



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 308 536**

⑤1 Int. Cl.:
C07H 15/04 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **05783149 .7**
⑨6 Fecha de presentación : **05.08.2005**
⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1778709**
⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

⑤4 Título: **Glicósidos polisulfatados y sales de los mismos.**

③0 Prioridad: **05.08.2004 US 599148 P**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

⑦3 Titular/es: **IVAX Drug Research Institute Ltd.**
Berlini utca 47-49
1045 Budapest, HU

⑦2 Inventor/es: **Kuszmán, Janos;**
Kurucz, Istvan;
Medgyes, Gabor y
Bodor, Nicholas

⑦4 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 308 536 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

Glicósidos polisulfatados y sales de los mismos.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a glicósidos, a las sales de los mismos y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos glicósidos como ingredientes activos. Además la presente invención proporciona un procedimiento destinado a evitar, tratar o aliviar los síntomas de los trastornos inflamatorios agudos y crónicos de los sistemas respiratorios de los mamíferos, incluyendo el asma y las patologías relacionadas con el asma.

Sumario de la técnica relacionada

La inflamación es un proceso en cascada de múltiples etapas, pudiendo una parte cualquiera de la misma ser el objetivo potencial de intervención terapéutica. Brevemente, la inflamación comprende la infiltración de células inmunológicamente competentes del sistema inmune (por ejemplo, eosinófilos, mastocitos, linfocitos T activados) en el lugar del daño en el que éstas, junto con las células residentes, liberan sustancias bioactivas mediadoras (por ejemplo, histamina, proteasas, una multiplicidad de citoquinas y quimioquinas), que incrementan la permeabilidad de los vasos sanguíneos vecinos, atraen y estimulan las células vecinas. La permeabilidad alterada de los vasos resulta en la producción de fluido exudado en el lugar del daño, seguido de la entrada adicional de leucocitos reactivos y su eventual penetración en la zona dañada. (Para una visión general, véase Trowbridge and Emling, *Inflammation: A review of the Process*, Quintessence Pub. Co., 1997). La secreción de colágeno y mucosidad por las células residentes y la proliferación de las mismas (músculo liso y células epiteliales o fibroblastos estimulados por los mediadores liberados) establece la extensión de las alteraciones patológicas (es decir, la obstrucción de las vías respiratorias) y contribuye a su desarrollo.

La inflamación está asociada a una multiplicidad de trastornos pulmonares que comprenden, por ejemplo, asma bronquial intrínseca o extrínseca, cualquier enfermedad inflamatoria pulmonar, bronquitis crónica o aguda, reacciones pulmonares inflamatorias secundarias a la bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, así como trastornos pulmonares en los que los leucocitos pueden tener una función que comprende, pero sin que ello sea limitativo, fibrosis pulmonar idiopática y cualquier otra enfermedad pulmonar autoinmune. El asma es una de las formas de inflamación pulmonar más común que afecta a las vías respiratorias grandes y pequeñas de los pulmones. Afecta a entre el 5 y el 10% de la población humana, produciendo aproximadamente 27 millones de visitas de pacientes, la pérdida de 6 millones de días de trabajo y 90,5 millones de días de actividad reducida por año. La morbilidad y mortalidad del asma crece mundialmente (Plaut y Zimmerman, "Allergy and mechanisms of hypersensitivity" en *Fundamental Immunology*, 3ª Ed., Paul (ed.), Raven Press, New York, en 1399 (1993).

Los tratamientos antiastmáticos convencionales se basan en evitar estrictamente todos los alérgenos estimulantes, lo que es inherentemente difícil de lograr, y en regímenes terapéuticos a base de agentes farmacológicos con efectos secundarios nocivos y propiedades farmacocinéticas subóptimas. Los agonistas β_2 -adrenérgicos utilizados con el fin de tratar los broquiespasmos no tienen efecto sobre la inflamación de las vías respiratorias o la hiperreactividad bronquial [Palmer *et al.*, *New Engl. J. Med.*, 331:1314 (1994)]. Además, la utilización regular o prolongada de los agonistas β_2 -adrenérgicos está asociada con un mal control del asma, el incremento de la hiperrespuesta de las vías respiratorias a los alérgenos, y una protección reducida contra la bronquitis constricción [Bhagat *et al.*, *Chest*, 108:1235 (1995)]. Además, se sospecha que la utilización crónica de los agentes β_2 -adrenérgicos solos, debido a que producen regulación negativa de los receptores β_2 -adrenérgicos, empeora la hiperreactividad bronquial. La teofilina (una metilxantina antiastmática) se caracteriza por la variabilidad sustancial de su absorción y eliminación. Los corticoesteroides, aunque relativamente seguros para los pacientes adultos, son tóxicos para los niños, produciendo supresión adrenal y una densidad ósea y crecimiento reducidos [Woolock *et al.*, *Am. Respir. Crit. Care Med.*, 153:1481 (1996)]. Cromolyn, utilizado con el fin de evitar los episodios asmáticos, es efectivo para prevenir una reacción asmática solamente si se administra antes de un ataque [Volcheck *et al.*, *Postgrad. Med.*, 104(3):127 (1998)]. Los antihistamínicos ocasionalmente evitan o abortan los episodios asmáticos alérgicos, particularmente en los niños, pero frecuentemente solamente son parcialmente efectivos debido a que las histaminas son solamente unos de los mediadores asociados a la inflamación [Cuss, "The Pharmacology of antiasthma medications", en *Asthma as an Inflammatory disease*, O'Byrne, Ed., Dekker, Inc., New York, en 199(1990)] y O'Byrne, "Airway inflammation and asthma", en *Asthma as an inflammatory disease*, O'Byrne, Ed., Dekker, Inc., New York, NY, 143 (1990)].

Así, las modalidades de fármacos actuales sufren múltiples dificultades. En general, la duración de la actividad de los agentes convencionales es relativamente corta y pueden ser parcial o totalmente inefectivos cuando se administran después de que tiene lugar el desafío con el antígeno. Además, debido a los serios efectos adversos asociados a la utilización de agentes tales como los agonistas β_2 -adrenérgicos y los corticoesteroides, los márgenes terapéuticos de seguridad con dichos agentes son relativamente estrechos y los pacientes que utilizan dichos agentes deben ser seguidos cuidadosamente (ver, por ejemplo, WO 94/06783, WO 99/06025, patentes US nº 5.690.910 y nº 5.980.865). Además, en un estudio clínico reciente de corticoesteroides inhalados, solamente se produjo una mejoría transitoria de la función de las vías respiratorias en niños asmáticos de entre 5 y 11 años de edad, después de un primer año de terapia, con regresión a la observada con placebo durante los siguientes 3 años [The childhood asthma management program

research group, *N. Engl. J. Med.*, 343:1054 (2000)]. Esta regresión se puede explicar mejor mediante los cambios remodeladores (característica del asma) que tienen lugar en las vías aéreas que son refractarias a los corticosteroides [Davies, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 1:67 (2001)].

Se conoce por la bibliografía relevante, que ciertas mezclas de disacáridos polisulfatados - con estructuras muy relacionadas a las de la presente invención y que se sintetizaron mediante tratamiento con ácido nitroso de productos naturales tales como por ejemplo la heparina o el sulfato de heparina, seguido de reducción con borohidruro y a continuación sulfatación de las muestras parcialmente purificadas [US n° 5.690.910; US n° 5.980.865 y WO 02/083700]- despliegan un notable efecto antiinflamatorio en diferentes modelos de asma.

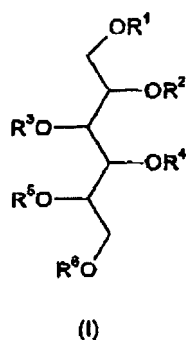
Los documentos WO 95/34313 y WO 94/14849 dan a conocer asimismo (poli)sacáridos sulfatados pero para utilizaciones diferentes.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos glicósidos y a procedimientos de preparación de dichos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con estructuras químicas bien definidas, que poseen propiedades farmacológicas más favorables y menos efectos secundarios indeseables, que los antiasmáticos conocidos. La presente invención se refiere asimismo a procedimientos destinados al tratamiento de los pacientes que necesitan un tratamiento que comprende la administración de los nuevos glicósidos y composiciones de dichos glicósidos a dichos pacientes.

Descripción detallada de la presente invención

Según los hechos anteriormente mencionados, la presente invención se refiere a nuevos glicósidos polisulfatados de fórmula (I),



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₄, -SO₃H, β-glicosilo polisulfatado o diglicosilo polisulfatado, con la condición de que por lo menos uno de los R¹-R⁶ sea un β-glicosilo polisulfatado o un grupo diglicosilo polisulfatado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El término “sal farmacéuticamente aceptable” comprende, por ejemplo, sales alcalinas y sales de metales alcalinotérreos y cualquier otro contraión o contraiones farmacéuticamente aceptables asociados con uno o más de los grupos sulfato de las moléculas.

Debido a que los cuatro átomos de carbono secundario del azúcar-alcohol representan centros quirales, evidentemente, todos los estereoisómeros (alitol, galactitol, iditol, manitol, glucitol y talitol) así como también los enantiómeros D y L de los mismos están comprendidos en la fórmula (I). En la presente memoria el término “isómero” comprende todos estos compuestos y las variaciones de los mismos en el compuesto de fórmula (I).

El significado de grupo glicosilo sulfatado puede ser cualquier molécula de pentopiranososa o hexopiranososa con configuraciones opcionales, uno o más de cuyos grupos hidroxilo se encuentra presente como un éster O-sulfato y la parte de azúcar está unida a la aglicona con su átomo de carbón anomérico mediante un enlace α o β. El grupo glicosilo no sulfatado comprende todos los grupos hidroxilo o las versiones protegidas de los mismos. Los compuestos no-sulfatados son de utilidad como intermedios para producir los compuestos sulfatados descritos en la presente memoria.

