concentró al vacío, produciendo 1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-O-(2-naftilmethyl)-D-glucopiranosa **24** como un sólido blanco puro (24, 1 g, 97%,  $\alpha:\beta = 2:9$ ). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,80 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,18 (td, J = 9,3, 5,0 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,21 (dd, J = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,4, 2,1 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,92 - 1,90 (bs, 6H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,7, 169,3, 169,2, 169,1, 134,9, 133,1, 133,0, 128,3, 127,9, 127,6, 126,5, 126,3, 126,1, 125,6, 91,9, 79,9, 74,3, 73,0, 71,5, 69,0, 61,7, 20,9, 20,8, 20,7, 20,7.
- 15
- 20 Ejemplo A.3 Síntesis del monosacárido **25a**

## [0345]

25



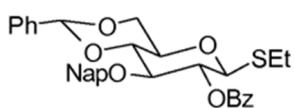
30

**25a**

- 35 [0346] Monosacárido **24** (5,45 g, 11,16 mmol), etanotiol (1,45 g, 20,08 mmol) y lavado en ácido seco 4. Se agregaron gránulos de tamiz molecular a diclorometano anhídrido (35 ml) y se agitó bajo argón durante 1 h. La solución se enfrió a 0°C, seguido de la adición gota a gota de trifluoruro de boro dietilo eterato (2,83 ml, 22,31 mmol) durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, seguido de dilución con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración al vacío reveló el producto 2,4,6-tri-O-acetil-3-O-(2-naftilmethyl)-1-tio-β-D-glucopiranósido de etilo **25a** como una espuma blanca (5,37 g, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (ABq, J = 9,8 Hz, 2H), 4,78-4,72 (m, 2H), 4,38 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,74 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
- 40
- 45 Ejemplo A.4 Síntesis del monosacárido **18a**

## [0347]

50



- 55 a) El monosacárido **25a** (5,37 g, 10,90 mmol) y el metóxido de sodio (1,77 g, 32,7 mmol) se disolvieron en metanol anhídrido (30 ml) y se agitaron bajo argón durante **16** h. La solución resultante se filtró a través de Amberlite® IR120 (3 g, H<sup>+</sup>). La concentración al vacío reveló el producto 3-O-(2-naftilmethyl)-1-tio-β-D-glucopiranósido de etilo **26a** como un sólido blanco puro.
- 60 b) Este sólido blanco se añadió a una solución agitada de benzaldehído (11 ml). La adición de ácido trifluoroacético (0,52 ml, 7,03 mmol) dio como resultado la formación de un precipitado blanco después de 10 min. Después de 1 h, la reacción se detuvo mediante la adición de trietiloamina (1,5 ml). La filtración, seguida de una trituración con éter ditilo frío, dio el producto 4,6-O-bencildieno-3-O-(2-naftilmethyl)-1-tio-(β-D-glucopiranósido de etilo **27a** en forma de un sólido blanco.
- 65 c) Posteriormente, el sólido blanco **27a** se transfirió a una solución agitada de piridina (2 ml) en diclorometano (20 ml) bajo argón. Se añadió cloruro de benzoilo (0,91 ml, 7,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se detuvo con metanol (3 ml), seguido de dilución con

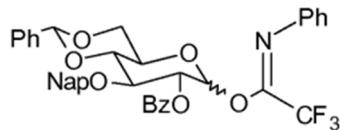
diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-1-tio-β-D-glucopiranósido de etilo **18a** como un sólido blanco puro (2,54 g, 44% en 3 pasos). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,21 (m, 14H), 5,64 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,5, 4,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 3H), 3,61-3,51 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,2, 137,2, 135,3, 133,2, 133,1, 132,9, 129,9, 129,7, 129,1, 128,4, 128,1, 127,9, 127,6, 127,0, 126,2, 126,1, 125,9, 125,8, 101,4, 84,3, 81,8, 79,0, 74,2, 71,8, 70,7, 68,7, 24,1, 14,8. HRMS (ESI +) calculado para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 579,1817, encontrado 579,1788.

#### Ejemplo A.5 Síntesis del monosacárido **14a**

[0348]

15

20



25

30

35

40

45

- a) Se añadieron monosacárido **18a** (1,5 g, 2,63 mmol) y NIS (591 mg, 2,63 mmol) a una solución agitada de DCM (30 ml) y H<sub>2</sub>O (6 ml) bajo nitrógeno. A esta solución se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (26 µl, 0,26 mmol) a 0°C. Después de 3 h, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. La solución de NaHCO<sub>3</sub> y el producto se extrajo con DCM y se lavó con una solución solucón sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Después de la separación de fases, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación se logró mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexanos (2:5). Esto dio el producto 1-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-α-D-glucopiranosa **17a** en forma de un sólido blanquecino.
- b) El compuesto **17a** se disolvió en DCM (40 ml), se añadió trietiloamina (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexanos (2:5) para producir 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-D-glucopiranosa **16a** como un sólido blanco puro (1,21 g, 89%).
- c) A una solución agitada del compuesto **16a** (1,2 g, 2,34 mmol) en DCM (30 ml), carbonato de cesio (1,52 g, 4,68 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-fenilacetimidóilo. Se añadió cloruro (0,76 ml, 4,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por trituración con dietilo éter para producir el compuesto del título 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-D-glucopiranósilo 2,2,2-trifluoro-N-fenil-acetimidato **14a** como un sólido blanco puro (1,1 g, 69%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 - 7,00 (m, 22H), 6,67 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,08-4,81 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 10,3, 4,9 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 10,2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,9, 143,1, 137,2, 135,2, 133,5, 133,2, 133,1, 130,0, 129,4, 129,3, 128,9, 128,6, 128,5, 128,3, 128,0, 127,8, 127,1, 126,2, 126,1, 126,0, 124,6, 119,4, 101,7, 81,3, 77,7, 74,1, 72,5, 68,7, 67,1.

*Síntesis del monosacárido **14a** en una escala mayor:*

50 [0349]

55

60

65

- a) Se añadieron monosacárido **18a** (10 g, 18 mmol) y NIS (3,94 g, 17,5 mmol) a una solución agitada de DCM (80 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) bajo nitrógeno. A esta solución se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (310 µl, 3,50 mmol) a 0°C. Después de 5 h, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. El producto se extrajo con DCM y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Después de la separación de fases, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación se logró mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexanos (2:5). Esto dio el producto 1-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-α-D-glucopiranosa **17a** en forma de un sólido blanquecino.
- b) El compuesto **17a** se disolvió en DCM (40 ml), se añadió trietiloamina (24 ml) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexanos (2:5) para producir 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-D-glucopiranosa **16a** como un sólido blanco puro (6,89 g, 76%).

5 c) A una solución agitada del compuesto **16a** (3,5 g, 6,83 mmol) en DCM (25 ml), carbonato de cesio (4,45 g, 13,66 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-fenilacetimidooilo. Se añadieron cloruro (3,54 g, 17,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por trituración con dietilo éter para producir el compuesto del título 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-D-glucopiranósido 2,2,2-trifluoro-N-fenil-acetimidato **14a** como un sólido blanco puro (3,9 g, 84%).

10 [0350] La síntesis del monosacárido **16a** (paso a) y paso b)), así como la síntesis del monosacárido **14a** se llevaron a cabo en diferentes escalas:  
paso a) + paso b)

	<b>18a [g]</b>	<b>16a [g]</b>	rendimiento
15	0.4 g	0.31 g	84%
	0.55 g	0.45 g	89%
	1.5 g	1.21 g	89%
	5g	3.75 g	83%
20	15 g	10.4 g	76%
	80 g	54.6 g	74%

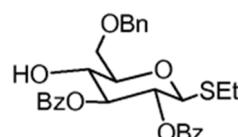
paso c)

	<b>16a [g]</b>	<b>14a [g]</b>	rendimiento
25	0.45 g	0.6 g	>95% <sup>a</sup>
	1.2 g	1.13 g	69%
	2.0 g	2.25 g	80%
30	2.76 g	3.25 g	83%
	3.0 g	3.0 g	75%
	3.5 g	3.9 g	84%
	3.75 g	4.3 g	88%
35	12.5 g	7.21 g	43%
	44.7 g	49.2 g	82%

<sup>a</sup>producto crudo, solo filtración.

#### Ejemplo A.6 Síntesis de monosacárido

40 [0351]



50 [0352] Se disolvió 2,3-di-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-1-ti-D-glucopiranósido de etilo **29a** (4 g, 7,7 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C. Se añadieron tamices moleculares de 4Å y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Luego se agregaron trietilosilano (8,4 ml, 52,4 mmol) y ácido trifluoroacético (3,8 ml, 52,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo mediante la adición de trietiloamina a 0°C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (1:3 a 1:1) proporcionando el compuesto del título 2,3-di-O-benzoílo-6-O-bencil-1-tio-β-D-glucopiranósido de etilo **15a** como goma espumosa (3,53 g, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 - 7,79 (m, 4H), 7,55 - 7,15 (m, 11H), 5,56 - 5,31 (m, 2H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,68-4,57 (m, 2H), 3,98 (td, J = 9,3,3,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,72 (ddd, J = 9,3, 4,9, 4,2 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,2, 165,5, 137,8, 133,5, 133,3, 130,1 (2C), 130,0 (2C), 129,5, 129,2, 128,6, 128,5 (2C), 128,4, 128,0, 127,9, 83,1, 78,9 (2C), 73,9, 71,2, 70,4, 70,3, 24,3, 15,1.

65 Síntesis del monosacárido **15a** en una escala más grande:

[0353] Se disolvió 2,3-di-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido **29a** (15 g, 28,9 mmol) de Etilo en DCM (120 ml) a 0°C. Se añadieron tamices moleculares de 4Å y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Luego se agregaron trietilosilano (32 ml, 202 mmol) y ácido trifluoroacético (15 ml, 202 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. de

5  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml) y se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexanós (1:10 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título 2,3-di-O-benzoílo-6-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de etilo **11a** como goma espumosa (11,16 g, 74%).

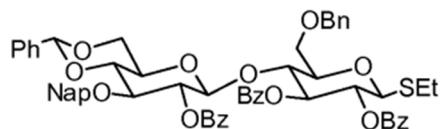
10 [0354] La síntesis del monosacárido **15a** se llevó a cabo a diferentes escalas:

	<b>29a [g]</b>	<b>15a [g]</b>	rendimiento
15	1.65 g	1.40 g	85%
	4.0 g	3.53 g	89%
	5.0 g	3.6 g	72%
	10 g	8.66 g	86%
	15 g	11.14 g	74%

## B. Síntesis del tetrasacárido ST3 con un enlazador de aminoetilo

### Ejemplo B.1 Síntesis del disacárido 2a

25 [0355]



30 [0356] Se disolvieron el monosacárido **14a** (0,85 g, 1,24 mmol) y el monosacárido **15a** (0,78 g, 1,49 mmol) en DCM (12 ml) antes de agregar tamices moleculares activados lavados con ácido 4Å. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de enfriarse a -10°C. Se añadió TMSOTf (34  $\mu\text{l}$ , 0,186 mmol) y la suspensión se agitó durante 1 h a -10°C. La solución se dejó calentar a 0°C durante 30 minutos antes de que la reacción se detuviera mediante la adición de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,5 ml). La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. La precipitación del producto puro se logró mediante la adición de éter dietilo frío. La trituración adicional con diétilo éter dio el compuesto del título 2,3-di-O-benzoílo-4-O-(2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)- $\beta$ -D-glucopiranosil)-6-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de etilo **2a** como un sólido blanco puro (950 mg, 75%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 97,98 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,81 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 7,68 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,31 (m, 20H), 7,22 - 7,09 (m, 5H), 5,61 (t,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 5,38 (t,  $J$  = 9,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,17 (dd,  $J$  = 9,0, 8,1 Hz, 1H), 4,88 (d,  $J$  = 12,4 Hz, 1H), 4,75 (d,  $J$  = 12,4 Hz, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 3H), 4,25 (d,  $J$  = 12,2 Hz, 1H), 4,13 (t,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 3,65 (dt,  $J$  = 8,0, 7,1 Hz, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,45 (d,  $J$  = 9,8 Hz, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 3H), 1,20 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,3, 165,1, 164,6, 138,0, 137,2, 135,3, 133,2, 133,1, 133,0, 132,9, 130,2, 129,8, 129,7, 129,5, 129,3, 129,0, 128,4, 128,3 (2C), 127,9, 127,8 (2C), 127,6, 126,9, 126,1, 126,0, 125,9, 125,7, 101,2, 101,1, 83,4, 81,4, 78,7, 77,5, 75,6, 74,6, 73,7, 73,4 (2C), 70,6, 67,9, 67,4, 65,8, 24,1, 14,8. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$  1017,3520, encontrado 1017,3514.

### Síntesis del monosacárido 2a en una escala mayor:

55 [0357] Se disolvieron el monosacárido **14a** (1,96 g, 2,87 mmol) y el monosacárido **15a** (1,0 g, 1,91 mmol) en DCM (12 ml) antes de agregar tamices moleculares activados lavados con ácido 4Å. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de enfriarse a -30°C. Se añadió TMSOTf (69  $\mu\text{l}$ , 0,383 mmol) y la solución se agitó durante 1 h a -20°C. La mezcla se dejó calentar a 0°C durante 30 minutos, después de lo cual la reacción se detuvo mediante la adición de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,5 ml). La solución resultante se filtró y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanós (1:4 a 1:1), que dio el compuesto del título 2,3-di-O-benzoílo-4-O-(2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)- $\beta$ -D-glucopiranosil)-6-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosida de etilo **2a** como un sólido blanco (570 mg, 31%).

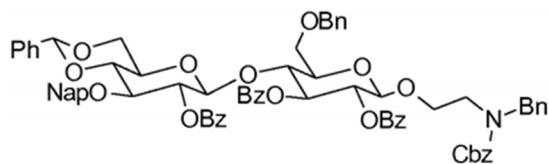
60 [0358] La síntesis del disacárido **2a** se llevó a cabo a diferentes escalas y diferentes condiciones:

	<b>14a [g]</b>	<b>2a [g]</b>	<b>rendimiento</b>	<b>activador/ catalizador</b>	<b>solvente</b>	<b>purificación</b>
5	0,60 g	0,54 g	61%	TMSOTf	DCM	trituración
	0,80 g	0,785 g	66%	TMSOTf	DCM	trituración
	0,85 g	0,95 g	75%	TMSOTf	DCM	trituración
	0,47 g	0,512 g	73%	TMSOTf	DCM	trituración y cc <sup>a</sup>
	1,0 g	0,57 g	31%	TMSOTf	DCM	cc
	0,05 g	0,041 g	45%	TMSOTf	DCM/tolueno	cc
10	0,05 g	0,047 g	52%	TMSOTf	tolueno	trituración
	0,25 g	0,29 g	64%	TfOH	DCM	trituración
	0,25 g	0,32 g	71%	TMSOTf	DCM	trituración
	2,8 g	4,5 g	82%	TMSOTf	tolueno	trituración
	23,8 g	37,07 g	80%	TMSOTf	tolueno	trituración
	<sup>a</sup> cc: cromatografía de columna					

15

**Ejemplo B.2 Síntesis del disacárido 9a****[0359]**

20



30

**[0360]** El disacárido **2a** (150 mg, 0,147 mmol) y el 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)etanol (50,5 mg, 0,177 mmol) se secaron azeotrópicamente usando tolueno. Se añadió DCM (5 ml), seguido de la adición de tamices moleculares activados lavados con ácido 4Å y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriarse a -10°C. Se agregaron NIS (40 mg, 0,177 mmol) y TfOH (1,3 µl, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entre -10°C y 0°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Et<sub>3</sub>N (50 µl), seguido de la adición de un 10% de solución ac. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml). El producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación se logró mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:4 a 1:2), que dio el producto 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)-2,3-di-O-benzoilo-4-O-(2-O-benzoilo-3-O-(2-naftilmetilo)-4,6-O-bencilidene-β-D-glucopiranósil)-6-O-bencil-β-D-glucopiranósida de etilo **9a** como un sólido blanco (163 mg, 89%). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 16,3° (c = 2, CHCl<sub>3</sub>). IR (película delgada, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub>: 3033, 2875, 1733, 1700, 1454, 1267, 1094, 1072. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,39 (m, 5H), 7,53 - 7,38 (m, 12H), 7,37 - 7,21 (m, 20H), 7,14 - 7,12 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,31 (dd, J = 9,1, 8,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,00 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 2H), 4,90 - 4,80 (m, 3H), 4,77 - 4,51 (m, 5H), 4,30 - 4,14 (m, 3H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,80 (dt, J = 36,0, 9,2 Hz, 3H), 3,64 - 3,27 (m, 9H), 3,08 (dd, J = 49,9, 9,8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,9, 156,6, 156,3, 139,2, 138,6, 138,5, 138,1, 138,0, 137,9, 137,4, 136,7, 136,6, 135,5, 133,4, 133,2, 133,0, 129,9, 129,6, 129,2, 128,6, 128,5 (2C), 128,4, 128,3, 128,1 (2C), 128,0 (2C), 127,9 (2C), 127,7 (2C), 127,5, 127,3, 127,0, 126,2, 126,0, 125,9, 103,7, 101,4, 100,8, 82,8, 82,1, 81,8, 77,7, 76,6, 75,5, 75,0, 74,9, 74,4, 74,3, 74,0, 73,6, 68,8, 68,0, 67,6, 67,4, 67,3, 66,1, 51,6, 47,2, 46,1. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>75</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>14</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 1234,4929, encontrado 1234,4957.

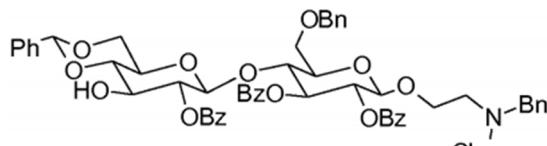
50

**[0361]** La síntesis del disacárido **9a** también se realizó a mayor escala. Cuando se emplearon 11,3 g de disacárido **2a** de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se obtuvieron 9,75 g de disacárido **9a** (93% de rendimiento).

55

**Ejemplo B.3 Síntesis del disacárido 3a****[0362]**

60



65

**[0363]** El disacárido **9a** (155 mg, 0,13 mmol) se transfirió a una mezcla agitada de diclorometano (7 ml) y agua (135  $\mu$ l) y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 minutos. Se añadió DDQ (128 mg, 0,56 mmol) lentamente durante un período de 2,5 h, hasta que se consumió todo el disacárido de partida **9a** (observado por análisis de TLC). La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:4 a 1:1), lo que dio el producto 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)-2,3-di-O-benzoílo-4-O-(2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosido de etilo **3a** como un sólido blanco (115 mg, 84%).  $[\alpha]_D^{20} = -6,7^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). **IR** (película delgada, cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\text{max}}$ : 3424, 3033, 2881, 1732, 1700, 1455, 1269, 1094, 1056, 1029. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,99 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,61 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 4H), 7,43 - 7,17 (m, 27H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,18-5,12 (m, 3H), 4,93 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 3H), 4,72 - 4,63 (m, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,32 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,27 - 4,11 (m, 2H), 4,03 - 3,78 (m, 3H), 3,73 - 3,32 (m, 9H), 3,27 (td,  $J = 9,7, 5,0$  Hz, 1H), 3,10 (dd,  $J = 47,0, 9,8$  Hz, 1H), 2,58 (br s, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165,6, 156,6, 156,3, 139,2, 138,6, 138,5, 138,2, 138,0, 137,9, 137,0, 136,7, 136,6, 133,6, 130,0, 129,5, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1 (2C), 128,0, 127,9, 127,6 (2C), 127,5, 127,3, 126,4, 103,7, 102,0, 100,7, 82,8, 81,8, 81,1, 76,8, 75,5, 75,1, 75,0 (2C), 74,5, 74,4, 73,6, 72,6, 68,7, 68,0, 67,9, 67,5, 67,4, 66,2, 51,6, 47,2, 46,1. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>64</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>14</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 1094,4303, encontrado 1094,4311.

#### Síntesis del disacárido **3a** a mayor escala:

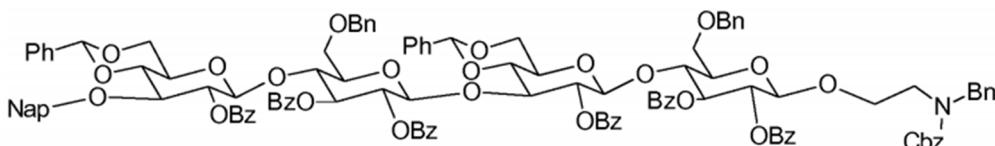
**[0364]** El disacárido **9a** (3,0 g, 2,42 mmol) se transfirió a una mezcla agitada de diclorometano (100 ml) y agua (2 ml) y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 minutos. Se añadió DDQ (2,47 g, 10,88 mmol) lentamente durante un período de 2,5 h, hasta que se consumió todo el disacárido de partida **9a** (observado por análisis TLC). La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:4 a 1:1), lo que dio el producto 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)-2,3-di-O-benzoílo-4-O-(2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosido de etilo **3a** como un sólido blanco (2,1 g, 79%).

**[0365]** La síntesis del disacárido **3a** se llevó a cabo a diferentes escalas:

	9a [g]	3a [g]	rendimiento
	0.155 g	0.155 g	84%
	0.161 g	0.103 g	72%
	0.25 g	0.12 g	55%
	3.0 g	2.1 g	79%
	9.35 g	6.4 g	77%

#### Ejemplo B.4 Síntesis del tetrasacárido **1a**

**[0366]**



**[0367]** El disacárido **3a** (110 mg, 0,10 mmol) y el disacárido **2a** (132 mg, 0,13 mmol) se secaron azeotrópicamente usando tolueno. Se añadieron DCM (4 ml) y tamices moleculares 4 Å. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se enfrió a -10°C. Se agregaron NIS (30 mg, 0,135 mmol) y TfOH (0,9  $\mu$ l, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entre -10°C y 0°C durante 1,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) y se filtró. Al filtrado se le añadió un 10% ac. La solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml) y la solución resultante se diluyó con DCM, seguido de extracción con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:4 a 1:1), lo que dio el producto 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)etilo 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-di-O-benzoílo-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosilo-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-di-O-benzoílo-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranoside **1a** como un sólido blanco (139 mg, 68%). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,00 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,97 - 7,82 (m, 3H), 7,70 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,58-6,84 (m, 26H), 5,59 - 5,42 (m, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,19 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 5,12 (td,  $J = 14,9, 8,0$  Hz, 1H), 5,02 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,87 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 4,74 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 4,60 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 4,47 (dd,  $J = 15,7, 7,9$  Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H),

4,32 - 4,27 (m, 1H), 4,24 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,94 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,80 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 1H)), 3,56 - 3,36 (m, 2H), 3,33 - 3,18 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,3, 165,0, 164,7, 164,5, 138,1, 137,2, 136,8, 135,2, 133,2, 133,0, 132,9, 132,5, 130,1, 129,9, 129,8, 129,8, 129,6, 129,2, 129,1, 128,5, 128,4, 128,3, 128,3, 128,1, 128,0, 127,8, 127,8, 127,7, 127,6, 127,2, 126,9, 126,2, 126,0, 126,0, 125,9, 125,7, 101,3, 101,1, 101,0, 100,8, 100,1, 81,4, 79,3, 77,4, 77,2, 77,0, 76,7, 75,8, 75,4, 74,1, 73,7, 73,6, 73,3, 73,1, 72,1, 68,8, 67,7, 67,0, 66,1, 65,7, 51,5. MALDI MS (TOF): [M + K]<sup>+</sup> calculado: 2092,7, encontrado: 2093,1.

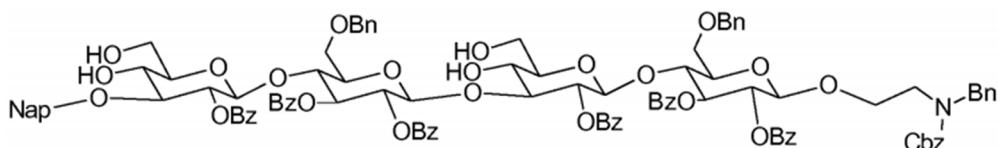
Síntesis del tetrasacárido **1a** en una escala más grande:

[0368] El disacárido **3a** (1,0 g, 0,91 mmol) y el disacárido **2a** (1,12 g, 1,18 mmol) se secaron azeotrópicamente usando tolueno. Se añadieron DCM (25 ml) y tamices moleculares 4A (2,0 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se enfrió a -10°C. Se agregaron NIS (0,27 g, 1,18 mmol) y TfOH (16 ml, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entre -10°C y 0°C durante 1,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) y se filtra. Al filtrado se le añadió un 10% ac. La solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 ml) y la solución resultante se diluyó con DCM, seguido de extracción con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1: 9 a 1: 4), lo que dio el producto 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)etilo 2-O-benzoilo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoilo-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosilo-(1→3)-2-O-benzoilo-4,6-O-bencilideno- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoilo-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranoside **1a** como un sólido blanco (1,2 g, 64%).

[0369] La síntesis del tetrasacárido **1a** también se realizó con 6,5 g de disacárido **3a**. Luego se obtuvieron 11,0 g de tetrasacárido **1a** (91% de rendimiento).

Ejemplo B.5 Síntesis del tetrasacárido **4a**

[0370]



**4a**

[0371] El Compuesto **1a** (139 mg, 0,068 mmol), PTSA (1,9 mg, 0,012 mmol) y EtSH (73  $\mu$ l, 1,02 mmol) se agregaron a DCM (5 ml) y la solución resultante se agitó temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{Et}_3\text{N}$  (50  $\mu$ l) y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:5 a 100% de acetato de etilo) obteniendo 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)etilo 2-O-benzoilo-3-O-(2-naftilmetilo)- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoilo-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosilo-(1→3)-2-O-benzoilo- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoilo-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranósido **4a** como espuma blanca (120 mg, 94%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 3H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,57 (ddd,  $J = 14,0, 12,4, 7,7$  Hz, 2H), 7,52 - 7,12 (m, 22H), 5,52 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,47 - 5,32 (m, 1H), 5,27 (dd,  $J = 9,6, 7,8$  Hz, 1H), 5,14 (t, 1H), 5,06 (dd,  $J = 10,5, 6,6$  Hz, 1H), 5,00 (dd,  $J = 13,5, 8,1$  Hz, 1H), 4,81 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,61 (t,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 4,51 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,27 (dd,  $J = 12,8, 8,6$  Hz, 1H), 4,18 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 4,15 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 4,00 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 3H), 3,45 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 3,36 (dd,  $J = 14,7, 6,8$  Hz, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H)), 3,07 - 2,96 (m, 1H). MALDI MS (TOF): [M + K]<sup>+</sup> calculado: 1916,6, encontrado: 1917,0.

Síntesis del tetrasacárido **4a** en una escala más grande:

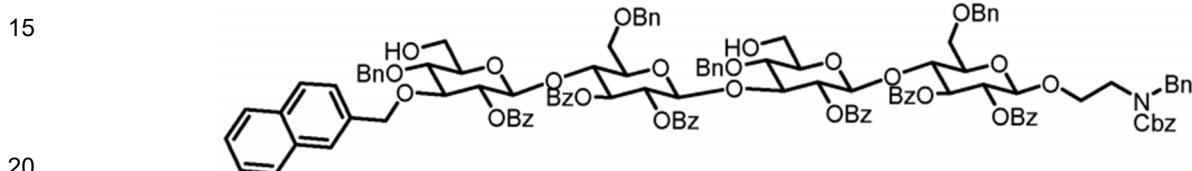
[0372] El compuesto **1a** (400 mg, 0,20 mmol), PTSA (18,7 mg, 0,09 mmol) y EtSH (210  $\mu$ l, 2,92 mmol) se agregaron a DCM (5 ml) y la solución resultante. Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{Et}_3\text{N}$  (500 ml) y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:5 a 100% de acetato de etilo) obteniendo 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)etilo 2-O-benzoilo-3-O-(2-naftilitilmétido)- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoilo-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosilo-(1→3)-2-O-benzoilo- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoilo-6-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranósido **4a** como espuma blanca (250 mg, 68%).

[0373] La síntesis del tetrasacárido **4a** se llevó a cabo a diferentes escalas:

	1a[g]	4a[g]	rendimiento
5	0.139 g	0.120 g	94%
	0.185 g	0.127 g	75%
	0.30 g	0.23 g	84%
	0.40 g <sup>a</sup>	0.25 g	68%
	<sup>a</sup> crudo		

## 10 Ejemplo B.6 Síntesis del tetrasacárido 11a

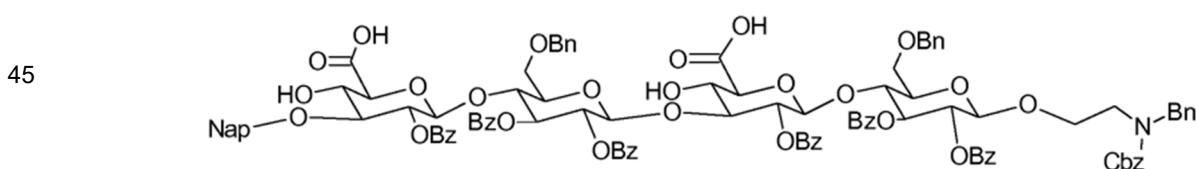
[0374]



[0375] El compuesto **1a** (8,79 g, 4,28 mmol) en DCM anhídrico (85 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno y se añadió BH<sub>3</sub>.THF (1M en THF, 43 ml, 43,0 mmol) seguido de AgOTf (315 mg, 1,22 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4,5 h hasta que se completó la reacción (60% de EtOAc/tolueno). A continuación, la reacción se detuvo con metanol (17 ml) (cuidado: efervescencia - emisiones de gas de hidrógeno). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente antes de basificar con trietiloamina (6 ml) y se agitó durante 30 min más. Luego se evaporó la MR hasta un volumen mínimo y se diluyó con DCM (100 ml) y agua (50 ml). Después de la separación de la capa, la capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron luego con dil. HCl (50 ml), sat. NaHCO<sub>3</sub> (50 ml x 2), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre anhídrico. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (~ 25 g), se filtró, se evaporó para obtener un líquido gomoso incoloro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice usando acetona en tolueno. El compuesto del título 11a se obtuvo como un sólido incoloro (6,85 g, 78%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 - 6,66 (m, 67H), 5,54 - 5,24 (m, 3,5H), 5,17 - 4,95 (m, 5H), 4,88-4,46 (m, 7,5H), 4,46 - 4,23 (m, 6H), 4,17 - 4,01 (m, 3H), 4,00 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 2,96 (m, 19H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5165,5, 165,3, 165,1, 165,0, 164,8, 163,8, 138,6, 138,1, 137,9, 135,4, 133,6, 133,2, 133,0, 132,8, 130,0, 129,8, 129,76, 129,7, 129,5, 129,4, 129,1, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,47, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,7, 127,6, 127,3, 126,7, 126,0, 125,99, 125,9, 101,1, 100,7, 100,66, 100,3, 82,3, 80,2, 77,5, 76,0, 75,6, 75,5, 75,0, 74,7, 74,6, 73,7, 73,6, 73,5, 72,3, 68,8, 67,9, 67,2, 61,9, 61,3, 51,7.