Grupo diglicosilo polisulfatado se refiere a una molécula cualquiera de pentopiranososa o hexopiranososa con configuraciones opcionales, uno de cuyos grupos hidroxilo está glicosilado con otra molécula de pentopiranososa o hexopiranososa con configuración opcional, y todos los grupos hidroxilo de la unidad diglicosídica así formada se encuentran presentes como ésteres de O-sulfato y la parte de azúcar está unida a la aglicona por su carbono anomérico mediante un enlace α- o β-.

ES 2 308 536 T3

5 Todos los estereoisómeros posibles (*arabino-*, *lixo-*, *ribo-* y *xilo-*) se encuentran comprendidos en la estructura de las pentosas, así como también los enantiómeros D- y L- de las mismas. De modo semejante, todos los estereoisómeros (*alo-*, *altro-*, *galacto-*, *gluco-*, *gulo-*, *ido-*, *mano-* y *talo-*) están comprendidos en la estructura de las hexosas, así como también los enantiómeros D- y L- de las mismas. El término "isómero" comprende todos estos compuestos y variaciones de los compuestos de fórmula (I).

Grupo alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, preferentemente un grupo metilo.

10 Las sales de metal alcalino de los compuestos de la presente invención se refieren a sales de Na, K o Li, mientras que las sales preferidas de los metales alcalinotérreos son las sales de Mg y Ca.

15 Los compuestos de fórmula (I), así como las sales de metal alcalino y alcalinotérreo de las mismas, en las que R^1 se refiere a un grupo glicosilo o diglicosilo polisulfatado y R^2 - R^6 son $-SO_3H$, representan un grupo preferido de los compuestos de la presente invención.

20 Los compuestos de fórmula (I), así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los mismos, en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son $-SO_3H$ y R^4 se refieren a un grupo glicosilo o diglicosilo polisulfatados, representan otro grupo de compuestos preferidos de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I), así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los mismos, en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 es $-SO_3H$ y R^4 se refieren a un grupo glicosilo o diglicosilo polisulfatado, representan otro grupo de compuestos preferidos de la presente invención.

25 Los compuestos de fórmula (I), así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los mismos, en los que R^1 y R^3 se refieren a un grupo glicosilo polisulfatado y R^2 , R^4 , R^5 y R^6 se refieren a $-SO_3H$, representan otro grupo de compuestos preferidos de la presente invención.

30 Los compuestos de fórmula (I), así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los mismos, en los que R^1 y R^6 se refieren a un grupo glicosilo o diglicosilo polisulfatados y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son $-SO_3H$, representan otro grupo preferido de compuestos de la presente invención.

35 Los compuestos de fórmula (I), así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los mismos, en los que R^1 se refiere a un grupo glicosilo o diglicosilo polisulfatados, R^3 y R^4 son un grupo alquilo C_{1-4} , mientras que R^2 , R^5 y R^6 se refieren a $-SO_3H$, representan otro grupo preferido de compuestos de la presente invención.

40 Los compuestos de fórmula (I), así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los mismos, en los que R^1 y R^6 son un grupo glicosilo o diglicosilo polisulfatados, R^3 y R^4 se refieren a un grupo alquilo C_{1-4} , mientras que R^2 y R^5 se refieren a $-SO_3H$, representan otro grupo preferido de compuestos de la presente invención.

Los representantes especialmente preferidos de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son -sin limitaciones- los siguientes:

45 sal nonapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-manitol,

sal nonapotásica de 1,2,3,4,5-penta-O-sulfato-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

sal nonapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

50 sal nonapotásica de 1,2,4,5,6-penta-O-sulfato-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

sal nonapotásica de 1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- α -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

55 sal nonapotásica de 1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

sal nonapotásica de 1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-galactopiranosil)-D-glucitol,

sal dodecapotásica de 2,4,5,6-tetra-O-sulfato-1,3-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

60 sal dodecapotásica de 2,4,5,6-tetra-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-manitol,

sal octadeca potásica de 2,4,5,6-tetra-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosil)-D-manitol,

65 sal dodecapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosil)-D-manitol,

ES 2 308 536 T3

sal heptapotásica de 3,4-di-O-metil-2,5,6-tri-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-manitol,

sal decapotásica de 3,4-di-O-metil-2,5-di-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-manitol,

sal decapotásica de 3,4-di-O-metil-2,5,6-tri-O-sulfato-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosil)-D-manitol,

sal hexadecapotásica de 3,4-di-O-metil-2,5-di-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -lactosil)-D-manitol,

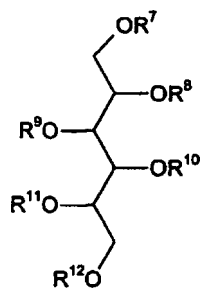
sal octapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4-tri-O-sulfato- α -D-arabinopiranosil)-D-manitol,

sal octapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4-tri-O-sulfato- β -D-xilopiranosil)-D-manitol,

sal dodecapotásica de 2,4,5,6-tetra-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-galactitol, y

sal nonasódica de 1,2,4,5,6-penta-O-sulfato-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula (II)



(II)

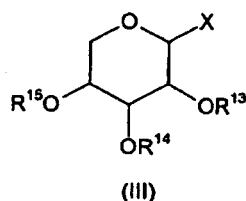
en la que R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} independientemente entre sí, se refieren a un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , grupo glicosilo o diglicosilo y por lo menos uno de entre R^7 a R^{12} es un grupo glicosilo o diglicosilo- mediante la transformación de sus grupos hidroxilo libres en ésteres de sulfato utilizando procedimientos conocidos.

Se puede utilizar trióxido de sulfuro o un aducto del mismo formado con una base orgánica (por ejemplo trietilamina o piridina) o con dimetilformamida como reactivo en la preparación de ésteres de O-sulfato.

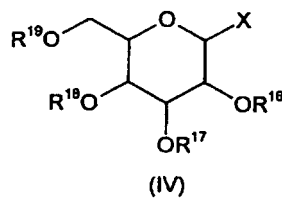
Opcionalmente los ésteres de los ácidos monofuncionales obtenidos mediante los procedimientos anteriores se pueden transformar en sales, por ejemplo, con acetatos alcalinos o alcalinotérreos. Después de purificadas, las sales se pueden obtener mediante liofilización, precipitación o cristalización.

Algunos de los compuestos de fórmula (II), utilizados como materias primas en los procedimientos anteriores para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante los siguientes procedimientos conocidos:

Los compuestos de fórmula (II), en los que uno de entre R^7 y R^8 representan un grupo glicosilo y el otro representa un átomo de hidrógeno, así como R^9 - R^{12} representan átomos de hidrógeno, se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante la utilización de un compuesto de fórmula (III) o (IV).

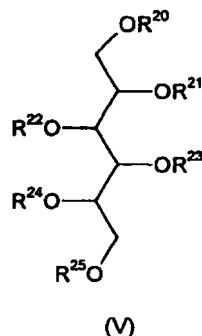


(III)



(IV)

en las que X se refiere a un átomo de halógeno, grupos tricloroacetimidato o feniltio y R^{13} - R^{19} representan un éster alifático o aromático o un grupo éter- como molécula donante y un compuesto de fórmula (V),

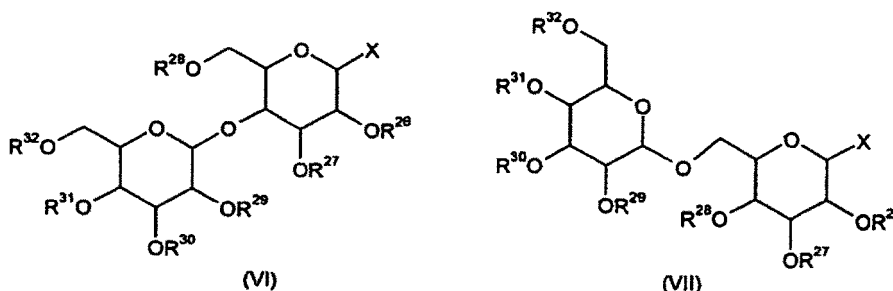


en la que R^{20} y R^{21} representan átomos de hidrógeno, R^{22} - R^{25} representan grupos protectores de tipo éter, como aceptor y la glicosilación se realiza en presencia de activadores adecuados. A continuación los grupos protectores se eliminan del compuesto de fórmula (V) así obtenido - en el que R^{22} - R^{25} representa un grupo protector de tipo éter, mientras que uno de entre R^{20} y R^{21} representa un grupo glicosilo protegido y el otro es un átomo de hidrógeno.

Según otro procedimiento, un compuesto de fórmula (V) se utiliza como aceptor en la reacción anterior, en la que R^{20} y R^{22} representan un átomo de hidrógeno, mientras que R^{21} , R^{23} , R^{24} y R^{25} representan grupos protectores de tipo éter, a continuación se eliminan los grupos protectores del compuesto de fórmula (V) así obtenido - en la que R^{21} , R^{23} , R^{24} y R^{25} son grupos protectores de tipo éter, R^{20} representa un grupo glicosilo protegido y R^{22} es un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (II), en la que R^7 y R^9 representan un grupo glicosilo, mientras que R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representan un átomo de hidrógeno, se pueden sintetizar, por ejemplo, realizando una glicosilación según el procedimiento b) pero utilizando la molécula donante en exceso y se eliminan los grupos protectores del compuesto de fórmula general (V) así obtenido - en el que R^{20} y R^{22} representan grupos glicosilo protegidos y R^{21} , R^{23} , R^{24} y R^{25} son grupos protectores de tipo éter.