## 40 Ejemplo B.7 Síntesis del tetrasacárido 5a

[0376]



[0377] El tetrasacárido **4a** (34 mg, 0,018 mmol) se tomó en una mezcla de DCM-agua (0,7 ml/0,14 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregaron TEMPO (0,57 mg, 0,004 mmol) y BAIB (35 mg, 0,109 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y se calentó lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación adicional durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con DCM (10 ml) y agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó luego por cromatografía flash utilizando DCM (100%), DCM-acetona (10:1) y finalmente DCM-acetona-AcOH (100:10:1) para obtener el compuesto del título 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)etilo 2-O-benzoyl-3-O-(2-naftilmetilo)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoyl-6-O-bencil-β-D-glucopiranosil-(1→3)-2-O-benzoyl-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoyl-6-O-bencil-β-D-glucopiranosido **5a** como un sólido blanquecino. Este compuesto se transfirió a la siguiente reacción sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 - 6,74 (m, 57H), 5,50 - 5,36 (m, 2H), 5,18-5,03 (m, 2H), 5,02 - 4,83 (m, 5H), 4,71 - 4,59 (m, 3H), 4,49 - 4,45 (m, 3H), 4,41 - 4,02 (m, 7H), 3,93 - 3,35 (m, 13H), 3,26 - 3,06 (m, 3H). MALDI MS (TOF): [M + Na]<sup>+</sup> calculado: 1929,946, encontrado: 1929,967.

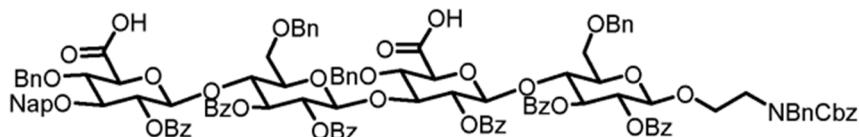
65 Síntesis del tetrasacárido **5a** en una escala más grande:

[0378] El tetrasacárido **4a** (100 mg, 0,05 mmol) se tomó en una mezcla de DCM-agua (3 ml/0,6 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregaron TEMPO (2 mg, 0,01 mmol) y BAIB (103 mg, 0,32 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 20 min y se calentó lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación adicional durante 4 – 6 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con DCM (5 ml) y agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó luego por cromatografía flash utilizando DCM (100%), DCM-acetona-AcOH (9:1:0 a 9:1:0,2) para obtener el compuesto del título 2-(bencil(benzoicocarbonilo)amino)etilo 2-O-benzilo-3-O-(2-naftilmetilo)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-2,3-di-O-benzilo-6-O-bencil-β-D-glucopiranosil-(1→3)-2-O-benzilo-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-2,3-di-O-benzilo-6-O-bencil-β-D-glucopiranosido **5a** como un sólido blanquecino (63 mg, 62%).

[0379] La síntesis del tetrasacárido **5a** también se realizó con 145 mg de tetrasacárido **4a**. Luego se obtuvieron 39 mg de tetrasacárido **5a** (62% de rendimiento).

#### Ejemplo B.8 Síntesis del tetrasacárido **12a**

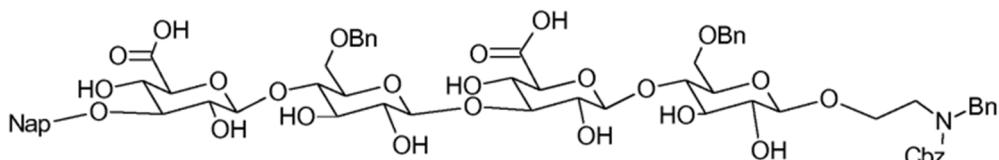
[0380]



[0381] Al tetrasacárido **11a** (6,35 g, 3,08 mmol) en una mezcla de DCM (125 mL) - agua (25 mL) se agregaron TEMPO (0,12 g, 0,77 mmol) y BAIB (5,96 g, 18,50 mmol) se añadieron y la solución se agitó a 0°C durante 20 min y luego a 10°C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación adicional durante 2 h. Se añadió TEMPO (50 mg) más y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h más. La reacción se controló por TLC (30% de acetona/DCM + 2% de AcOH). La reacción mostró la presencia de producto intermedio y producto, por lo que se agregó más TEMPO (70 mg) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con DCM (50 ml) y agua (50 ml). Separar las capas, y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (~ 25 g), se filtraron y el filtrado se concentró al vacío a una temperatura del baño de 30-35°C del evaporador rotatorio para obtener el producto bruto. La purificación se realizó en cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM-10% de acetona/DCM + 1% de AcOH. El Compuesto del título **12a** se obtuvo como un sólido blanquecino (5,48 g, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, 8,08-6,87 (m, 67H), 5,64 - 5,56 (m, 1H), 5,50 - 5,35 (m, 1H), 5,31 - 4,86 (m, 9H), 4,81 - 4,73 (m, 3H), 4,63 - 4,09 (m, 12H), 4,02 - 3,18 (m, 17H), 3,03 - 2,81 (m, 1H).

#### Ejemplo B.9 Síntesis del tetrasacárido **7a**

[0382]



**7a**

El compuesto bruto **5a** (34,5 mg, 0,018 mmol) del paso anterior y el metóxido de sodio (20 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml). La solución resultante se agitó durante 4 días a 40°C. La solución resultante se neutralizó mediante la adición de la resina Amberlite® IR120 H<sup>+</sup>, seguido de agitación durante 10 min. La suspensión clara se filtró y se lavó a fondo con metanol. El filtrado se concentró al vacío y posteriormente se trituró con acetato de etilo en hexanos (1:10). El compuesto del título 2-(bencil(benzoicocarbonilo)amino)etilo 3-O-(2-naftilmetilo)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-6-O-bencil-β-D-glucopiranosil-(1→3)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-6-O-bencil-β-D-glucopiranosido **7a** se obtuvo como un sólido blanquecino (20,2 mg, 87% en dos pasos), que se transfirió al siguiente paso sin ninguna purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 - 6,99 (m, 27H), 5,11 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,67 - 4,32 (m, 9H), 4,20 (dd, J = 31,8, 8,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,15 (m, 24H). MALDI MS (TOF): [M-H+Na]<sup>+</sup> calculado: 1304,2898, encontrado: 1304,764.

Síntesis del tetrasacárido **7a** en una escala más grande:

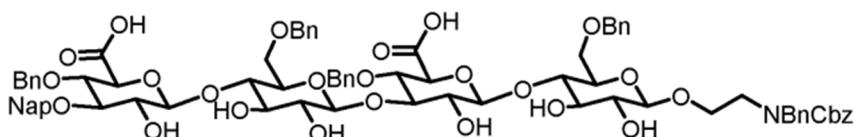
[0383] El Compuesto **5a** (62 mg, 0,032 mmol) se tomó en THF (4 ml) y se le añadió una solución metanólica de 0,5 M de metóxido de sodio (2,1 ml, 1,07 mmol). La solución resultante se agitó a 40°C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y luego se diluyó con metanol (5 ml) y se neutralizó mediante la adición de la resina Amberlite® 120 H<sup>+</sup>. La mezcla se filtró y se lavó concienzudamente con metanol. El filtrado se concentró al vacío

5 hasta un sólido amarillo pálido. El producto bruto se trituró posteriormente con éter dietilo (3 x 2 ml). El compuesto del título 2-(bencil(benciloxicarbonil)amino)etilo 3-O-(2-naftilmetilo)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-6-O-bencil-β-D-glucopiranosil -(1→3)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-6-O-bencil-β-D-glucopiranosido **7a** se obtuvo como un sólido blanquecino (35 mg, 84%), que se transfirió al siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

10 [0384] La síntesis del tetrasacárido **7a** también se realizó con 90 mg del tetrasacárido **5a**. Luego se obtuvieron 55 mg de tetrasacárido **7a** (91% de rendimiento).

#### Ejemplo B.10 Síntesis del tetrasacárido **13a**

15 [0385]

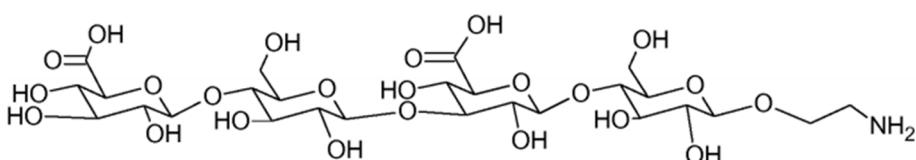


20 [0386] Se tomó Diácido **12a** (5,15 g, 2,47 mmol) en THF (100 ml) en un RBF de 500 ml en atmósfera de nitrógeno equipado con una barra de agitación y agitación de 250 rpm a temperatura ambiente. Se añadió una solución metanólica 0,5 μm de metóxido de sodio (247 ml, 123,37 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante 25 h. La reacción se controló por RMN y la TLC [(30% de MeOH/acetona+~2 gotas de AcOH y 30% de acetona/DCM+~1-2% AcOH)]. Se elaboró una alícuota de la mezcla de reacción y se analizó por RMN]. La mezcla de reacción se evaporó en vacío a 30-35°C temperatura de baño de evaporador rotatorio durante 15 min a volumen mínimo y

25 después se diluyó con acetato de etilo (~ 150 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se acidificó usando 50% solución ac. de AcOH (50 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío a una temperatura del baño de 30-35°C del evaporador rotatorio en un 100 ml de RBF bajo vacío para obtener un color amarillo sólido. Luego se añadió etanolacetato/hexanos al -2% (~ 25 ml) al sólido en el RBF, 30 se calentó el RBF a 45°C en el baño de agua y se trituró, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con -2% etiloacetato/hexanos tibios cuatro veces más y se secó a alto vacío para obtener un sólido amarillo pálido como el producto deseado **13a** (3,0 g, 83%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ, 08,08-6,88 (m, 37H), 5,10 - 4,93 (m, 5H), 4,76 (d, J = 7,8 Hz , 1H), 4,75 - 4,63 (m, 2H), 4,61 - 4,54 (m, 4H), 4,51 - 4,37 (m, 5H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,94 - 3,36 (m, 23H), 3,27 - 3,21 (m, 1H).

35 [0387] Ejemplo B.11 Síntesis del tetrasacárido **8a**

40



**8a**

45 [0388] El tetrasacárido **7a** (20 mg) se tomó en una mezcla de H<sub>2</sub>O-<sup>t</sup>BuOH-DCM (1 ml/2 ml/0,2 ml) y se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C (22 mg) al 20%. La solución se desgasificó y posteriormente se agitó en una atmósfera hidrogenada durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un filtro hidrofóbico de PTFE y el filtro se lavó a fondo con metanol (5 x 3 ml), agua-metanol (5 x 3 ml) y finalmente con NH<sub>4</sub>OH en metanol (3 ml en 15 ml). Despues de la evaporation del filtrado y secado al vacío, el compuesto diana 2-aminoetilo β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-β-D-glucopiranosil-(1→3)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-β-D-glucopiranosido **8a** (9,2 mg, 79%) se obtuvo como un material blanco.

50 [0389] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,84 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,56 (d, J = 8,0Hz, 2H), 4,53 (d, J = 7, 9Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 3H), 3,89 - 3,75 (m, 5H) , 3,72 - 3,49 (m, 10H), 3,43 - 3,34 (m, 3H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 2H) <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 175,4, 175,2, 102,3, 102,2, 102,0, 101,8, 82,7, 78,9, 78,6, 75,7, 75,65, 75,2, 74,8, 74,7, 74,1 (2C), 73,1, 72,9, 72,87, 72,7, 71,6, 70,1, 65,7, 60,0, 59,84 , 39,3. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NNaO<sub>23</sub> [M + Na]<sup>+</sup>, 760,2124, encontrado 760,2134.

Síntesis del tetrasacárido **8a** en una escala más grande:

[0390] El tetrasacárido **7a** (35 mg) se tomó en una mezcla de H<sub>2</sub>O-tBuOH-DCM (0,2 ml/1 ml/0,5 ml) y se añadió una suspensión de Pd/C al 10% (10 mg) en tBuOH (1 ml). La mezcla de reacción se purgó en hidrógeno gas y posteriormente se agitó en una atmósfera hidrogenada durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un filtro hidrofóbico de PTFE y el filtro se lavó a fondo con metanol (5 x 3 ml), agua-metanol (6:4, 5 x 3 ml). El filtrado se evaporó a sequedad al vacío para obtener un sólido blanquecino (17 mg, 84,5% de rendimiento bruto). El producto bruto se purificó luego por cromatografía en columna C<sub>18</sub> Sepak usando agua y metanol en agua para obtener el producto principal deseado en fracciones en agua. La liofilización de las fracciones de agua produjo el producto deseado 2-aminoetilo β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-β-D-glucopiranósido **8a** como un sólido blanco hinchado (13 mg, 65%).

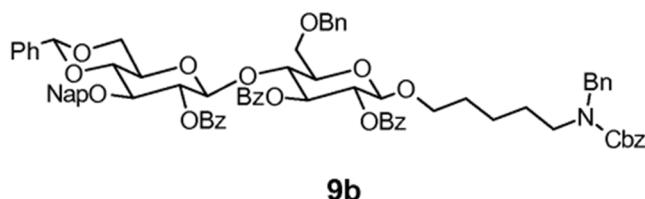
[0391] La síntesis de tetrasacárido **8a** también se realizó con 55 mg de tetrasacárido **7a**. Luego se obtuvieron 19 mg de tetrasacárido puro **8a** (60% de rendimiento; 73% de rendimiento del producto bruto).

[0392] La síntesis de tetrasacárido **8a** también se realizó con 800 mg de tetrasacárido **13a**. Luego se obtuvieron 360 mg de tetrasacárido puro **8a** (89% de rendimiento).

### C. Síntesis del tetrasacárido ST3 que porta un enlazador aminopentilo

#### Ejemplo C.1 Síntesis del disacárido **9b**

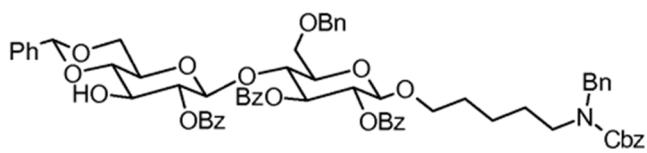
[0393]



[0394] 2,3-Di-O-benzoílo-4-O-(2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-β-D-glucopiranósido)-6-O-bencil-1-tio-β-D-glucopiranoso de etilo **2a** (150 mg, 0,147 mmol) y el alcohol amino protegido HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-N(Bn)Cbz (62,8 mg, 0,192 mmol) se secaron azeotrópicamente usando tolueno. Se añadió diclorometano (5 ml), seguido de la adición de 4Å MS lavado con ácido activado y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriarse a -10°C. Se agregaron NIS (40 mg, 0,177 mmol) y TfOH (1,3 µl, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entre -10°C y 0°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con Et<sub>3</sub>N (50 µl), seguido de la adición de un 10% solución ac. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml). El producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:4 a 1:2). que dio el producto 5-(bencil(benciloxicarbonil)amino)-pentilo 2,3-di-O-benzoílo-4-O-(2-O-benzoílo-3-O-(2-naftilmetilo)-4,6-O-bencilideno-β-D-glucopiranósido)-6-O-bencil-β-D-glucopiranósido **9b** como un sólido blanco (189 mg, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, 2H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58-7,03 (m, 35H), 5,57 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,34 - 5,24 (m, 2H), 5,16 (t, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,87 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,58-4,40 (m, 3H), 4,34 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,41 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,36 - 3,23 (m, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,84 (m, 2H), 2,70 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,45 - 1,25 (m, 4H), 1,18-0,95 (m, 2H)). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,1, 164,6, 137,2, 135,3, 133,2, 133,0, 132,9, 129,8, 129,8, 129,6, 129,5, 129,0, 128,4, 128,2, 127,9, 127,8, 127,8, 127,6, 126,9, 126,1, 126,0, 125,9, 125,7, 101,2 101,0, 100,9, 81,4, 75,8, 74,5, 73,7, 73,4, 67,0, 65,8, 50,3, 47,0, 46,1, 29,0, 28,9, 22,9. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>78</sub>H<sub>76</sub>NO<sub>16</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 1305,5062, encontrado 1305,5056.

#### Ejemplo C.2 Síntesis del disacárido **3b**

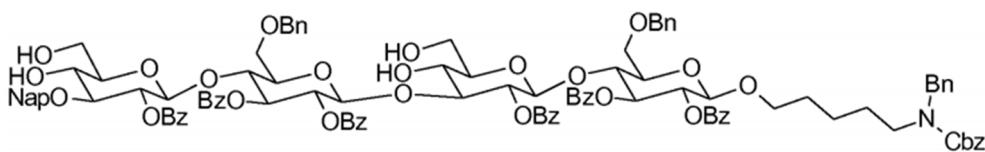
[0395]



**[0396]** El disacárido **9b** (145 mg, 0,113 mmol) se transfirió a una solución agitada de diclorometano (7 ml) y agua (122 ml) y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 min. Se añadió DDQ (115 mg, 0,51 mmol) lentamente durante un período de 2,5 h, hasta que se consumió todo el disacárido de partida **9b** (observado por análisis de TLC). La reacción se detuvo con una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:4 a 1:1), lo que dio el producto 5-(bencil(benciloxicarbonil)amino)-pentilo 2,3-di-O-benzoílo-4-O-(2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-β-D-glucopiranósil)-6-O-bencil-β-D-glucopiranósido **3b** como una espuma blanca (112 mg, 87%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,798 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 - 7,14 (m, 29H), 5,58 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,31 (t, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 3H), 4,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 4,36 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 4,14 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 11, 1, 3,1 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,31 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,12 (td, J = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 2H), 2,66 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,39 - 1,24 (m, 4H), 1,13 - 0,98 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,4, 165,1, 136,7, 133,4, 133,0, 129,9, 129,7, 129,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 127,9, 127,9, 127,8, 126,2, 101,6, 101,0, 100,9, 80,5, 75,9, 74,7, 74,6, 73,5, 71,8, 67,1, 65,8, 50,0, 45,3, 28,8, 22,8. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>67</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>16</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 1164,4358, encontrado 1164,4353.

#### Ejemplo C.3 Síntesis de tetrasacárido **4b**

**[0397]**

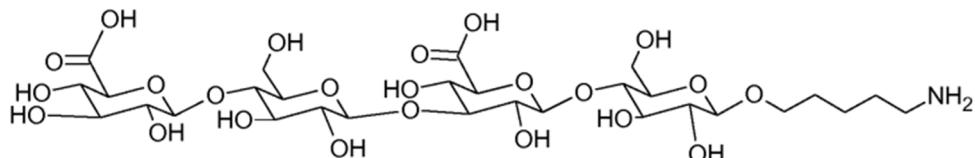


a) El disacárido **3b** (129 mg, 0,113 mmol) y el disacárido donante **2b** (149 mg, 0,147 mmol) se secaron azeotrópicamente usando tolueno. Se añadieron diclorometano (3 ml) y 4Å MS y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se enfrió a -10°C. Se agregaron NIS (34 mg, 0,152 mmol) y TfOH (0,9 ml, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entre -10°C y 0°C durante 1,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) y se filtró. Al filtrado se le añadió un 10% de solución ac. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml) y la solución resultante se diluyeron con diclorometano, seguido de extracción con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío.

b) El sólido bruto subsiguiente (que contiene **1b**) se transfirió a una solución agitada de PTSA (3,7 mg, 0,02 mmol) y EtSH (141 µl, 1,95 mmol) en diclorometano (3,5 ml) y la solución resultante. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Et<sub>3</sub>N (50 µl) y se concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos (1:5 a 100% de acetato de etilo) obteniendo el producto de tetrasacárido 5-(bencil(benciloxicarbonil)amino)-pentilo 2-O-benzoílo-3-O-(2-naftilmiletil)-β-D-glucopiranósil-(1→4)-2,3-di-O-benzoílo-6-O-bencil-β-D-glucopiranósido **4b** en forma de espuma blanca (161 mg, 64% en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 13,4, 7,3 Hz, 6H), 7,73 - 7,17 (m, 49H), 5,54 - 5,39 (m, 2H), 5,33 - 5,21 (m, 2H), 5,14 - 5,05 (m, 3H), 4,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,69 (m, 2H), 4,58 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 7,6, 5,9 Hz, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 5H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,16 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 27,9, 9,2 Hz, 3H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,48 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,46 - 3,37 (m, 3H), 3,34 (dd, J = 15,4, 6,8 Hz, 3H), 3,28-3,12 (m, 4H), 3,07 - 2,94 (m, 4H), 2,94 - 2,87 (m, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 4H), 1,14 - 0,98 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,1 (2C), 165,0, 164,9, 164,6, 163,7, 137,93, 137,2, 135,2, 133,4, 133,0, 133,0, 132,9, 132,8, 132,5, 130,0, 129,6, 129,59, 129,5, 129,4, 129,3, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,6, 127,2, 126,6, 126,1, 125,9, 125,6, 100,9 (2C), 100,1, 84,9, 82,0, 77,2, 75,7, 75,5, 75,3, 74,8, 74,50, 74,5, 74,1, 73,6, 73,4, 73,2, 72,0, 71,7, 71,5, 70,2, 69,2, 67,0, 62,3, 61,6, 50,5, 47,0, 46,0, 28,9, 28,8, 22,9. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>111</sub>H<sub>109</sub>NO<sub>29</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 1942,6983, encontrado 1942,7086.

#### Ejemplo C.4 Síntesis de tetrasacárido

**[0398]**



10

a) El tetrasacárido **4b** (160 mg, 0,083 mmol) se tomó en una mezcla de diclorometano (2,5 ml) y agua (0,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadieron TEMPO (2,6 mg, 0,017 mmol) y BAIB (188 mg, 0,583 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos y se calentó lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación adicional durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con diclorometano (10 ml) y agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó luego por cromatografía flash usando diclorometano (100%), diclorometano/acetona (10:1) y finalmente diclorometano/acetona/AcOH (100:10:1) para obtener 5-(bencil(benciloxicarbonil)amino)pentilo 2-O-benzoilo-3-O-(2-naftilmetilo)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoilo-6-O-bencil-β-D-glucopiranosil-(1→3)-2-O-benzoilo-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-2,3-di-O-benzoilo-6-O-bencil-β-D-glucopiranoside **5b** como un sólido blanquecino. Este diácido **5b** se transfirió a la siguiente reacción sin purificación adicional, asumiendo la conversión total al producto deseado (rendimiento del 100%).

15

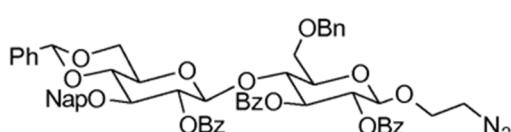
b) El tetrasacárido **5b** (143 mg, 0,073 mmol) se tomó en una solución metanólica de 0,5 μm de metóxido de sodio (20 ml, 1,07 mmol) y diclorometano (1-4 ml) y la solución resultante se agitó a 50°C durante 4 días. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y luego se diluyó con metanol (5 ml) y se neutralizó mediante la adición de la resina Amberlite® IR120 H<sup>+</sup>. La suspensión clara se filtró y se lavó a fondo con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El sólido incoloro restante 5-(bencil(benciloxicarbonil)amino)-pentilo 3-O-(2-naftilmetilo)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-6-O-bencil-β-D-glucopiranosil-(1→3)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-6-O-bencil-β-D-glucopiranósido **7b** se transfirió al siguiente paso sin purificación adicional.

20

c) Tetrasacárido **7b** (97 mg, 0,073 mmol) se tomó en una mezcla de H<sub>2</sub>O (2 ml), tBuOH (4 ml) y diclorometano (0,3 ml) y se añadió al 20% de Pd / C (97 mg). La solución se desgasificó a presión reducida y posteriormente se agitó en una atmósfera hidrogenada durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un filtro hidrofóbico de PTFE y el filtro se lavó a fondo con agua y metanol. Despues de evaporar el filtrado y secar al vacío, el compuesto diana 5-aminopentil β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-β-D-glucopiranosil-(1→3)-β-D-glucopiranuronosil-(1→4)-β-D-glucopiranósido **8b** se obtuvo como un sólido blanquecino (35 mg, 61% en tres pasos). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,49 - 4,30 (m, 3H), 3,98 (dd, J = 12,5, 9,9 Hz, 1H), 3,88-3,76 (m, 5H), 3,73 - 3,64 (m, 6H), 3,63 - 3,33 (m, 16H), 3,29 - 3,21 (m, 3H), 3,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 2H). HRMS (ESI-) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>29</sub> [M - H]<sup>-</sup> 778,2617, encontrado 778,2672.

#### D. Síntesis del tetrasacárido ST3 que contiene un enlazador azidoetilo

##### Ejemplo D. 1 Síntesis del disacárido **9c**

45  
[0399]

55

**[0400]** 2-O-Benzoilo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-1-tio-β-D-glucopiranosido de etilo **18a** (2,6 g, 4,67 mmol) y 1-azidoetilo 2,3-di-O-benzoilo-4,6-O-bencilideno-1-β-D-glucopiranosido (3,07 g, 5,60 mmol) se disolvieron en DCM (60 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se enfriaron a 0°C (mezcla de hielo y agua). Se añadieron NIS (1,26 g, 5,60 mmol) y ácido trifílico (0,1141 ml, 5,60 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. Despues de 30 minutos se completó la reacción. El análisis de TLC (n-Hex/EtOAc=1:1) mostró la desaparición de la mancha del donante y la presencia de una mancha nueva. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 ml). El compuesto bruto se extrajo con DCM (20 ml x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2). Despues de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico (~ 20 g), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El producto orgánico crudo se purificó mediante una cromatografía corta en gel de

sílice (columna ø 40 X 450 mm) utilizando un sistema de gradiente n-Hex/EtOAc. El compuesto del título **9c** se obtuvo (5,58 g, 66%) como un sólido blanco pardusco. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>60</sub>H<sub>55</sub>O<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1064,3582, encontrado 1064,3695.

5 Síntesis alternativa de disacárido **9c**

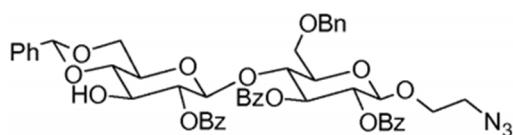
[0401] El disacárido **2a** (0,9 g, 0,88 mmol) y el cloroetanol (0,14 g mg, 01,77 mmol) se disolvieron en DCM (4,5 ml) en 50 ml de RBF a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se enfrió a 0°C (mezcla hielo-agua en isoterma). Se añadieron NIS (0,24 mg, 1,06 mmol) y ácido tríflico (22 uL, 0,18 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C.

10 Después de 30 minutos se completó la reacción. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml). El compuesto bruto se extrajo en DCM (20 ml x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2). Despues de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro (~ 20 g), se filtró y se concentró a 30-35°C. Temperatura del baño C del evaporador rotatorio en un RBF de 250 ml durante 30-45 minutos para obtener el crudo. El producto orgánico crudo se purificó mediante una cromatografía corta en gel de sílice usando sistema de gradiente n-Hex/EtOAc. La fracción que contenía el producto se concentró al vacío y luego se secó durante 16 h para proporcionar 0,8 g (87%) de compuesto intermedio clorado como un sólido blanco. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>60</sub>H<sub>55</sub>ClO<sub>14</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1057,3178, encontrado 1057,3191.

20 [0402] El intermedio clorado, 0,76 g (0,24 mmol) se disolvió en anhidro. Se añadieron DMF (8 ml), azida sódica (0,10 g, 1,48 mmol) y 18-Corona-6 (0,2130 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. Despues de completar la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc: Gradiente). El producto se secó a alto vacío durante 16 h para proporcionar **9c** (0,61 g, 80%) como un sólido blanco.

Ejemplo D.2 Síntesis del disacárido **3c**

[0403]

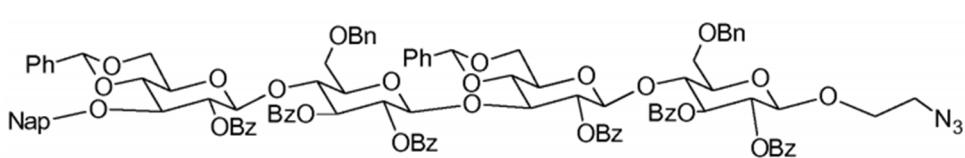


**3c**

[0404] El disacárido **9c** (0,5 g, 0,48 mmol) se transfirió a una solución en agitación de DCM (17 ml) y agua (0,3 ml) y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 minutos. bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió DDQ (0,49 g, 2,15 mmol) lentamente durante un período de 2,5 h, el análisis por TLC (40% de EtOAc/hexanos) mostró la ausencia del material de partida y la presencia del producto después de 4 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y se extrajo en DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre anhidro. MgSO<sub>4</sub> (~ 50 g), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el crudo como un aceite amarillo pálido. La purificación se realizó en cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna de 12 g) utilizando acetato de etilo en hexanos. El compuesto del título **3c** se obtuvo como un sólido blanco esponjoso (0,32 g, 75%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>49</sub>H<sub>47</sub>O<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 924,2956, encontrado 924,2997.