Los compuestos de fórmula (II), en los que uno de entre R^7 y R^8 representan un grupo diglicosilo, el otro un átomo de hidrógeno, y R^9 - R^{12} representan átomos de hidrógeno, se pueden sintetizar, por ejemplo, utilizando un compuesto de fórmula (VI) o (VII)



en las que X representa un átomo de halógeno, un grupo tricloroacetimidato o feniltio y R^{26} - R^{32} representan un éster alifático o aromático o un grupo éter- como molécula donante y un compuesto de fórmula (V), en la que R^{20} y R^{21} representan un átomo de hidrógeno, R^{22} - R^{25} representan grupos protectores de tipo éter, como aceptor y la glicosilación se realiza en presencia de los activadores apropiados. A continuación se escinden los grupos protectores del compuesto así formado de fórmula general (V) en la que R^{22} - R^{25} son grupos protectores de tipo éter, mientras que uno de entre R^{20} y R^{21} representan uno un grupo glicosilo protegido y el otro un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (II), en los que R^7 representa un grupo diglicosilo, se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante la utilización de un compuesto de fórmula (V), en la que R^{20} y R^{25} son átomos de hidrógeno, R^{21} y R^{24} representan grupos protectores de tipo éster, mientras que R^{22} y R^{23} son grupos protectores de tipo éter, como aceptor en la reacción anterior, a continuación se escinden los grupos protectores del compuesto de fórmula (V) así obtenido- en el que R^{21} y R^{24} representan grupos protectores de tipo éster, mientras que R^{22} y R^{23} son grupos protectores de tipo éter, R^{20} representa un grupo diglicosilo protegido y R^{25} es un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (II), en los que R^7 y R^{12} representan grupos diglicosilo y R^8 - R^{11} representan átomos de hidrógeno, se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante la utilización de un compuesto de fórmula (VI) o (VII), - en la que X representa un átomo de halógeno, un grupo tricloroacetimidato o feniltio y R^{26} - R^{32} representan grupos éster

alifáticos o aromáticos o grupos éter - como molécula donante en exceso y un compuesto de fórmula (V), en el que R^{20} y R^{25} representan un átomo de hidrógeno, R^{21} y R^{24} representan grupos protectores de tipo éster, mientras que R^{22} y R^{23} son grupos protectores de tipo éter, como aceptor y la glicosilación se realiza en presencia de los activadores adecuados. A continuación se escinden los grupos protectores del compuesto de fórmula (V) así obtenido- en el que R^{21} y R^{24} son grupos protectores de tipo éster. R^{22} y R^{23} representan grupos protectores de tipo éter, mientras que R^{20} y R^{25} son grupos diglicosilo protegidos.

En las reacciones de glicosilación anteriores se pueden utilizar como activador sales de mercurio o plata, eterato dietílico de trifluoruro de boro, N-iodosuccinimida y ácido trifluorometansulfónico o mezclas de los dos últimos.

La escisión de los grupos protectores se puede realizar mediante hidrólisis ácida o reducción en presencia de un catalizador en el caso de los éteres y acetales, mientras que en el caso de los ésteres se puede utilizar el método de Zemplén (transesterificación catalizada por bases) o hidrólisis en presencia de álcali.

Abreviaciones y expresiones utilizadas en la descripción

Ac = acetil

Bz = benzoil

Me = metil

Ph = fenil

NIS = N-iodosuccinimida

TfOH = ácido trifluorometansulfónico

Tal como se utiliza en la presente memoria, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la” específicamente comprenden también las formas plurales del término al que se refieren, a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, la referencia a “un modulador” comprende mezclas de moduladores.

Tal como se utiliza en la presente memoria, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de las reivindicaciones, los términos “comprende” y “comprendiendo” se deben interpretar con un significado amplio. Es decir, los términos se deben interpretar sinónimamente con frases tales como “con por lo menos” o “comprendiendo por lo menos”. Cuando se utiliza en el contexto de un procedimiento, el término “comprendiendo” significa que el procedimiento comprende por lo menos las etapas descritas, pero puede comprender etapas adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término “comprendiendo” significa que el compuesto o composición comprende por lo menos la característica o componentes descritos, pero puede comprender también características o componentes adicionales.

El término “aproximadamente” en la presente memoria significa en las cercanías de, en la región de, *grosso modo*, o alrededor de. Cuando se utiliza el término aproximadamente en conjunción con un rango numérico, modifica dicho rango extendiendo los márgenes superior e inferior del valor numérico descrito. En general, el término “aproximadamente” se utiliza en la presente memoria con el fin de modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor descrito mediante una oscilación del 20%.

Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique específicamente, la palabra “o” se utiliza en el sentido “inclusivo” de “y/o” y no en el sentido “exclusivo” de “esto/o esto”.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos “tratando” o “tratamiento” se utilizan con el fin de indicar la reducción, alivio, prevención, inhibición del desarrollo y/o reversión de los síntomas de un trastorno. Las condiciones que se deben tratar mediante los procedimientos y composiciones de la presente invención comprenden cualquier trastorno que se caracteriza por los trastornos inflamatorios agudos y crónicos de las vías respiratorias o comprende los mismos. Por consiguiente, los términos “trastorno inflamatorio” o “trastornos inflamatorios de las vías respiratorias” comprenden una enfermedad pulmonar cualquiera, comprendiendo el asma, asma bronquial intrínseca o extrínseca, bronquitis aguda crónica, rinitis alérgica, reacciones inflamatorias pulmonares y reacciones estructurales secundarias a la bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar. La presente invención también es de utilidad para los trastornos pulmonares en los que pueden tener una función los leucocitos y la remodelación de las vías aéreas comprendiendo, pero sin que ello sea limitativo, la fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares autoinmunes.

El término “asma” se refiere a un trastorno de origen alérgico, cuyos síntomas comprenden una respiración laboriosa paroxística o continua acompañada de silbido, sensación de constricción en el pecho y frecuentemente ataques de tos o sofocación. El término “patología relacionada con el asma” se refiere a un trastorno cuyos síntomas son predominantemente de naturaleza inflamatoria asociados a broquiospasmo. Por consiguiente, tanto el asma como las patologías relacionadas con el asma se caracterizan por síntomas que comprenden el estrechamiento de las vías respiratorias, debido, en múltiple grado a la contracción (espasmo) de la musculatura lisa edema de la mucosa, que

comprende la de las vías aéreas superiores y mucosidad en el lumen de los bronquios y bronquiolos. Los ejemplos representativos no limitativos de “patologías relacionadas con el asma” comprenden las condiciones no-asmáticas caracterizadas por la hiperrespuesta de las vías respiratorias (por ejemplo, bronquitis crónica, enfisema, fibrosis quística y estrés respiratorio).

Las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria están ejemplificados por el asma. Sin embargo, la presente invención no se debe considerar limitada a esta enfermedad pulmonar en particular. El asma ofrece la ventaja de haber sido extensamente estudiada y proporciona múltiples modelos aceptados para evaluar la presente invención. Se sabe que la sensibilización y el estímulo por alérgeno conducen a la hiperrespuesta de las vías respiratorias a múltiples agonistas. En consecuencia, la acetilcolina, conocida como agente espasmogénico, es capaz de inducir mayores contracciones de las células musculares en los tejidos obtenidos de la tráquea de animales sacrificados (que han sido sensibilizados para provocar la hiperrespuesta de las vías respiratorias) que de los animales control después del estímulo con alérgenos [Tokuoka *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 134:1580 (2001); Nakata *et al.*, *Int. Immunol.*, 13:329 (2001); Emala y Hirshman, *Mongr. Allergy*, 33:35 (1996)].

La característica más prominente del asma es el bronquiospasmo, o el estrechamiento de las vías respiratorias. Los pacientes asmáticos sufren una contracción prominente de los músculos lisos de las vías respiratorias grandes y pequeñas, una producción incrementada de mucosidad e incremento de la inflamación (Plaut y Zimmerman, *supra*). La respuesta inflamatoria en el asma es típica de los tejidos cubiertos de mucosa y se caracteriza por vasodilatación, exudación de plasma, reclutamiento de células inflamatorias tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos y eosinófilos en los lugares de inflamación y por la liberación de mediadores inflamatorios por las células de los tejidos residentes (por ejemplo, mastocitos o células epiteliales de las vías respiratorias) o por la migración de las células inflamatorias [Hogg, “Pathology of asthma”, en *Asthma as an inflammatory disease*, O’Byrne (ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, NY. en 1(1990)]. El asma se puede disparar por una multiplicidad de causas tales como reacciones alérgicas, una reacción secundaria a una infección, la exposición industrial u ocupacional, ingestión de ciertos productos químicos o fármacos, ejercicio [Hargreave *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 83:1013 (1986)].

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención han resultado también efectivos para la reducción de la producción de mucosidad de las células del epitelio bronquial y para inhibir la proliferación de las células de músculo liso mediada por factores de crecimiento.

Un incremento en la hiperreactividad bronquial (AHR), la característica de una forma más grave del asma, se puede inducir tanto mediante estímulos antigénicos como no antigénicos de las vías respiratorias. La fase tardía de la respuesta y la hiperreactividad del asma inducido alérgicamente han sido asociados al reclutamiento de leucocitos y en particular de eosinófilos, en el tejido pulmonar inflamado [Abraham *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138:1565 (1988)]. Los eosinófilos liberan múltiples mediadores de la inflamación que comprenden 15-HETE, los leucotrienos C4, PAF, proteínas catiónicas, peroxidasa eosinofílica.

Los términos “antígeno” y “alérgeno” se utilizan de modo intercambiable con el fin de describir aquellas moléculas, tales como polvo o polen que pueden inducir una reacción alérgica y/o inducir síntomas de asma en los individuos que sufren asma. Así, un individuo asmático “estimulado” con un alérgeno o un antígeno está expuesto a una cantidad suficiente de alérgeno o antígeno para inducir una respuesta asmática. Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) según la presente invención son efectivos para el tratamiento de AHR después de la sensibilización con ovoalbúmina y el estímulo antigénico. Más adelante se demuestra la actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención en diferentes modelos animales.

Modelo 1

Examen de los efectos de la administración local de glicósidos polisulfatados sobre la hiperreactividad de las vías respiratorias ex vivo

La inflamación de las vías respiratorias puede conducir a la hiperreactividad bronquial, que es una característica del asma.

Se sensibilizaron activamente ratas marrones noruegas (BN) a la ovoalbúmina (OA) mediante una inyección subcutánea de 0,5 ml de mezcla de gel OA/Al(OH)₃ (2 mg OA + 10 g Al(OH)₃/100 ml disolución salina) en el día 1 con inyecciones subcutáneas posteriores (10 mg OA + 10 g Al(OH)₃/100 ml disolución salina) en los días 14 y 21. En el día 28, los animales recibieron el compuesto descrito en el Ejemplo 4 intratraquealmente (dosis de 0,01; 0,1 ó 1,0 mg/kg) 2 horas antes del estímulo con el antígeno. El estímulo con antígeno se realizó mediante inhalación de ovoalbúmin nebulizada (1% disolución de antígeno administrado en un sistema de inhalación TSE durante 1 hora). Los animales se sacrificaron 48 horas post estimulación con antígeno y se extrajeron las tráqueas a un baño de órganos.