Ejemplo D.3 Síntesis del tetrasacárido **1c**

[0405]



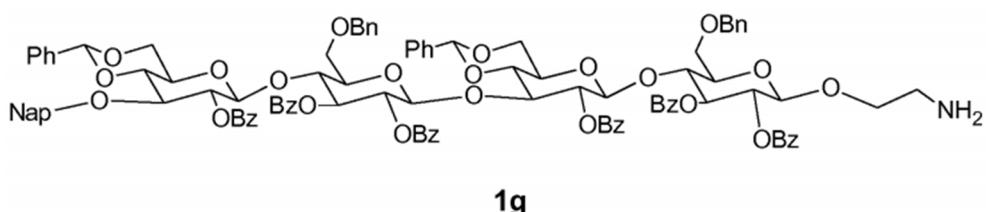
**1c**

[0406] Se tomaron disacárido **2a** (0,21 g, 0,20 mmol) y disacárido **3c** (0,14 g, 0,16 mmol) en 50 ml de tolueno anhidro y se evaporaron al vacío durante 30 minutos a sequedad y se repitió este proceso de secado azeotrópico dos veces más. El material se secó a alto vacío durante 12 h. A continuación se añadió DCM anhidro (6 ml) en

atmósfera de argón y se agitó a 300 rpm. Se agregaron aproximadamente 400 mg secados de 4 Å de tamices moleculares (MS), se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se enfriaron a -5°C (mezcla de hielo-acetona). Se agregaron NIS (0,045 g, 0,20 mmol) y ácido triflico (3 mL, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 min. Luego se calentó lentamente a 10°C durante 0,5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC (acetato de etilo al 40% en n-hexano) mostró la desaparición del disacárido **2a** y la presencia de un nuevo punto. La reacción se detuvo a 5°C mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL). El compuesto bruto se extrajo con DCM (25 mL x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL x 2) y salmuera (50 mL x 2). Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico (~ 5 g), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El producto orgánico bruto se purificó por cromatografía flash (columna 12g columna) utilizando un sistema de gradiente n-Hex/EtOAc. El compuesto de título **1c** se obtuvo (0,1447 g, 50%) como un sólido blanco. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>107</sub>H<sub>97</sub>O<sub>27</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1878,6207 encontrado 1878,6294.

#### Ejemplo D.4 Síntesis del tetrasacárido **1g**

[0407]

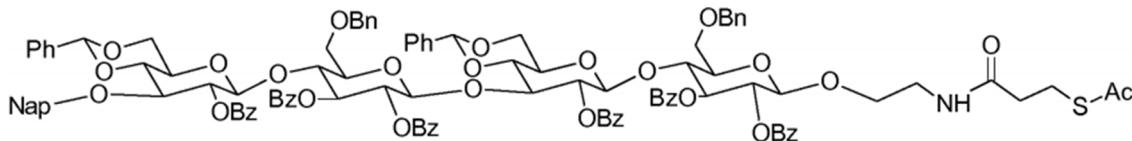


[0408] El tetrasacárido **1c** (0,1 g, 0,05 mmol) se disolvió en DCM anhídrico (3 mL). Se añadieron ácido acético (150 µL) y zinc (106 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite (1 cm). La almohadilla se lavó con DCM (30 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida.

La purificación se realizó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH). La fracción que contenía el producto puro se recogió, se concentró a vacío y se secó a alto vacío para proporcionar 1 g (98 mg, 100%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>107</sub>H<sub>99</sub>O<sub>27</sub>NH<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 1830,6483, encontrado 1830,6445.

#### Ejemplo D.4 Síntesis del tetrasacárido **1H**

[0409]



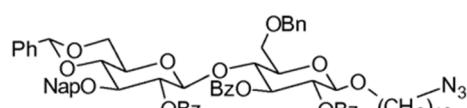
[0410] El tetrasacárido **1g** (0,04 g, 0,02 mmol) y el 3-(acetiltio)-propionato de N-succinimidilo (0,107 g, 0,44 mmol) se disolvieron en DCM anhídrico (3 mL) y trietiloamina (0,1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación se realizó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH). La fracción que contenía el producto deseado se recogió, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar **1H** (29 mg, 65%).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calc. para C<sub>112</sub>H<sub>105</sub>O<sub>29</sub>NSNa<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1982,6391, encontrado 1982,6362.

#### E. Síntesis del tetrasacárido ST3 que contiene un enlazador de azidodecilo

##### Ejemplo E.1 Síntesis del disacárido **9d**

[0411]

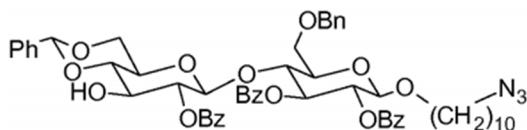


**9d**

[0412] 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-1-tio-β-D-glucopiranósido de etilo **18a** (0,25 g, 0,25 mmol) y 10-azido-1-decanol (0,098 g, 0,50 mmol) se disolvió en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 5 min, y luego se enfrió a 0°C (mezcla de hielo y agua). Se añadieron NIS (67 mg, 0,29 mmol) y ácido tríflico (6 µl, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. Después de 30 minutos se completó la reacción. El análisis de TLC (n-Hex/EtOAc = 2:1) mostró la desaparición de la mancha del donante y la presencia de una mancha nueva. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml). El compuesto bruto se extrajo con DCM (20 ml x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml x 2) y salmuera (30 ml x 2). Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro (~ 5 g), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El producto orgánico crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando un sistema de gradiente n-Hex/EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título **9d** (0,2064 g, 73%) como un sólido blanco. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>68</sub>H<sub>71</sub>O<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1176,4834, encontrado 1176,4812.

### Ejemplo E.2 Síntesis de disacárido **3d**

[0413]

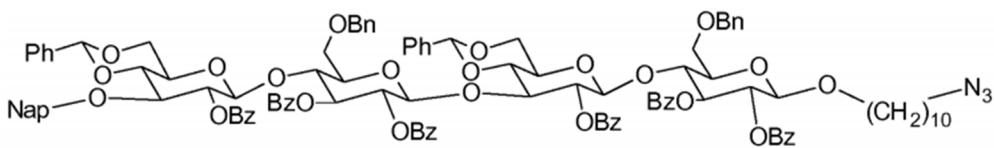


**3d**

[0414] El disacárido **9d** (0,2 g, 0,19 mmol) se transfirió a una solución en agitación de DCM (6 ml) y agua (0,12 ml) y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 min bajo atmósfera de nitrógeno y se agita a 400 rpm. Se añadió DDQ (0,2 g, 0,86 mmol) lentamente durante un período de 2,5 h, el análisis de TLC (40% de EtOAc/hexanos) mostró la presencia de un nuevo punto ligeramente polar a la mayor cantidad de material de partida, incluso después de 2 h, se agitó la mezcla de reacción durante 2 h más a temperatura ambiente. El análisis por TLC (40% de EtOAc/hexanos) mostró la ausencia del material de partida y la presencia del producto después de 4 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y se extrajo en DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre anhidro. MgSO<sub>4</sub> (~ 5 g), se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un aceite amarillo pálido. La purificación se realizó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en hexanos. El compuesto del título **3d** se obtuvo como un sólido blanco esponjoso (0,11 g, 57%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>57</sub>H<sub>63</sub>O<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1036,4208, encontrado 1036,4194.

### Ejemplo E.3 Síntesis del tetrasacárido **1d**

[0415]



**1d**

[0416] Se tomaron disacárido **2a** (0,130 g, 0,13 mmol) y disacárido **3d** (0,1 g, 0,099 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) y se evaporaron al vacío durante 30 minutos hasta sequedad y se repitió este proceso de secado azeotrópico dos veces más. El material se secó a alto vacío durante 12 h. Entonces DCM anhid. (2,5 ml) se añadió en atmósfera de argón y se agitó a 300 rpm. Se añadieron aproximadamente 1 g de tamices moleculares 4 Å secados (MS), se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se enfriaron a -5°C (mezcla de hielo-acetona). Se añadieron NIS (0,029 g, 0,13 mmol) y ácido tríflico (2 ml, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. Luego se calentó lentamente a 0°C durante 0,5 h, 10°C durante 30 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de TLC (acetato de etilo al 40% en n-hexano) mostró la desaparición de la mancha del donante y la presencia de una mancha nueva. La reacción se detuvo a 5°C mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL). El compuesto bruto se extrajo con DCM (20 ml x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2). Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro (~ 5 g), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto bruto. El producto orgánico bruto se purificó por cromatografía flash (12 g de sílice) utilizando n-Hex/EtOAc (0,1104 mg, 59%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>115</sub>H<sub>113</sub>O<sub>27</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup>

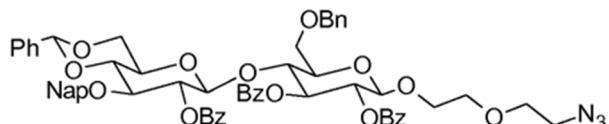
1990,7459, encontrado 1990,7459.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,06 - 6,83 (m, 57H), 5,51 (dd,  $J$  = 9,8,9,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 3H), 5,19 - 5,01 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 4,88-4,66 (m, 2H), 4,64 - 4,40 (m, 5H), 4,23 (dd,  $J$  = 12,2, 9,0 Hz, 2H), 4,14 - 3,99 (m, 2H), 3,92 (t,  $J$  = 9,4 Hz, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,69 - 3,39 (m, 5H), 3,40 - 3,18 (m, 5H), 3,17 - 2,97 (m, 4H), 2,73 - 2,50 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,47 - 0,85 (m, 12H).

5

#### F. Síntesis del tetrasacárido ST3 que contiene un enlazador de 2-(2-azidoetoxi)etilo

##### Ejemplo F.1 Síntesis del disacárido 9e

10 [0417]



9e

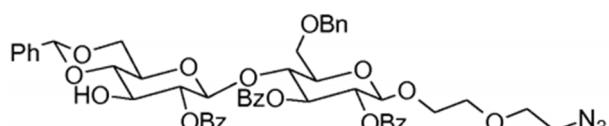
20

[0418] 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de etilo **18a** (0,25 g, 0,25 mmol) y 2-(2-azidoetoxi)etanol (0,07 g, 0,50 mmol) se disolvieron en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente para 5 min, y luego se enfriaron a 0°C (mezcla de hielo y agua). Se añadieron NIS (67 mg, 0,29 mmol) y ácido trifílico (6  $\mu$ l, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. Después de 30 minutos se completó la reacción. El análisis de TLC (n-Hex/EtOAc = 2:1) mostró la desaparición de la mancha del donante y la presencia de una mancha nueva. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml). El compuesto bruto se extrajo con DCM (20 ml x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml x 2) y salmuera (30 ml x 2). Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro (~ 5 g), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto orgánico bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de 12 g) utilizando un sistema de gradiente n-Hex/EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título **9e** (0,1925 g, 72%) como un sólido blanco. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>62</sub>H<sub>59</sub>O<sub>15</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1108,3844, encontrado 1108,3839.

##### Ejemplo F.2 Síntesis del disacárido 3e

35

[0419]



3e

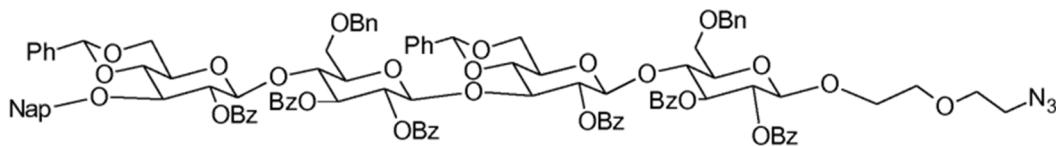
45

[0420] El disacárido **9e** (0,18 g, 0,17 mmol) se transfirió a una solución en agitación de DCM (6 ml) y agua (0,12 ml) y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 minutos. Bajo atmósfera de nitrógeno y agitado a 400 rpm. Se añadió DDQ (0,17 g, 0,75 mmol) lentamente durante un período de 2,5 h. El análisis por TLC (40% de EtOAc/hexanos) mostró la ausencia del material de partida y la presencia del producto después de 4 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre anhidro. MgSO<sub>4</sub> (~ 50 g), se filtró y se concentró al vacío para obtener el crudo como un aceite amarillo pálido. La purificación se realizó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo en n-hexanos. El compuesto del título **3e** se obtuvo como un sólido blanco esponjoso (0,102 g, 65%). HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>51</sub>H<sub>51</sub>O<sub>15</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 968,3218, encontrado 968,3218.

##### Ejemplo F.3 Síntesis del tetrasacárido 1e

60 [0421]

65

**1e**

10 [0422] El disacárido **2a** (0,126 g, 0,12 mmol) y el disacárido **3e** (0,09 g, 0,095 mmol) se tomaron en tolueno anhídrico (10 ml) y se evaporaron durante 30 minutos hasta sequedad y se repitió este proceso de secado azeotrópico dos veces más. El material se secó a alto vacío durante 12 h. Entonces DCM anhidro (2 ml) estaba bajo atmósfera de argón y se agitó a 300 rpm. Se añadieron aproximadamente 1 g de 4 Å secados. Se mezclaron tamices moleculares (MS), se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se enfriaron a -5°C (mezcla de hielo-acetona). Se añadieron NIS (0,028 g, 0,12 mmol) y ácido trifílico (2 ml, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. Luego se calentó lentamente a 0°C durante 0,5 h, 10°C durante 30 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de TLC (acetato de etilo al 40% en n-hexano) mostró la desaparición de la mancha del donante y la presencia de una mancha nueva. La reacción se detuvo a 5°C mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL). El compuesto bruto se extrajo con DCM (20 ml x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2).

15

20

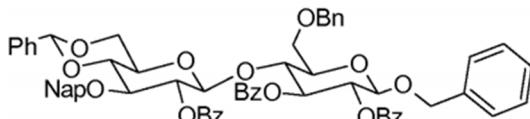
25

Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico (5 g), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto orgánico bruto se purificó por cromatografía flash (columna 12g columna) utilizando un sistema de gradiente n-Hex/EtOAc (64,2 mg, 36%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>109</sub>H<sub>101</sub>O<sub>28</sub>N<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1922,6469, encontrado 1922,6470. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-d) δ, 08,07 - 6,86 (m, 57H), 5,52 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,20 - 5,00 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 4,88-4,66 (m, 2H), 4,63 - 4,42 (m, 5H), 4,22 (dd, J = 12,1, 7,8 Hz, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,97 - 3,73 (m, 3H), 3,71 - 3,19 (m, 13H), 3,18-2,93 (m, 7H), 2,63 (dt, J = 20,5, 10,4 Hz, 2H).

### G. Síntesis del tetrasacárido ST3

#### 30 Ejemplo G.1 Síntesis del disacárido **9f**

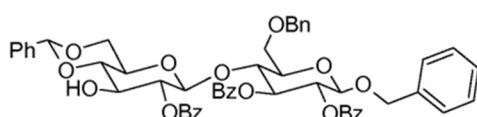
[0423]

**9f**

40 [0424] 2-O-benzoílo-4,6-O-bencilideno-3-O-(2-naftilmetilo)-1-tio-β-D-glucopiranosido de etilo **18a** (1 g, 9,83 mmol) y anhídrido. Se disolvió bencil alcohol (0,20 mL, 1,2 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente durante 5 min, y luego se enfrió a 0°C (mezcla de hielo y agua). Se añadieron NIS (0,27 mg, 1,18 mmol) y ácido trifílico (24 ml, 0,20 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. Despues de 30 minutos se completó la reacción. El análisis de TLC (n-Hex/EtOAc = 2:1) mostró la desaparición de la mancha del donante y la presencia de una mancha nueva. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml). El compuesto bruto se extrajo con DCM (20 ml x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2). Despues de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico (~ 20 g), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto orgánico crudo se purificó dos veces mediante el sistema Büchi CombiFlash utilizando el sistema de gradiente n-Hex/EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título **9f** (0,8414 g, 80%) como un sólido blanco. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>65</sub>H<sub>58</sub>O<sub>14</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1085,3724 encontrado 1085,3747.

#### 55 Example G.2 Síntesis de disacárido **3f**

[0425]

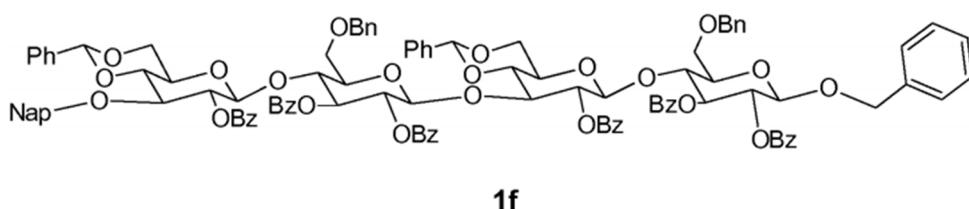
**3f**

65

[0426] El disacárido **3f** (0,245 g, 0,23 mmol) se transfirió a una solución en agitación de DCM (9 ml) y agua (0,15 ml) y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 minutos bajo atmósfera de nitrógeno y se agita a 400 rpm. Se añadió DDQ (0,24 g, 1,04 mmol) lentamente durante un período de 2,5 h. El análisis por TLC (40% de EtOAc/hexanos) mostró la ausencia del material de partida y la presencia del producto después de 4 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre anhidro. MgSO<sub>4</sub> (~ 5 g), se filtró y se concentró al vacío para obtener el crudo como un aceite amarillo pálido. La purificación se realizó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna de 12 g) utilizando acetato de etilo en hexanos. El compuesto del título **3f** se obtuvo como un sólido blanco esponjoso (0,1765 g, 84%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>54</sub>H<sub>50</sub>O<sub>14</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 945,3098, encontrado 945,3137.

#### Ejemplo G.3 Síntesis del tetrasacárido **1f**

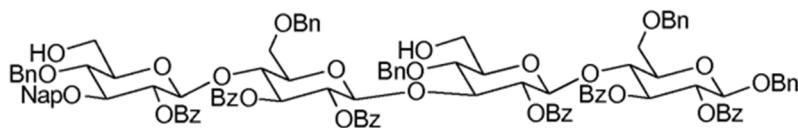
[0427]



[0428] Se tomaron disacárido **2a** (0,4 g, 0,43 mmol) y disacárido **3f** (0,57g, 0,56 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) y se evaporaron al vacío durante 30 minutos a sequedad y se repitió este proceso azeotrópico de secado dos veces más. El material se secó a alto vacío durante 12 h. Entonces DCM anhid. (10 ml) se añadió en atmósfera de argón y se agitó a 300 rpm. Se añadieron aproximadamente 1 g de tamices moleculares 4 A secados (MS), se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se enfriaron a -5°C (mezcla de hielo-acetona). Se añadieron NIS (0,127 g, 0,56 mmol) y ácido trílico (8 µl, 0,09 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 min. Luego se calentó lentamente a 10°C durante 0,5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de TLC (acetato de etilo al 40% en n-hexano) mostró la desaparición de la mancha del donante y la presencia de una mancha nueva. La reacción se detuvo a 5°C mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 ml). El compuesto bruto se extrajo con DCM (50 ml x 2) y se lavó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2). Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro (~ 5 g), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El producto orgánico bruto se purificó por cromatografía flash (columna **24** g columna) utilizando un sistema de gradiente n-Hex/EtOAc y el compuesto del título **1f** (0,575 g, 70%) se obtuvo como un sólido blanco. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>112</sub>H<sub>100</sub>O<sub>27</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1899,6350, encontrado 1899,6342.

#### Ejemplo G.4 Síntesis del tetrasacárido **11f**

[0429]



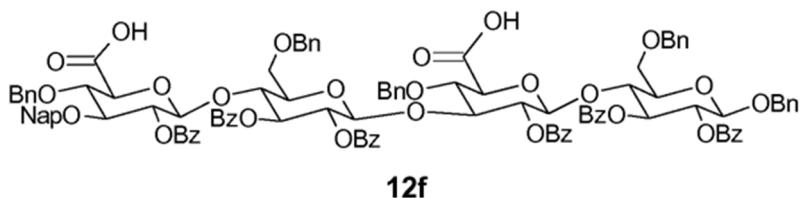
**11f**

[0430] El tetrasacárido **1f** (0,45 g, 0,24 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 350-400 rpm. Se añadió BH<sub>3</sub>•THF (1M en THF, 2,4 ml, 2,4 mmol) seguido de AgOTf (18,5 mg, 0,07 mmol) y se cubrió la mezcla de reacción con papel de aluminio para evitar la luz y se agitó la mezcla de reacción a RT durante 2 h. El análisis por TLC (60% de EtOAc/tolueno y 10-15% de acetona/tolueno) mostró la presencia de un nuevo punto ligeramente polar a la mayor cantidad de material de partida, incluso después de 2 h, por lo que se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2,5 h adicionales. La reacción se detuvo cuidadosamente con metanol (18 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente antes de basificarse con trietiloamina (9 ml) y se agitó durante 30 min más. La mezcla de reacción se evaporó luego a un volumen mínimo y se diluyó con DCM (20 ml) y agua (20 ml). Las capas estaban separadas. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron luego con HCl dil. (20 ml), sat. NaHCO<sub>3</sub> (20 ml x 2), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre anhidro. MgSO<sub>4</sub> (~ 5 g), se filtró, se evaporó al vacío para obtener un líquido gomoso incoloro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice usando acetona en tolueno. El compuesto del título **11f** se obtuvo como un esponjoso incoloro (0,302 g, 68%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>112</sub>H<sub>104</sub>O<sub>27</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1903,6663, encontrado 1903,6657.

**Ejemplo G.5 Síntesis del tetrasacárido 12f**

[0431]

5



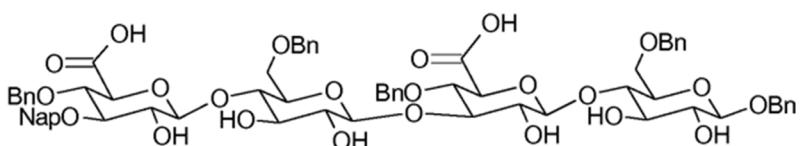
10

[0432] Se agitó el tetrasacárido **11f** (0,15 g, 3,08 mmol) en una mezcla de DCM (3 ml) - agua (0,6 ml) en atmósfera de nitrógeno a 400-450 rpm y se enfrió a 0°C (agua congelada). Se agregaron TEMPO (6 mg, 0,04 mmol) y BAIB (0,15 g, 0,48 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 20 min y luego a 10°C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación adicional durante 2 h. Se agregó TEMPO (50 mg) más y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h más. La reacción se controló por TLC (acetona al 25%/DCM y acetona al 30%/DCM + AcOH al 2%). La reacción mostró la presencia de producto intermedio y producto; por lo que se añadió más TEMPO (70 mg) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó luego con DCM (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> (~ 5 g), se filtraron y el filtrado se concentró a vacío para obtener el producto bruto. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (columna ø 20 x 300 mm) utilizando DCM-10% de acetona/DCM + 1% de AcOH. El compuesto del título **12f** se obtuvo como un sólido blanquecino (0,1220 g, 80%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>112</sub>H<sub>100</sub>O<sub>29</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 1931,6248, encontrado 1931,6268.

**Ejemplo G.6 Síntesis del tetrasacárido 13f**

[0433]

30



35

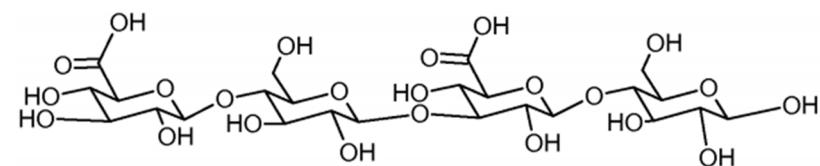
**13f**

[0434] Se tomó diácido **12f** (0,117 g, 0,06 mmol) en THF (2,5 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno equipado a 250 rpm a TA. Se añadió una solución metanólica 0,5 μm de metóxido de sodio (6,2 ml, 3,076 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante 25 h. La reacción se controló por RMN y TLC [(30% de MeOH/acetona+~2 gotas de AcOH y 30% de acetona/DCM+~1-2% AcOH)]. La mezcla de reacción se evaporó bajo y después se diluyó con acetato de etilo (~ 25 ml) y agua (50 ml). La mezcla se acidificó utilizando un 50% solución ac. de AcOH (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener un sólido amarillo. Entonces ~ 2% de acetato de etilo/hexanos (~ 25 ml) se añadió al sólido, se calentó a 45°C y se trituró, se enfrió a ta y se filtró. El sólido se lavó con ~ 2% de etilo de etilo/hexanos caliente seis veces más y se secó en alto vacío para proporcionar un sólido amarillo pálido como el compuesto del título **13f** (0,05 g, 59%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>70</sub>H<sub>76</sub>O<sub>23</sub>· [M - H]<sup>-</sup> 1283,4705, encontrado 1283,4688.

**Ejemplo G.7 Síntesis del tetrasacárido 8' ST3**

[0435]

55



60

**8'**

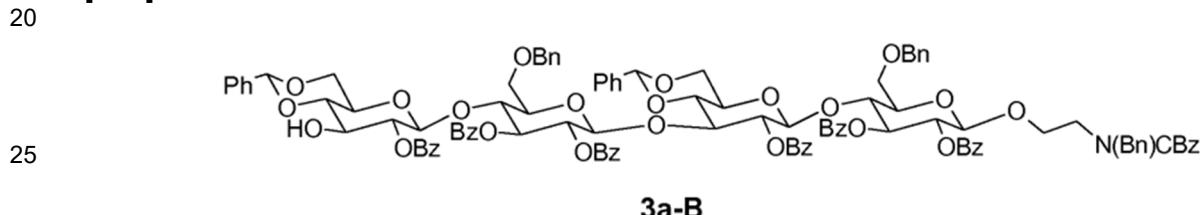
65

[0436] Se tomó Diácido **13f** (15 mg, 0,012 mmol) en una mezcla de disolventes de *t*BuOH (1,625 mL), DCM (0,375 mL) y H<sub>2</sub>O (0,25 mL) y se agitó bajo nitrógeno a 250 rpm a temperatura ambiente. Se le añadió una suspensión de Pd/C al 10% (5 mg) en *t*BuOH (1 ml). La mezcla de reacción se purgó bajo gas de hidrógeno y posteriormente se agitó a una presión de 3 barras durante **24** horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un filtro hidrófobo de PTFE (0,45 µm) y el filtro se lavó a fondo con metanol (3 ml x 5) y agua-metanol (6:4, 3 ml x 5). El filtrado se evaporó a sequedad al vacío para obtener el sólido blanquecino como producto bruto. El <sup>1</sup>H RMN del producto bruto mostró la finalización de la reacción y la ausencia de cualquier diácido **13f** y la presencia de intermediarios. El producto crudo se purificó luego por cromatografía usando una columna Sepak C18 usando agua y metanol como eluyentes para obtener el producto puro deseado. El compuesto del título **8'** se obtuvo como un sólido espumoso blanco (4,8 mg, 60%). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>23</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup> 717,1702, encontrado 717,1680, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, óxido de deuterio, mezcla de anómeros) δ 5,28 (d, J = 3,6 Hz, 0,5H), 4,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 4,68-4,57 (m, 2H), 4,13 - 3,95 (m, 4H), 3,95 - 3,81 (m, 4H), 3,79 - 3,60 (m, 10H), 3,44 - 3,31 (m, 2H).

## 15 H. Síntesis de hexasacárido ST3

### Ejemplo H.1 Síntesis del tetrasacárido ST3 3a-B

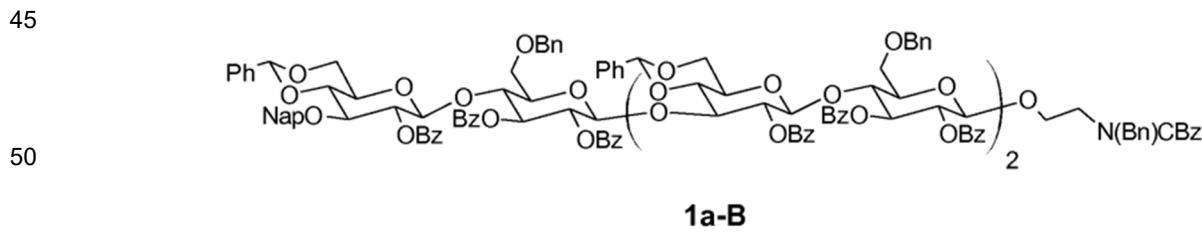
[0437]



[0438] El tetrasacárido **1a** (0,4 g, 0,195 mmol, impuro) se transfirió a una solución en agitación de DCM (10 ml) y agua (0,2 ml) y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 min bajo atmósfera de nitrógeno equipada con barra de agitación y agitación de 400 - 450 rpm. Se añadió DDQ (0,2 g, 0,876 mmol) lentamente durante un período de 2 h en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h más hasta la finalización de la reacción, se controló mediante análisis de TLC (20% de EtOAc/tolueno). La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y se extrajo en DCM (15 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre anhidrido Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (~ 5 g), se filtró y se concentró a vacío a una temperatura del baño de 30-35°C del evaporador rotatorio en un RBF de 100 ml durante 1 h para obtener el crudo como un sólido esponjoso de color marrón oscuro. La purificación se realizó en cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en tolueno para proporcionar un sólido blanco (225 mg, 60%). Análisis MALDI: calculado para C<sub>111</sub>H<sub>103</sub>NNaO<sub>29</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 1938,01, encontrado 1938,86.

### Ejemplo H.2 Síntesis del hexasacárido ST3 1a-B

[0439]



[0440] El donante de tioglicósido **2a** (118 mg, 0,062 mmol) y el acceptor de tetrasacárido **3a-B** (188 mg, 0,185 mmol) se tomaron en un RBF de 25 ml, se añadió tolueno anhídrico (10 ml) y se evaporó al vacío durante 30 minutos hasta sequedad y se repitió este proceso de secado azeotrópico. El material se secó a alto vacío durante 2-3 h. Luego se le añadió DCM (2 ml) en atmósfera de argón equipada con una barra de agitación y agitación de 600 rpm. Se añadieron 0,1 g de tamices moleculares (MS) de 4Å segundos por microondas y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. NIS (34,7 mg, 0,154 mmol) y TfOH (~1 µl, 0,012 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas y se monitorizaron usando análisis de TLC (20% de EtOAc/tolueno y 15% de acetona/tolueno). La reacción se apagó entonces con una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La MR se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con DCM (5 ml x 2) y se separaron las capas. Luego se extrajo el acuoso con DCM (15 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con un 10% solución ac. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 ml x 2), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrido, se filtró y se concentró a vacío a una temperatura del baño de 30-

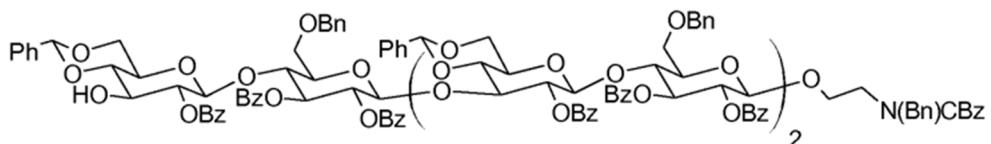
35°C del evaporador rotatorio en 100 ml de RBF durante 1 h para obtener el crudo como un sólido amarillo pálido. La purificación se realizó en cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en tolueno para producir un sólido blanquecino como el producto deseado (125 mg, 70,7%). Análisis MALDI: calculado para C<sub>169</sub>H<sub>153</sub>NKO<sub>42</sub> [M+K]<sup>+</sup> 2909,15, encontrado 2909,92.