Se permitió que las tráqueas disecadas se equilibrasen durante 30 minutos antes de medir las curvas de respuesta espasmogénica a la acetilcolina (Ach) de las tráqueas.

Tal como se indica en la Tabla 1, la estimulación con ovoalbúmina de los animales sensibilizados en este modelo provocó una hiperreactividad significativa a la acetilcolina, cuando la respuesta al agente espasmogénico se determinó

ES 2 308 536 T3

48 h después del estímulo con antígeno. El compuesto descrito en el Ejemplo 4 a una dosis de 0,01 mg/kg, produjo esta elevación de vuelta hasta casi el nivel control.

TABLA 1

Efecto de la estimulación con antígeno y del pretratamiento intratraqueal con compuesto del Ejemplo 4 sobre la contracción traqueal a la acetilcolina en ratas BN

Parámetros	Control	Placebo	Compuesto examinado	
			0,01 mg/kg	1,0 mg/kg
ED ₅₀ *	4,73 ± 0,05	5,51 ± 0,21	4,40 ± 0,30	4,60 ± 0,55
P	0,032		< 0,05	< 0,05
MAX**	100 ± 0	334 ± 68	134 ± 26	116 ± 37
P	0,006		< 0,05	< 0,05

* -Log M acetilcolina (Ach), provocando 50% contracción relativa al control (media ± SEM)

**Contracción a la máxima concentración de Ach relativa al control (media ± SEM)

Modelo 2

Examen del efecto de los glicósidos polisulfatados sobre la producción de mucus de las células de las vías respiratorias estimuladas por alérgeno

En un animal sensibilizado, el estímulo con alérgeno provoca la producción de mucus por las células epiteliales de las vías aéreas, que es una característica del asma alérgica.

Se trataron ratas BN sensibilizadas intratraquealmente con múltiples dosis (0,01 a 1,0 mg/kg) del compuesto descrito en el Ejemplo 4, dos horas antes del estímulo con el antígeno, utilizando un protocolo semejante al descrito en el Modelo 1. Se recogieron los pulmones 48 horas después del estímulo y se fijaron en 8% formaldehído en tamponado con fosfato. Las muestras se procesaron a continuación para histoquímica. Rutinariamente, se tiñeron secciones de 5 µm con reactivo de ácido-periódico-Schiff (PAS) y se contratiñeron con hematoxilina-eosina. En las secciones se contó cada una de las células epiteliales de toda la preparación de las vías aéreas, a un aumento de 400X. El número de células epiteliales PAS(+) (productoras de mucus) se expresó como la proporción respecto al número total de células epiteliales.

Tal como se muestra en la Tabla 2, la estimulación con alérgeno estimula la producción de mucus por las células epiteliales de las vías aéreas (control vs estímulo). El compuesto redujo significativamente el número de células PAS(+) a la dosis más elevada aplicada.

TABLA 2

Efecto de la estimulación con antígenos y el tratamiento intratraqueal con el compuesto del Ejemplo 4, sobre la producción de mucus por las células epiteliales de las vías respiratorias inducido por alérgeno en ratas BN

Grupos	Dosis mg/kg	%*	Valor p
Control		2,2 ± 0,9	< 0,001
Estímulo		15,8 ± 2,8	-
Tratado	0,01 mg/kg	15,0 ± 2,7	NS
	0,1 mg/kg	6,3 ± 1,5	< 0,001

*-número de células PAS(+) como porcentaje de número total de células (promedio ± SEM)

Modelo 3

Examen del efecto de los glicósidos polisulfatados sobre la extensión del edema perivascular desarrollado en el tejido vascular asmático

En un animal sensibilizado el estímulo con antígeno, como consecuencia del desarrollo de un proceso inflamatorio, aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos resultando en la exudación de plasma alrededor de la periferia del sistema vascular.

Se trataron intratraquealmente ratas BN sensibilizadas con múltiples dosis (0,01 a 1,0 mg/kg) del compuesto descrito en el Ejemplo 4, dos horas antes de la estimulación con antígeno, utilizando un protocolo similar al descrito en el Modelo 1. Se recogieron los pulmones 48 h después del estímulo y se fijaron en 8% formaldehído tamponado con fosfato. A continuación se procesaron las muestras para histoquímica de rutina. Secciones de 5 μ m de grosor se tiñeron con reactivo ácido-periódico-Schiff (PAS) y se contratiñeron con hematoxilina-eosina. En las secciones de 5 μ m, se determinó el área de tejido conectivo alrededor del sistema vascular y se expresó como la razón respecto al área del propio vaso sanguíneo correspondiente.

Tal como se muestra en la Tabla 3, el estímulo con alérgeno produce edema alrededor del sistema vascular, cuya extensión se redujo significativamente incluso a las menores dosis del compuesto examinado.

TABLA 3

Efecto de la estimulación con antígeno y del tratamiento intratraqueal con compuestos del Ejemplo 4, sobre la extensión del edema en desarrollo en ratas BN

Grupos	Dosis mg/kg	Edema*	Valor - p
Control		55 $\pm$ 6	< 0,001
Estímulo		209 $\pm$ 12	-
Tratado	0,01 mg/kg	113 $\pm$ 7	< 0,001
	0,1 mg/kg	106 $\pm$ 8	< 0,001

* área de edema relativa al área de sistema vascular (promedio $\pm$ SEM)

Modelo 4

Efecto antagonista de los glicósidos polisulfatados sobre el receptor IP-3

Los glicósidos de la presente invención, dependiendo de su estructura química, inhiben la unión del inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) a su receptor en las preparaciones de membranas microsómicas. Debido a que IP3 es una molécula mensajera que tiene una función distinguida en la activación de diferentes células, la interferencia con la función puede explicar el efecto anti-asmático de estos glicósidos polisulfatados.

Los efectos antagonistas al IP3 de los glicósidos polisulfatados se determinaron utilizando preparaciones de membranas de cerebelo de rata según Worley *et al.*, [JBC, 262:12132 (1987)]. Tal como se muestra en la Tabla 4, todos los compuestos descritos en los Ejemplos 1-16 poseen actividades antagonistas de IP3 oscilante.

TABLA 4

Efecto antagonista al receptor IP-3 de los glicósidos polisulfatados

Compuesto (número del ejemplo)	IC ₅₀ (μ g/ml) Promedio $\pm$ SEM (n)	Promedio IC ₅₀ (nM)
1	0,14 $\pm$ 0,03 (4)	100
2	1,99 $\pm$ 0,51 (3)	1413
3	0,57 $\pm$ 0,12 (3)	405
4	0,23 $\pm$ 0,06 (4)	163
5	0,37 $\pm$ 0,18 (4)	263
6	0,36 $\pm$ 0,10 (5)	256
7	0,36 $\pm$ 0,07 (3)	256
8	1,54 $\pm$ 0,21 (3)	800
9	1,22 $\pm$ 0,14 (3)	634
10	0,87 $\pm$ 0,36 (4)	284
14	10,46 $\pm$ 2,28 (6)	6095
16	1,93 $\pm$ 0,08 (3)	702

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención están destinadas a la utilización en un mamífero cualquiera que pueda experimentar los beneficios de los procedimientos de la presente invención. Los principales mamíferos de entre dichos mamíferos son los seres humanos, aunque no se pretende que la presente invención quede limitada a éstos, y es aplicable a la utilización veterinaria. Así, según la presente invención, “mamífero” o “mamífero en necesidad” comprende los seres humanos así como también los mamíferos no humanos, en particular los animales domésticos comprendiendo, sin limitaciones, gatos, perros, y caballos.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere al tratamiento con dosis efectivas para alcanzar el resultado terapéutico deseado. Además, un experto en la materia apreciará que la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención se puede reducir o incrementar mediante un fino ajuste y/o mediante la administración de uno o más compuestos de la presente invención, o mediante la administración de un compuesto de la presente invención con otro compuesto anti-asmático (por ejemplo, corticoesteroide). La presente invención, por consiguiente, proporciona un procedimiento para ajustar la administración/tratamiento a las exigencias particulares específicas de un mamífero determinado. Tal como se ilustra en los ejemplos siguientes, las cantidades terapéuticamente efectivas se pueden determinar fácilmente, por ejemplo empíricamente, comenzando por cantidades relativamente pequeñas y mediante pequeños incrementos con una evaluación simultánea del efecto beneficioso. Los cambios clínicos relevantes en la determinación del efecto terapéutico del tratamiento según la presente invención comprenden la reducción de los síntomas característicos y signos de asma y patologías relacionadas (por ejemplo, disnea, silbido, tos, remodelación de las vías respiratorias por hipersensibilidad bronquial) y la mejora de los ensayos de la función pulmonar. Éstos se basan en los síntomas de los pacientes y las observaciones de los médicos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la mención de un rango numérico de una variable pretende indicar que la invención se puede practicar con una variable igual a uno cualquiera de los valores en tal rango. Así, para una variable inherentemente discreta, la variable puede ser igual a un valor entero del rango numérico, incluidos los extremos del rango. De modo semejante, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del rango numérico, incluidos los extremos del rango. Por ejemplo, una variable que se describe teniendo valores entre 0 y 2 puede ser 0, 1 ó 2, para variables que son inherentemente discretas y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real en el caso de variables que son inherentemente continuas.

Para la administración local por inhalación, por ejemplo, las cantidades terapéuticas efectivas contempladas comprenden entre aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/kg/día}$ y aproximadamente 1000 $\mu\text{g/kg/día}$ cuando se administra sistémicamente (por ejemplo, administrado por vía oral). En una forma de realización de la presente invención, cuando se administra sistémicamente, las cantidades terapéuticamente efectivas se encuentran comprendidas entre aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/kg/día}$ y aproximadamente 200 $\mu\text{g/kg/día}$.