5

### J. Síntesis de octasacárido de ST3

#### Ejemplo J.1 Síntesis de hexasacárido 3a-C de ST3

10 [0441]

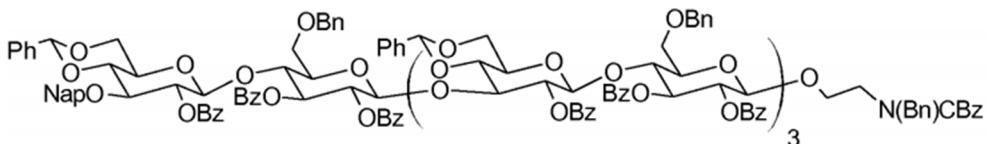


15

[0442] Se transfirió el hexasacárido **1a-B** (80 mg, 0,03 mmol) a una solución en agitación de DCM (3 ml) y agua (0,1 ml) en un RBF de 10 ml, y luego se enfrió (5 a 10°C) durante 5 min en atmósfera de nitrógeno equipado con una barra de agitación de 400 - 450 rpm. Se añadió DDQ (29 mg, 0,13 mmol) lentamente durante un período de 2 h en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h adicionales y la reacción se controló usando análisis de TLC (20% de EtOAc/tolueno) hasta la finalización de la reacción. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo en DCM (15 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró a vacío a una temperatura del baño de 30-35°C del evaporador rotatorio en un RBF de 50 ml durante 1 h para obtener el crudo como un sólido esponjoso de color marrón oscuro. La purificación se realizó en cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo en tolueno para proporcionar un sólido blanco (45 mg, 59%). Análisis MALDI: calculado para C<sub>158</sub>H<sub>145</sub>NKO<sub>42</sub> [M + K]<sup>+</sup> 2768,96, encontrado 2768,44.

#### Ejemplo J.2 Síntesis del octasacárido 1a-C de ST3

35 [0443]



40

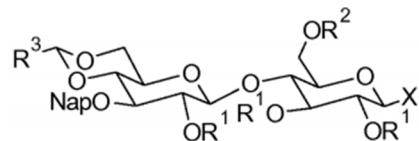
[0444] Se recogieron el donante de tioglicósido **2a** (39,1 mg, 0,039 mmol) y el acceptor de hexasacárido **3a-C** (35 mg, 0,013 mmol) en un RBF de 25 ml, se añadió tolueno anhídrico (5 ml) y se evaporó a vacío durante 30 min. Se secó y se repitió este proceso de secado azeotrópico. El material se secó a alto vacío durante 2-3 h. Luego se le añadió DCM (2 ml) en atmósfera de argón equipada con una barra de agitación y agitación de 400 rpm. Se agregaron ~0,05 g de tamices moleculares (MS) de 4Å y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. NIS (7,2 mg, 0,032 mmol) y TfOH (~1 ml, 0,003 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló la reacción utilizando un análisis de TLC (15% de EtOAc + 5% de acetona/tolueno) hasta la finalización de la reacción. La reacción se apagó entonces con una solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La MR se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con DCM (5 ml x 2) y se separaron las capas. Luego se extrajo el acuoso con DCM (5 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con un 10% solución ac. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 ml), solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml), salmuera (3 ml), se secó sobre anhídrico Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío a una temperatura del baño de 30-35°C del evaporador rotatorio en 100 ml de RBF durante 1 h para obtener el crudo como un sólido amarillo pálido. La purificación se realizó en cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo en tolueno y (EtOAc + 5% de acetona) en tolueno para obtener un sólido gomoso blanquecino (15 mg, 31,8%). Análisis MALDI: calculado para C<sub>216</sub>H<sub>195</sub>KNO<sub>55</sub> [M+K]<sup>+</sup> 3723,99, encontrado 3725,94.

65

## REIVINDICACIONES

1. Un método sintético que comprende los siguientes pasos:

- 5 a) Proporcionar un disacárido de fórmula 2



2

15 en donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,

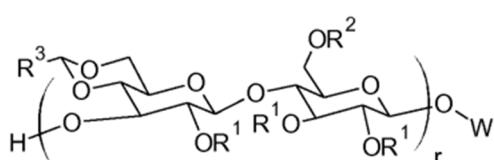
R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo, y

X representa -OAc o -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionado entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

25 y un sacárido de fórmula 3



3

35 en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

W representa -L-P o -Bn,

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,

R' y R'' representan independientemente uno de otro -Bn, -Cbz, -Alilo o

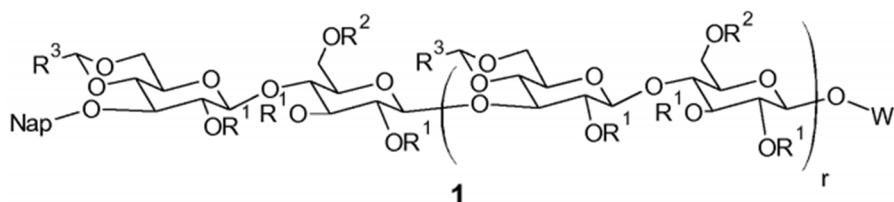
R' y R'' forman juntos ftaloílo,

L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,

r es 1, 2 o 3;

- 50 b) acoplamiento del disacárido de fórmula 2 con el sacárido de fórmula 3 en presencia de un catalizador para obtener un sacárido de fórmula 1



60 donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

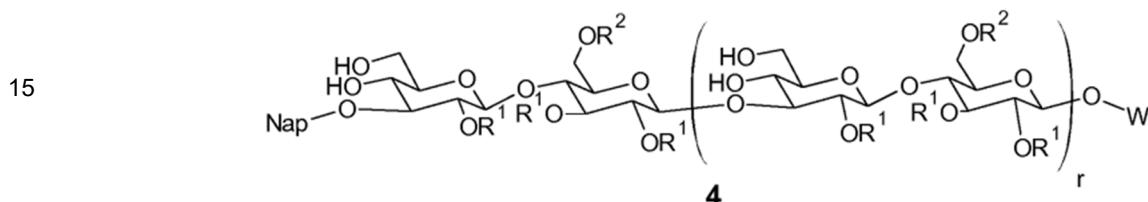
R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

W representa -L-P o -Bn,

P es  $-NR'R''$  o  $-N_3$ ,  
 R' y R'' representan independientemente entre sí  $-Bn$ ,  $-Cbz$ ,  $-Alilo$  o  
 R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
 L representa  $-(CH_2)_n$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$ ,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 r es 1, 2 o 3.

5

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además realizar una eliminación selectiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del sacárido de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 con un nucleófilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido para producir un sacárido de fórmula 4,



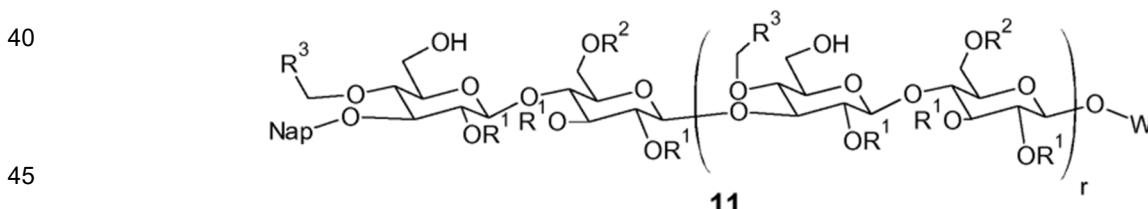
donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
 W representa  $-L-P$  o  $-Bn$ ,  
 P es  $-NR'R''$  o  $-N_3$ ,  
 R' y R'' representan independientemente entre sí  $-Bn$ ,  $-Cbz$ ,  $-Alilo$  o  
 R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
 L representa  $-(CH_2)_n$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$ ,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 r es 1, 2 o 3;

30

35

realizando la eliminación reductiva de los grupos acetal mediante el tratamiento del sacárido de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 con un borano en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para producir un sacárido de fórmula 11,



donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo arilo,  
 W representa  $-L-P$  o  $-Bn$ ,  
 P es  $-NR'R''$  o  $-N_3$ ,  
 R' y R'' representan independientemente entre sí  $-Bn$ ,  $-Cbz$ ,  $-Alilo$  o  
 R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
 L representa  $-(CH_2)_n$  o  $-C_2H_4-O-C_2H_4-$ ,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 r es 1, 2 o 3.

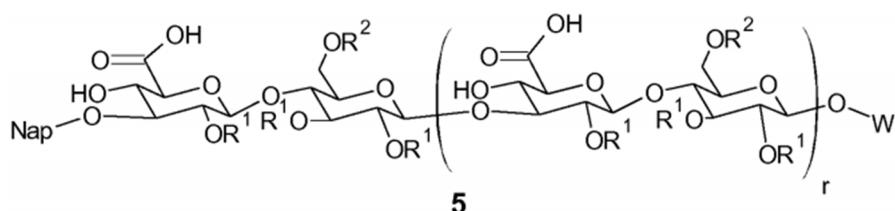
50

55

60

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además realizar la oxidación del sacárido de fórmula 4 de acuerdo con la reivindicación 2 para producir un sacárido de fórmula 5,

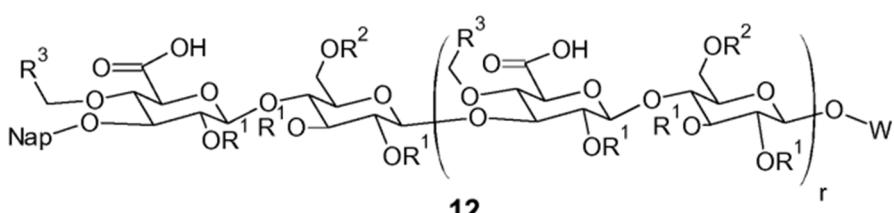
65



en donde

10 Nap representa al grupo 2-naftilmetilo,  
 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 15 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 R' y R" forman juntos ftaloílo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 20 r es 1, 2 o 3;

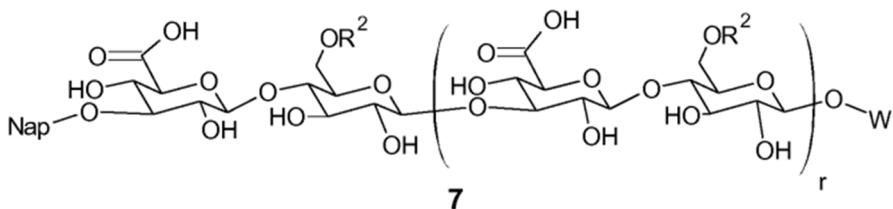
25 o  
 realizar la oxidación del sacárido de fórmula 11 de acuerdo con la reivindicación 2 para producir un sacárido de fórmula 12,



35 en donde

Nap representa al grupo 2-naftilmetilo,  
 40 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 R<sup>3</sup> es un grupo arilo,  
 W representa -L-P o -Bn,  
 P es -NR'R" o -N<sub>3</sub>,  
 R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
 45 R' y R" forman juntos ftaloílo,  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 r es 1, 2 o 3.

50 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además realizar la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del sacárido de fórmula 5 de acuerdo con la reivindicación 3 en presencia de una base para producir un sacárido de fórmula 7,



60 en donde

65 Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
W representa -L-P o -Bn,

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,

R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o

R' y R'' forman juntos ftaloílo,

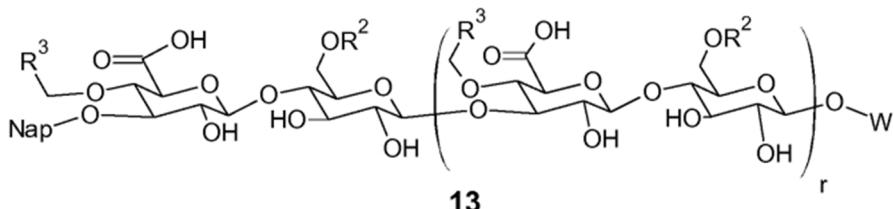
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

r es 1, 2 o 3;

5

10 o  
realizando la eliminación de los grupos protectores R<sup>1</sup> del sacárido de fórmula 12 según la reivindicación 3 en presencia de una base para producir un sacárido de fórmula 13,



donde

25 Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

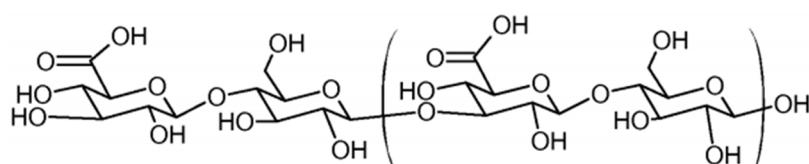
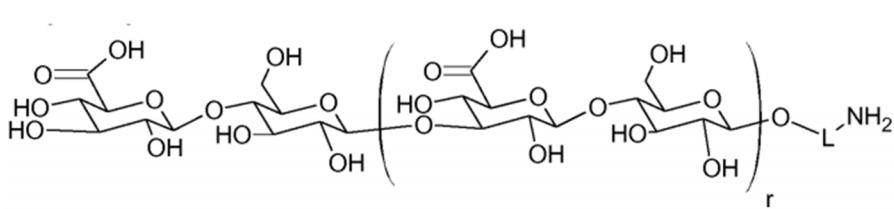
R<sup>3</sup> es un grupo arilo,

W representa -L-P o -Bn,

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,

30 R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o  
R' y R'' forman juntos ftaloílo,  
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
r es 1, 2 o 3.

35 5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además hidrogenar el sacárido de fórmula 7 o la fórmula 13 de acuerdo con la reivindicación 4 en presencia de un catalizador para producir un sacárido de fórmula 8 o un sacárido de fórmula 8',

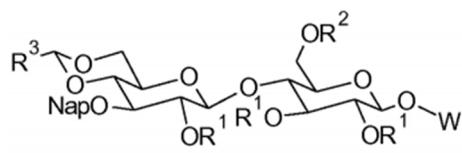


60 donde L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,  
n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
r es 1, 2 o 3.

65 6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además

a6) haciendo reaccionar el disacárido de fórmula **2** de acuerdo con la reivindicación 1 con un alcohol HO-W en presencia de un catalizador para producir un disacárido de fórmula **9**

5



10

**9**

en donde

15

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>2</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

W representa -L-P o -Bn,

20

P es -NR'R'' o -N<sub>3</sub>,

R' y R'' representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo o

R' y R'' forman juntos ftaloílo,

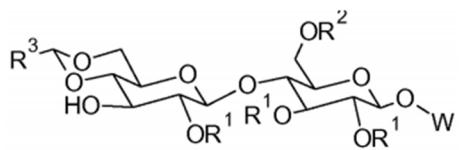
L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-,

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; y

25

b6) convertir el disacárido de fórmula **9** de acuerdo con la reivindicación 6 al sacárido de fórmula **3-A** de acuerdo con la reivindicación 1 por tratamiento con un agente oxidante

30



35

**3-A**

40

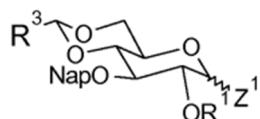
7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además b6) convertir el sacárido de fórmula **1** de acuerdo con la reivindicación 1 en el sacárido de fórmula **3** mediante tratamiento con un agente oxidante.

8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además:

45

a2) proporcionar un bloque de construcción de monosacáridos de fórmula **14**

50

**14**

en donde

55

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,

R<sup>1</sup> representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,

R<sup>3</sup> es un grupo arilo o alquilo,

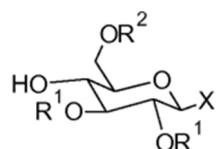
60

y Z<sup>1</sup> se selecciona de -O-C(=NH)-CCl<sub>3</sub>, -O-C(=NPh)-CF<sub>3</sub>, -OAc y -SR<sup>5</sup>, con R<sup>5</sup> seleccionado de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol,

y un bloque de construcción de monosacáridos **15**

65

5

**15**

10

en donde

$R^1$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $R^2$  representa un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos, y  
 $X$  representa  $-SR^5$ , con  $R^5$  seleccionado entre -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

15

y

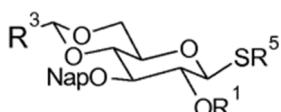
b2) acoplamiento del bloque de construcción de monosacáridos de fórmula 14 con el bloque de construcción de monosacáridos de fórmula 15 en presencia de un catalizador para producir el disacárido de fórmula 2 de acuerdo con la reivindicación 1.

20

9. Método según la reivindicación 8, que comprende además:

a3) proporcionar un monosacárido de fórmula 18

25

**18**

30

en donde

35

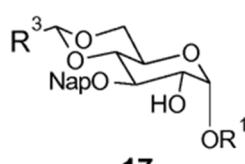
Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 $R^1$  es un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable al ácido,  
 $R^3$  es un grupo arilo o alquilo, y  
 $R^5$  se selecciona de -Me, -Et, -Pr, -Bu, -Ph y -Tol;

40

y

b3) convertir el monosacárido de fórmula 18 en un monosacárido de fórmula 17

45

**17**

50

en donde

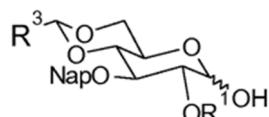
55

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 $R^1$  es un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
 $R^3$  es un grupo arilo o alquilo;

60

y

c3) tratamiento del monosacárido de fórmula 17 con una base para obtener un monosacárido de fórmula 16

**16**

65

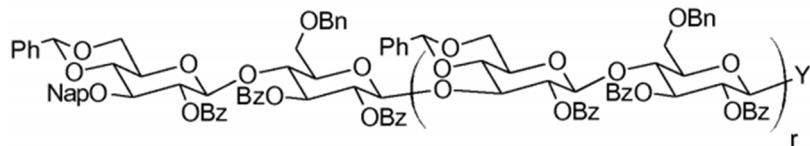
en donde

Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 $R^1$  es un grupo protector ortogonal estable a la oxidación y estable a los ácidos,  
 $R^3$  es un grupo arilo o alquilo;

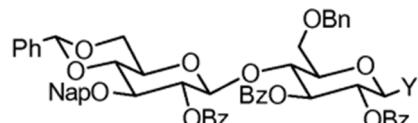
5           y  
d3) convertir el monosacárido de fórmula **16** en el monosacárido de fórmula **14** de acuerdo con la  
reivindicación 8.

10          **10.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde  
 $R^1$  se selecciona entre -Bz, -ClAc, -Ac y -Piv,  
 $R^2$  representa -Bn  
 $R^3$  se selecciona de -Ph, -PMP y -Me,  
P es -NR'R",  
R' y R" representan independientemente entre sí -Bn, -Cbz, -Alilo y  
15        n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 y 5.

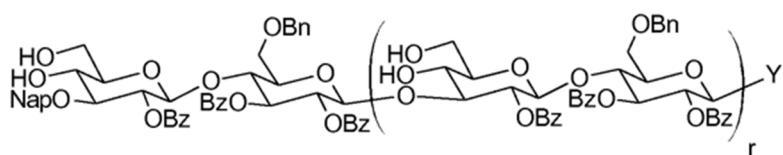
11. Intermedios de la siguiente fórmula general:



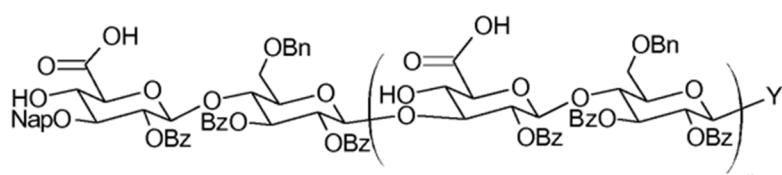
- 25          **1'**  $Y = -O-(CH_2)_nN(Bn)Cbz$   
**1''**  $Y = -O-(CH_2)_n-N_3$   
**1'''**  $Y = -O-(CH_2)_n-NH_2$   
**1e**  $Y = -O-C_2H_4-O-C_2H_4-N_3$   
**1f**  $Y = -O-Bn$   
**1h**  $Y = -O-(CH_2)_2NH-CO-(CH_2)_2-S-Ac$



- 40          **2a**  $Y = -SEt$   
**9'**  $Y = -O-(CH_2)_nN(Bn)Cbz$   
**9''**  $Y = -O-(CH_2)_n-N_3$   
**9e**  $Y = -O-C_2H_4-O-C_2H_4-N_3$   
**9f**  $Y = -O-Bn$

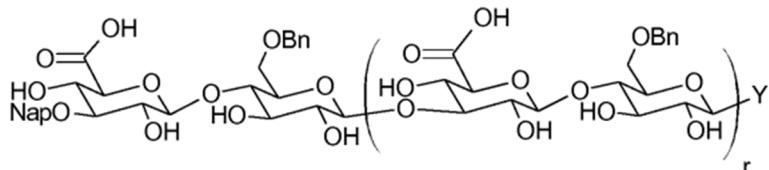


- 50          **4'**  $Y = -O-(CH_2)_nN(Bn)Cbz$   
**4''**  $Y = -O-(CH_2)_n-N_3$   
**4e**  $Y = -O-C_2H_4-O-C_2H_4-N_3$   
**4f**  $Y = -O-Bn$



- 60          **5'**  $Y = -O-(CH_2)_nN(Bn)Cbz$   
**5''**  $Y = -O-(CH_2)_n-N_3$   
**5e**  $Y = -O-C_2H_4-O-C_2H_4-N_3$

5f Y = -O-Bn



- 10      7' Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(Bn)Cbz  
 7'' Y = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>3</sub>  
 7e Y = -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N<sub>3</sub>  
 7f Y = -O-Bn

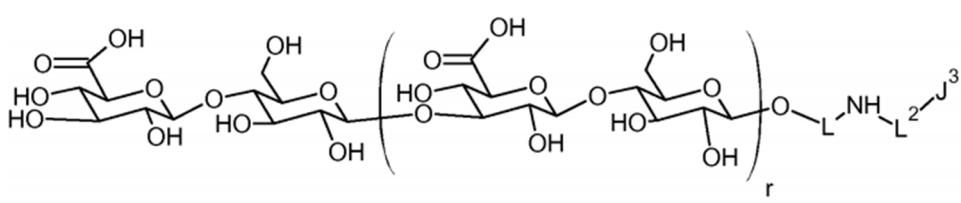


en donde Nap representa el grupo 2-naftilmetilo,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y  
 r es 1 o 2 o 3.

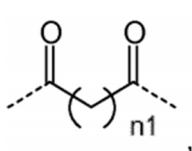
25      12. Intermedios según la reivindicación 11, en donde los intermedios 1', 1'', 1''', 1e, 1f, 1H, 2a, 4', 4'', 4e, 4f, 5', 5'',  
 5e, 5f, 7', 7'', 7e, 7f, 9', 9'', 9e, 9f y 14a son cristalinos.

30      13. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además:

a4) haciendo reaccionar el sacárido de fórmula 8 con un conector J1-L2-J<sup>2</sup> bajo la adición de una base para producir un sacárido de fórmula 28,

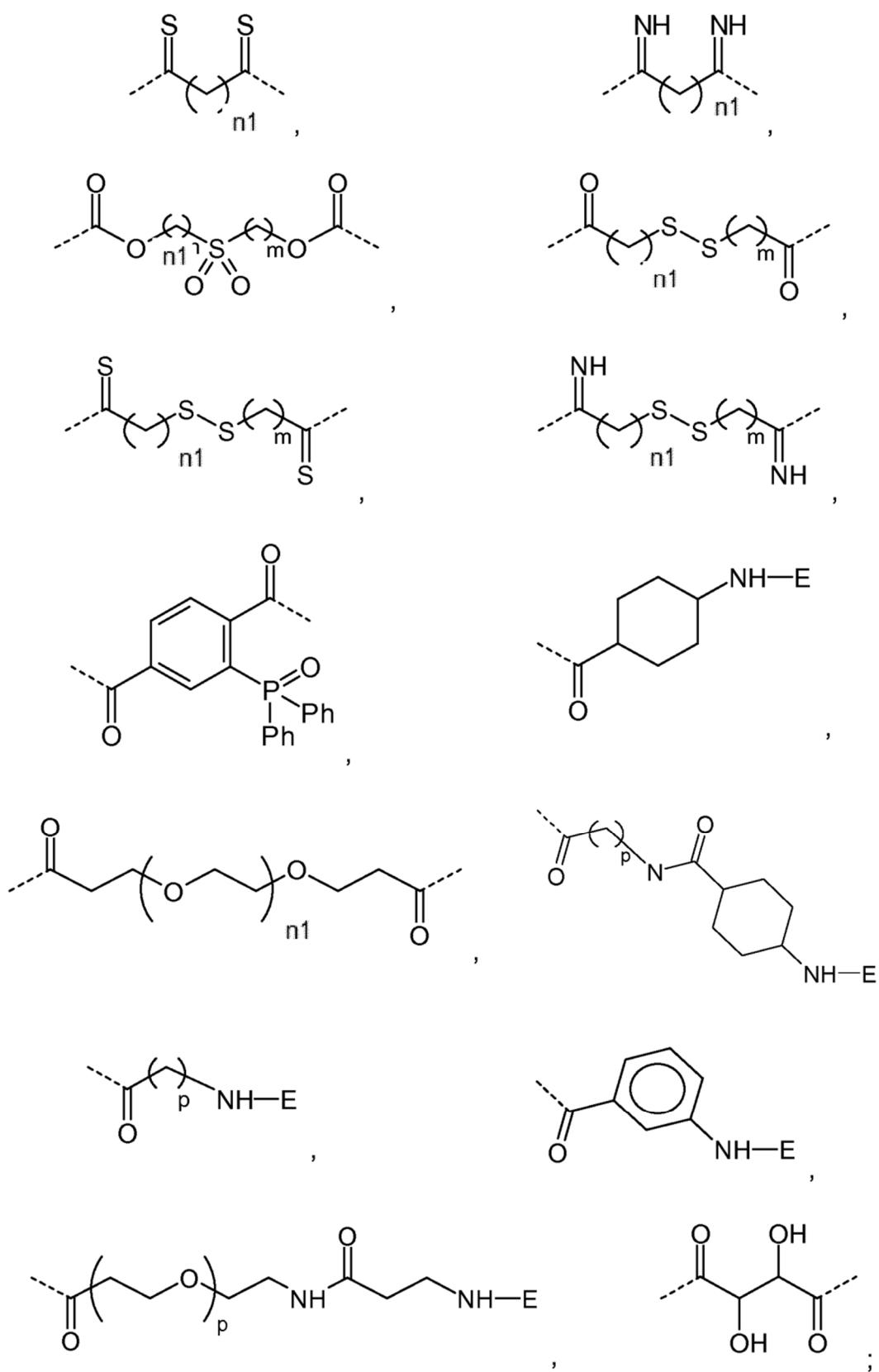


45      en donde L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,  
 r es 1, 2 o 3,  
 J<sup>3</sup> es J<sup>1</sup> o J<sup>2</sup>,  
 L' se selecciona de:  
 -C(O)-, -E-, -C(O)-NH-NH-C(O)-,

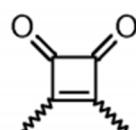
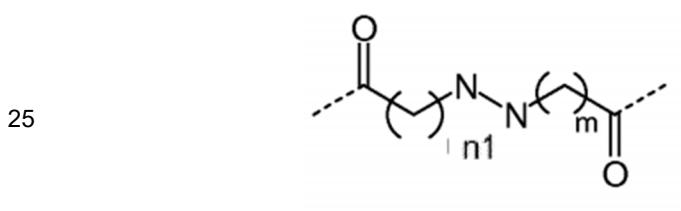
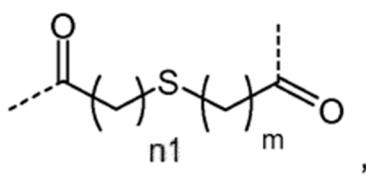
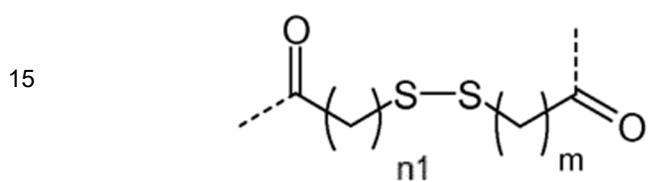
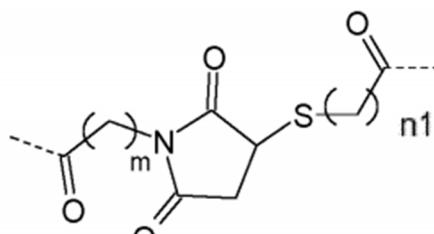
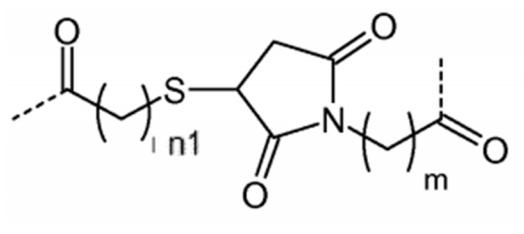


60

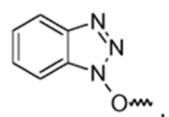
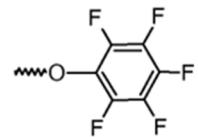
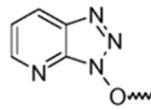
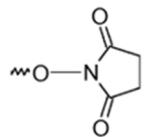
65



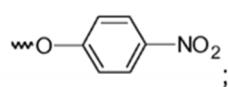
E se selecciona de



m, n1, o y P representan independientemente entre sí un número entero de 1 a 10 y J<sup>1</sup> y J<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre sí de:



y



45

y  
b4) acoplar el sacárido de fórmula 28 a una proteína transportadora.

50

55

60

65