Las formas de dosis y la frecuencia de administración de las mismas dependerán de los factores convencionales, rutinariamente considerados por un experto en la materia con el fin de obtener cantidades terapéuticamente efectivas, tal como se ha descrito anteriormente, en un mamífero. Por consiguiente un experto considerará el trastorno que se debe tratar, el compuesto particular de la presente invención que se debe administrar, la vía de administración, y otros factores clínicos tales como la edad, peso y condición del mamífero así como la conveniencia y obediencia del paciente.

Los expertos en la materia apreciarán que el número de administraciones de los compuestos de la presente invención oscilará de paciente a paciente sobre la base de la situación médica particular del paciente en un momento determinado cualquiera.

Cuando sea aplicable (tal como en el tratamiento del asma, por ejemplo) los compuestos según este aspecto de la presente invención, se pueden administrar antes de, a la vez, o después de que un mamífero ha sido expuesto a un antígeno. Además, el momento de la administración del compuesto de la presente invención en relación con la exposición a un antígeno dependerá del mamífero según la situación particular. Un experto en la materia optimizará la administración del compuesto de la presente invención mediante el cuidadoso seguimiento del paciente modificando a la vez el tiempo o el orden de la administración del compuesto de la invención. En consecuencia, se entenderá que el mamífero no necesita sufrir inflamación pulmonar para beneficiarse de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar profilácticamente a los individuos predispuestos a desarrollar asma y/o una patología relacionada con el asma. Por ejemplo, a un individuo alérgico al polen se le puede administrar un compuesto de la presente invención (por ejemplo, mediante administración oral) diariamente y/o antes de dirigirse a una zona rica en polen (por ejemplo, un jardín). Del mismo modo, a un individuo solamente con historia familiar de ataques de asma se le pueden administrar los compuestos de la presente invención profilácticamente con el fin de evitar o inhibir el posible inicio de dicho ataque asmático.

Sobre la base de los hechos anteriores, la presente invención proporciona asimismo un procedimiento destinado al tratamiento de los trastornos inflamatorios crónicos y agudos de las vías respiratorias de los mamíferos, comprendiendo el asma y las patologías relacionadas con el asma. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos según la presente invención están óptimamente formulados en un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos, comprendiendo diluyentes y excipientes (ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincot, Williams & Wilkins, 1995). Mientras que el tipo de vehículo farmacéuticamente aceptable utilizado en la generación de las composiciones de la presente invención oscilará dependiendo del modo de administración de la composición a un mamífero, generalmente los vehículos farmacéuticamente aceptables son fisiológicamente inertes y no tóxicos. Las formulaciones de las composiciones según la presente invención pueden contener más de un tipo de compuesto de la presente invención, así como muchos otros ingredientes farmacológicamente activos de utilidad en el tratamiento de la inflamación pulmonar que está siendo tratada. Dichos compuestos pueden comprender, sin limitación, antagonistas β -adrenocceptores: albuterol, metaproteranol, levalbuterol, pirbuterol, salmeterol, bitolterol; glucocorticoides: beclometasona, tramcinolona, flunisolido, budesonido, fluticasona; antagonistas de los receptores de leucotrienos e inhibidores de la síntesis de leucotrienos: zafirlukast, montelukast, zileutina; otros antiasmáticos: cromolina, nedocromilo, teofilina; agentes anticolinérgicos: ipatropium, oxitropium, tiotropium; antihistamínicos antagonistas del receptor H_1 : difenidramina, pirilamina, prometazina, loratidina, clorociclizina, clorofemiramina, fexofenadina y adrenocorticoesteroides.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar a través de las vías estándar (por ejemplo, oral, inhalación, rectal, nasal, tópica, comprendiendo bucal y sublingual, o parenteral, comprendiendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradermal, transdermal y intratraqueal). Además, se pueden añadir polímeros según procedimientos estándar en la materia para la administración sostenida de un compuesto determinado.

Las formulaciones adecuadas para la administración mediante inhalación comprenden formulaciones que se pueden administrar mediante aparatos de inhalación conocidos por los expertos en la materia. Dichas formulaciones pueden comprender vehículos tales como polvos y aerosoles. La presente invención comprende composiciones de líquidos y polvos adecuadas para la nebulización y la utilización intrabronquial, o composiciones de aerosoles administradas mediante una unidad de aerosol que dispensa dosis medidas ("MDI"). Los aparatos particularmente preferidos contemplados se describen en la patente US nº 5.447.150.

Los ingredientes activos se pueden formular en un vehículo inhalable acuoso farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, disolución salina o agua bacteriostática y otros tipos de vehículos bien conocidos en la materia. Las disoluciones se administran mediante bombas o dispensadores de rociado nebulizado accionados al ser presionados, o mediante otros procedimientos convencionales para producir o permitir que la dosis adecuada de composición líquida se inhale en los pulmones de un paciente.

Las composiciones en polvo que comprenden el compuesto antiinflamatorio de la presente invención comprenden, a título ilustrativo, preparaciones en polvo farmacéuticamente aceptables del ingrediente activo concienzudamente mezclado con lactosa u otros polvos inertes aceptables para la administración intrabronquial. Las composiciones en polvo se pueden administrar mediante un dispensador, comprendiendo, pero sin ser limitativo, un dispensador de aerosol o de encapsulados en cápsulas rompibles, que pueden ser insertadas por el paciente en un mecanismo que perfora la cápsula y sopla el polvo en una corriente uniforme.

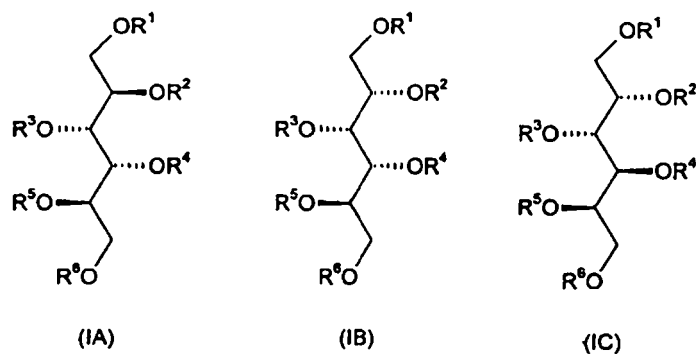
Las formulaciones de aerosol de utilización en el procedimiento comprenden típicamente propelentes, tensioactivos y codisolventes y se pueden rellenar en recipientes convencionales que se cierran mediante una válvula dosificadora adecuada.

Para la administración oral, las composiciones antiinflamatorias de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, gelatinas, píldoras o tabletas, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de ingrediente activo en forma de polvo o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite y como un bolus, etc. Alternativamente, la administración de una composición de todos los aspectos de la presente invención puede ser efectuada mediante disoluciones líquidas, suspensiones o elixires, polvos, grageas, partículas micronizadas y sistemas de administración osmótica.

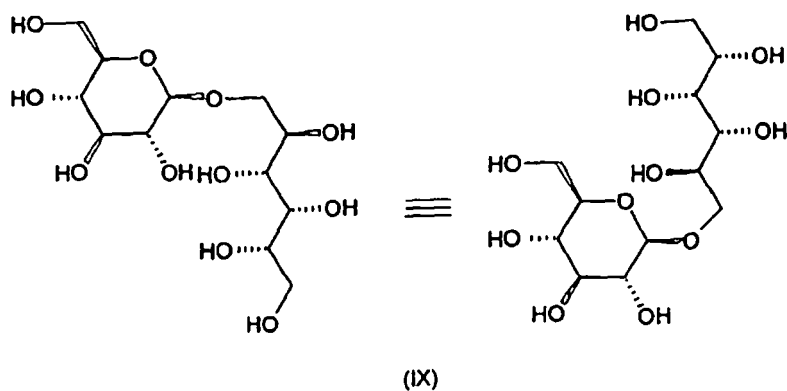
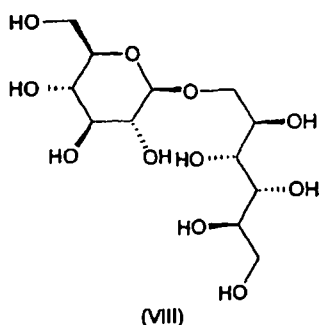
Las formulaciones de las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, comprenden un polvo grueso con tamaños de partícula, por ejemplo, comprendidos entre 20 y 500 micras que se administra del mismo modo que el rapé, es decir, mediante la inhalación rápida a través de los pasajes nasales, de un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas, en las que el vehículo es un líquido, para la administración, por ejemplo, mediante un rociado nasal, aerosol o gotas nasales, comprenden disoluciones aceitosas o acuosas del compuesto de la invención. Las formulaciones semi-líquidas, tales como un gel nasal, también son adecuadas.

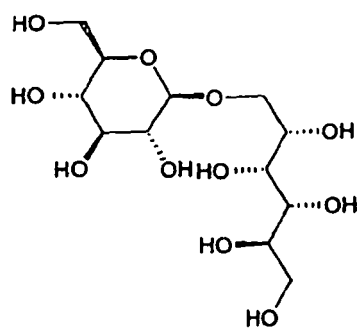
Las formulaciones de las composiciones adecuadas para la administración parenteral comprenden disoluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que pueden comprender antioxidantes, estabilizantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen las disoluciones isotónicas con la sangre del receptor; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden comprender agentes suspensores y agentes espesantes.

El procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula general (IA), (IB) y (IC), que son representativos estereoquímicamente definidos de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

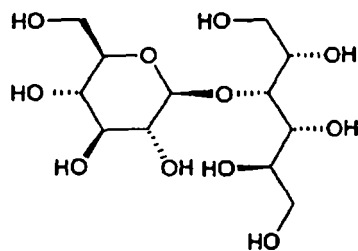


Los compuestos de fórmula VIII, IX, XIV, XVIII, XIX, XX, XXI, XXIV, XXIX, XXXIII, XXXVII, XLIII, XLV, XLVII, IL, LIII, LVII y LXI utilizados como compuestos de partida en los ejemplos, son concretos, estereoquímicamente definidos, isoméricamente puros representativos de fórmula (II). Las estructuras químicas de los mismos se muestran más adelante:

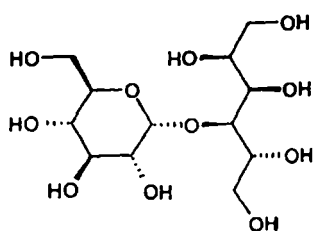




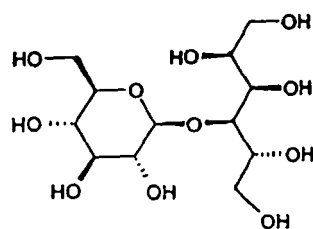
(XIV)



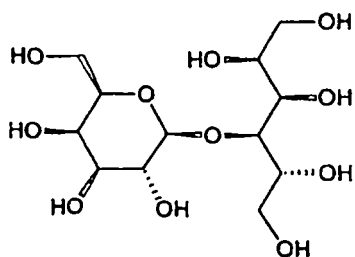
(XVIII)



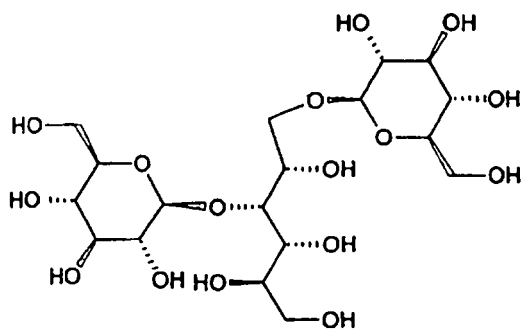
(XIX)



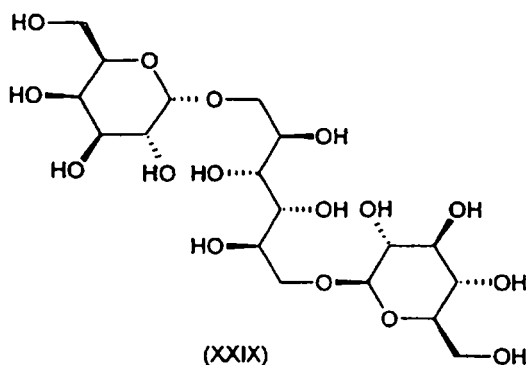
(XX)



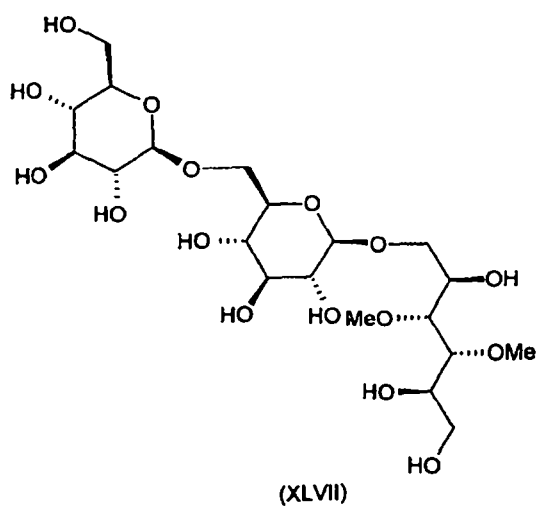
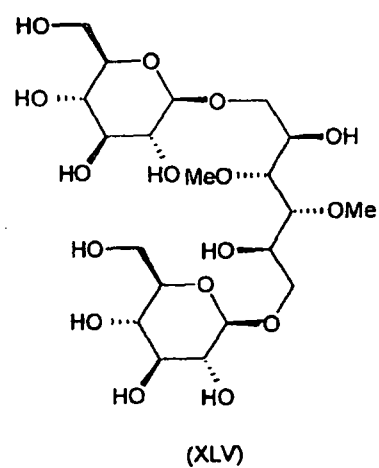
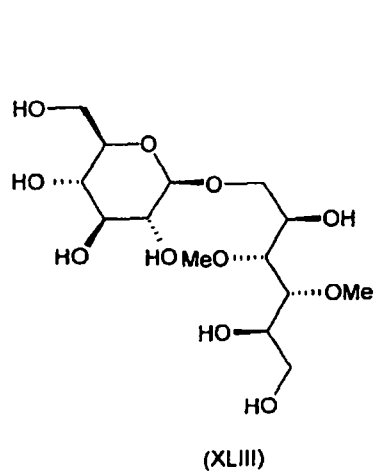
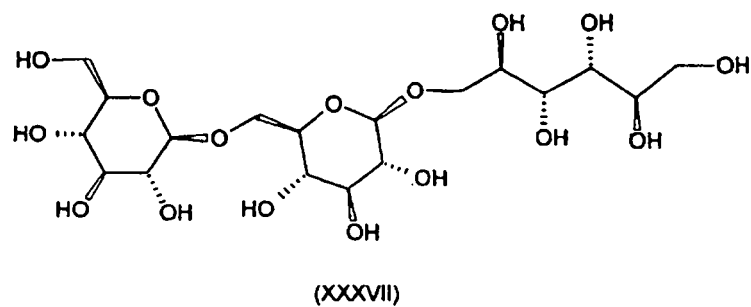
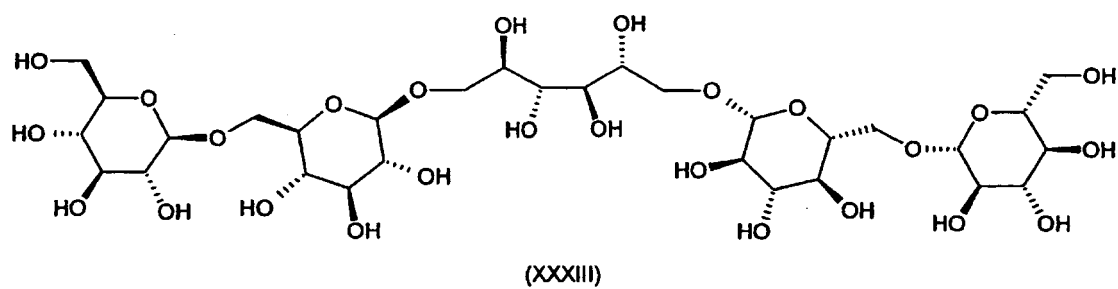
(XXI)

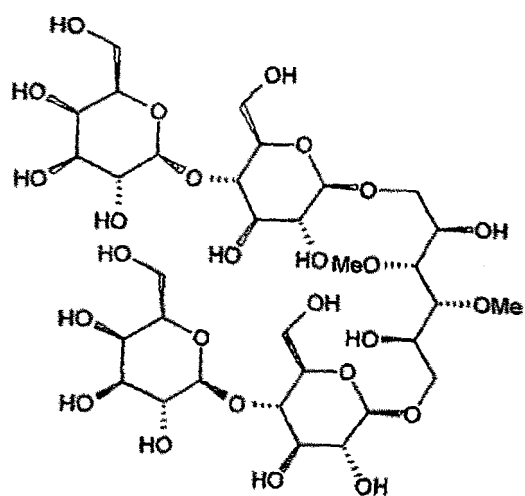


(XXIV)

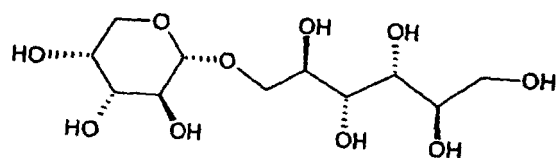


(XXIX)

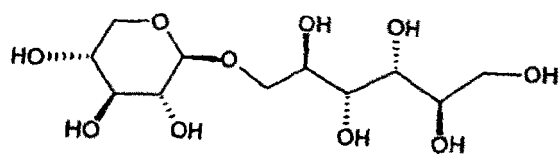




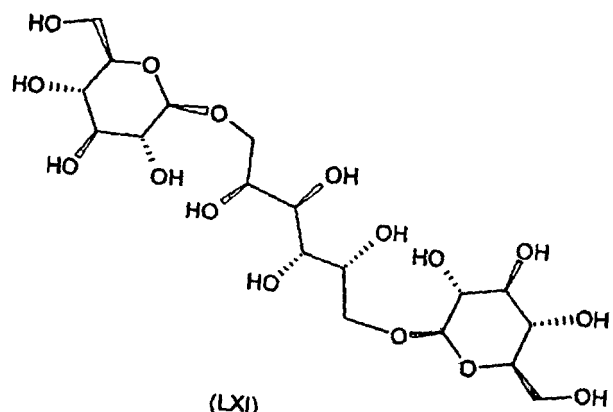
(IL)



(LIII)

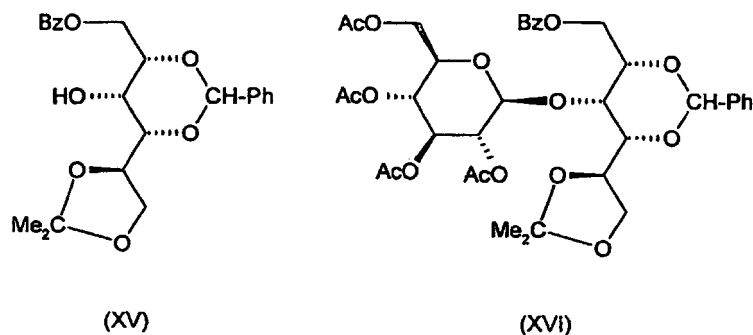
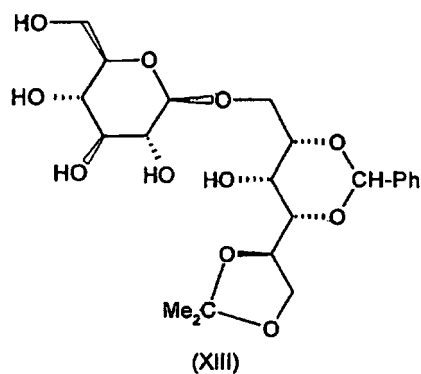
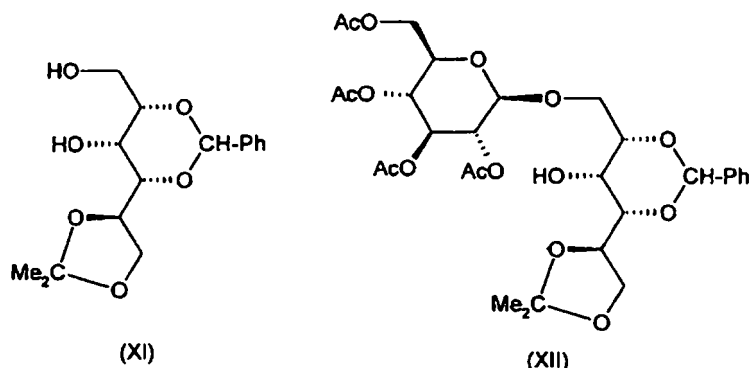


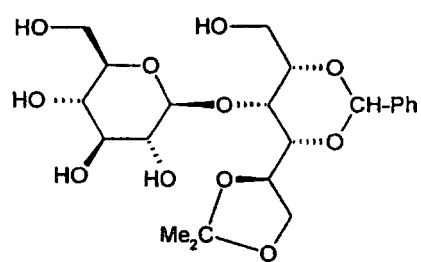
(LVII)



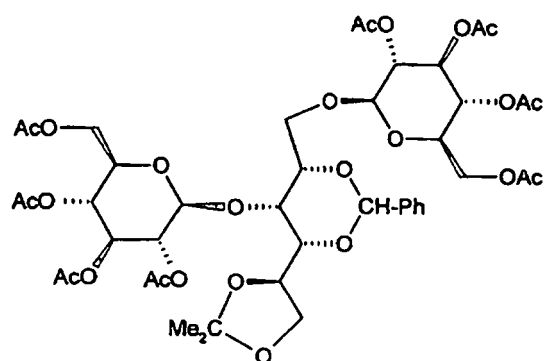
(LXI)

Los compuestos de fórmula XI, XII, XIII, XV, XVI, XVII, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXI, XXXII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVIII, XLI, XLII, XLIV, XLVI, XLVIII, LI, LII, LV, LVI, LVIII, LIX y LX, que se utilizan en la síntesis de los nuevos materiales iniciales de fórmula (II), son concretos, estereoquímicamente definidos, isoméricamente puros representativos de fórmula (V). Las estructuras químicas de los mismos se demuestran más adelante:

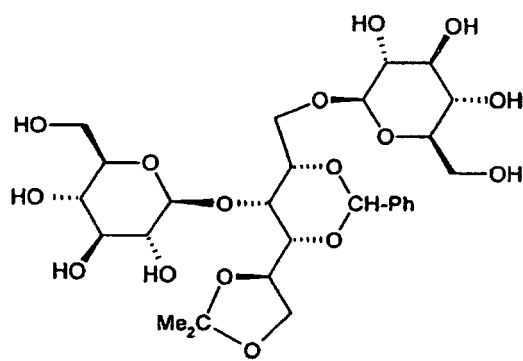




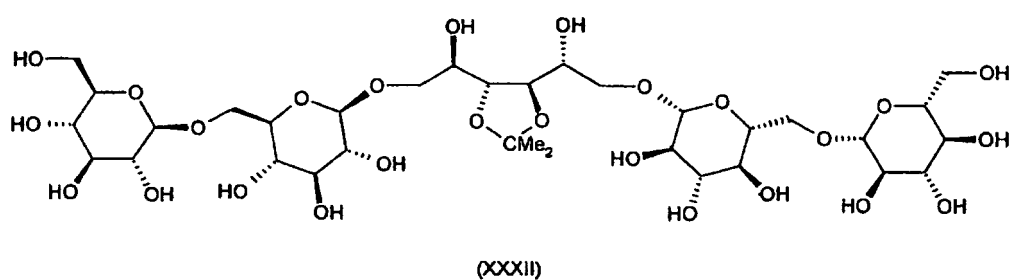
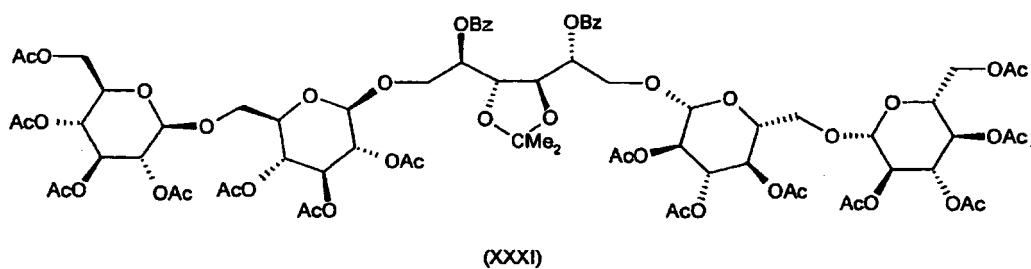
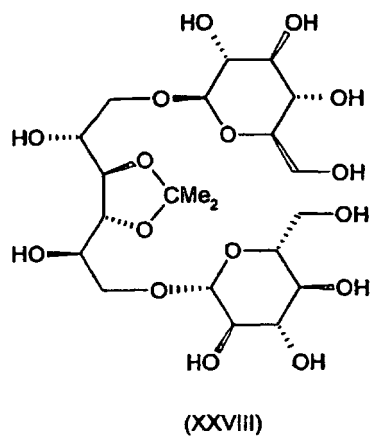
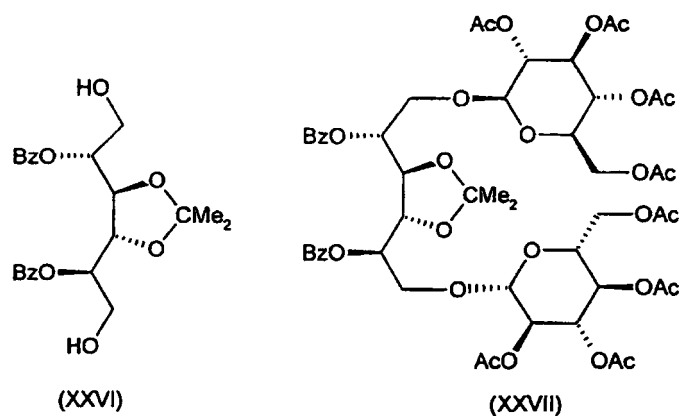
(XVII)

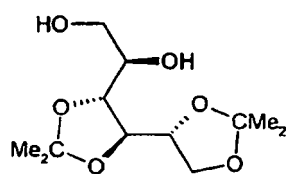


(XXII)

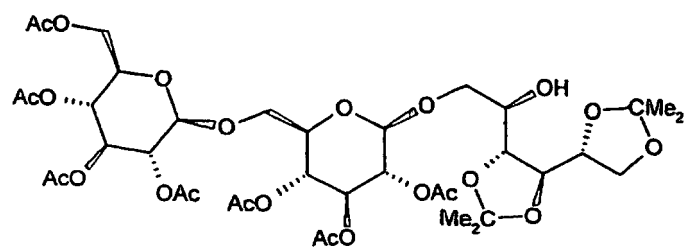


(XXIII)

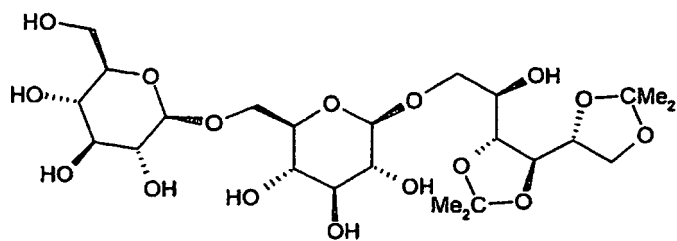




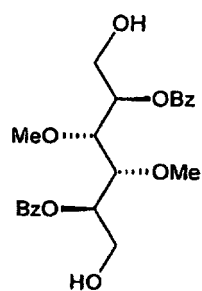
(XXXIV)



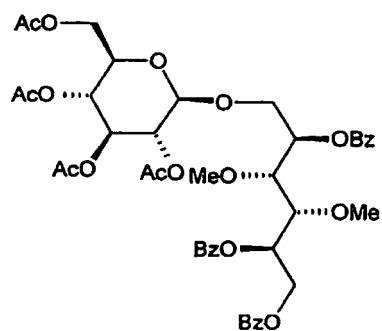
(XXXV)



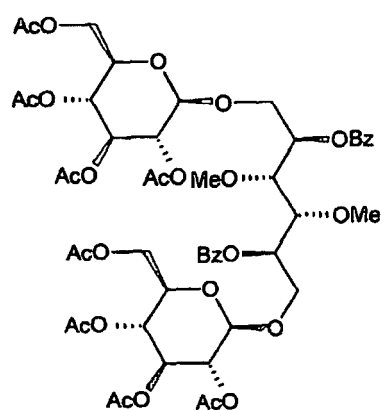
(XXXVI)



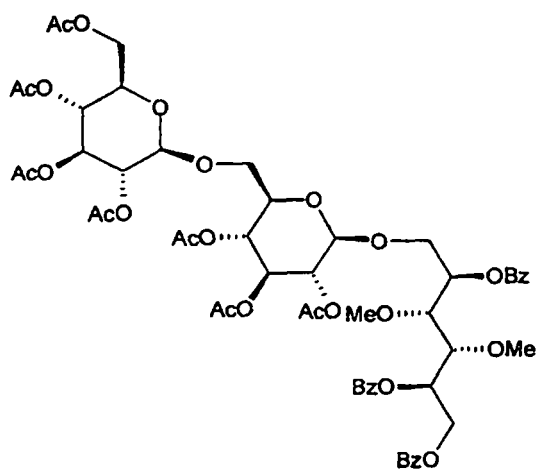
(XLI)



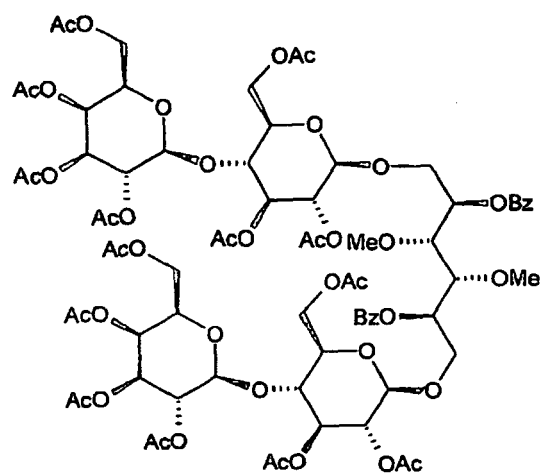
(XLII)



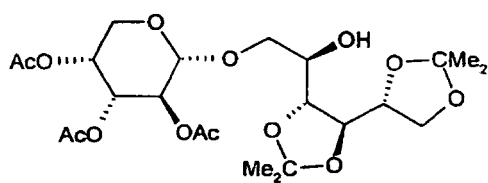
(XLIV)



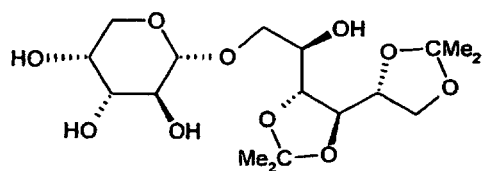
(XLVI)



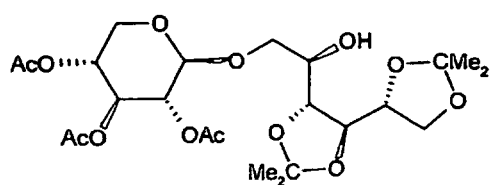
(XLVIII)



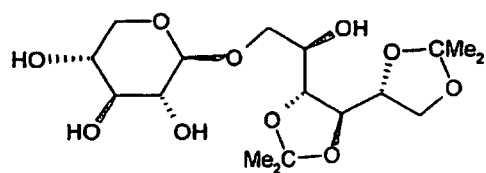
(LI)



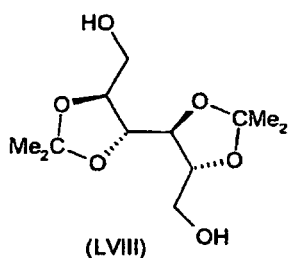
(LII)



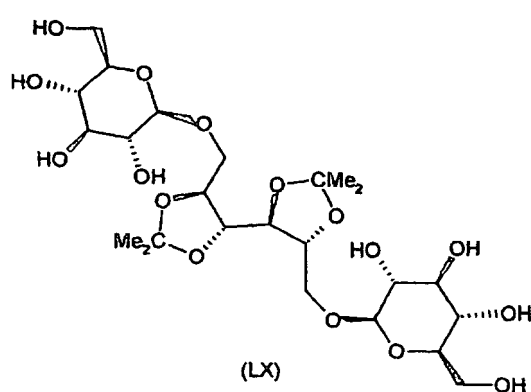
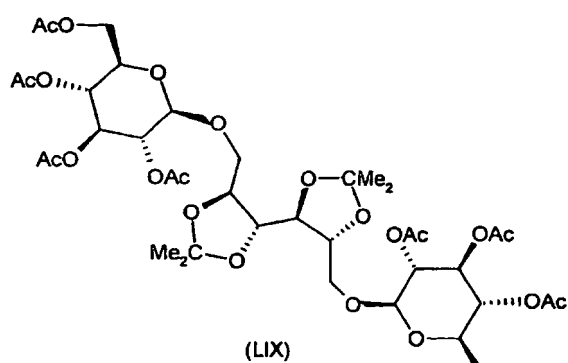
(LV)



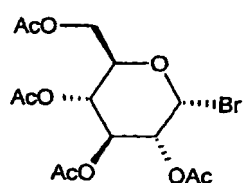
(LVI)



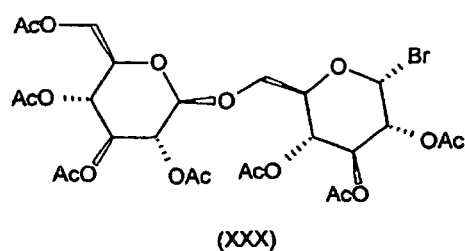
(LVIII)

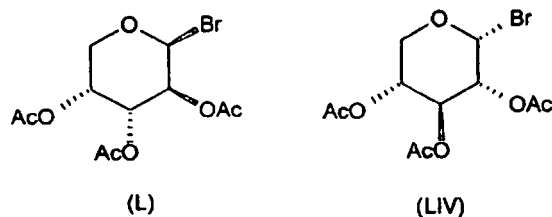


Las moléculas donantes utilizadas en las reacciones de glicosilación se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo el compuesto de fórmula (X)



o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos (véase la parte experimental más adelante), por ejemplo los compuestos de fórmulas (XXX), (L) y (LIV).





Los valores R_f dados en los ejemplos se determinaron mediante cromatografía de capa fina utilizando gel de sílice (DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck, Darmstad) y las siguientes mezclas de disolventes:

- (A) acetato de etilo - hexano 1:1
- (B) acetato de etilo - hexano 1:2
- (C) acetato de etilo - hexano 2:1
- (D) acetato de etilo - hexano 3:1
- (E) acetato de etilo - metanol 1:1
- (F) acetato de etilo - metanol 3:1
- (G) acetato de etilo - metanol 5:1

Las manchas se detectaron con luz UV o mediante rociado de las placas con una mezcla 1:1 de 0,1M KMnO_4 - 1M H_2SO_4 seguido de calentamiento a 200°C. La cromatografía en columna se realizó en Kieselgel 60. La rotación óptica se midió a 20°C. Los espectros de NMR se registraron con un espectrómetro Bruker Avance 500 MHz utilizando Me_4Si como estándar interno. Las asignaciones de los protones se basaron en COSY, 2D y ID TOCSY selectivo así como también en experimentos selectivos 1D NOESY. Las multiplicidades de los espectros ^{13}C se obtuvieron a partir de experimentos DEPT. Las conectividades entre los protones identificados y los carbonos protonados se observaron mediante experimentos HMQC y HMBC.

En el caso de las reacciones de acilación realizadas en presencia de piridina, “el proceso habitual” se refiere a que si el producto no es cristalino después de verter la mezcla de reacción sobre agua de hielo, se extrae con un disolvente orgánico, la fase orgánica se lava con agua, disolución acuosa 1M de ácido sulfúrico muy fría hasta una acidez permanente, agua, 5% de disolución acuosa de bicarbonato sódico y agua, se seca, se filtra y se evapora el disolvente al vacío.

La materia prima para el compuesto de fórmula (XIV) se sintetiza por ejemplo mediante el siguiente procedimiento:

Etap a)

2,4-O-benciliden-5,6-O-isopropiliden-D-glucitol (XI)

A una suspensión agitada de 27 g (0,1 mol) de 2,4-O-benciliden-D-glucitol [L. Vargha, *Ber.* 68:18-24 (1935)] en 150 ml de dimetilformamida se añadieron 20 ml (0,26 mol) de 2,2-dimetoxipropano y 100 mg de ácido p-toluensulfónico a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se obtuvo una disolución transparente y se añadió 1 ml de trietilamina después de 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió el residuo en cloroformo, el material inicial insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró y se recristalizó el residuo a partir de 200 ml de benceno para producir 14 g (45%) de compuesto titular. P.f.: 178°C, R_f 0,4 (disolvente C).

Etap b)

1-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-2,4-O-benciliden-5,6-O-isopropiliden-D-glucitol (XII)

A una disolución de 3,1 g (10 mmol) del producto de fórmula (XI) obtenido en la etapa anterior en 50 ml de acetonitrilo se añadieron 7 g de filtro molecular (4Å) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadieron 4,5 g (11 mmol) de acetobromo-D-glucosa (X) y 3 g (12 mmol) de $\text{Hg}(\text{CN})_2$ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con 100 ml de cloroformo, se lavó con una disolución de 5% disolución acuosa de bicarbonato sódico, 10% disolución acuosa de bromuro potásico y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (disolvente C) para producir 2,7 g (42%) del producto titular, R_f 0,7, $[\alpha]_D^{20} + 5^\circ$ (c1, cloroformo).

ES 2 308 536 T3

Etapa c)

1-O-(β-D-glucopiranosil)-2,4-O-benciliden-5,6-O-isopropiliden-D-glucitol (XIII)

- 5 A una disolución de 4,1 g del producto de fórmula (XII) obtenido en la etapa anterior en 40 ml de metanol se añade a temperatura ambiente 0,5 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol.

Después de 2 horas se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio de cationes, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente G) para obtener 2,2 g (73%) del compuesto titular, R_f 0,6 $[\alpha]_D$ -8° (c1, cloroformo).

Etapa d)

1-O-(β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (XIV)

A una disolución agitada de 3 g del producto de fórmula (XIII) obtenido en la etapa anterior en 80 ml de metanol, se añadió 3 ml de agua, 1 ml de ácido acético y 2 g de catalizador de Pd/C al 10% y se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica. Cuando se completó la reacción, según TLC, (~4 h) se eliminó el catalizador por filtración, el filtrado se concentró, el residuo se disolvió en 20 ml de ácido sulfúrico 0,05M y se agitó a 60°C durante 90 minutos. La disolución enfriada se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró se concentró a un volumen de 15 ml y se liofilizó para producir 1,9 g (86%) del producto titular, R_f 0,1 (disolvente D), $[\alpha]_D$ -105° (c1, agua).

El material de fórmula (XVIII) se puede sintetizar, por ejemplo mediante el siguiente procedimiento:

Etapa a)

2,4-O-benciliden-1-O-benzoil-5,6-O-isopropiliden-D-glucitol (XV)

A una disolución agitada de 3,1 g (10 mmol) de 2,4-O-benciliden-5,6-O-isopropiliden-D-glucitol [L. Vargha *Ber.* 68:18-24 y 1377-1384 (1935)] en 10 ml de piridina, se añadió 1,3 ml (11 ml) de cloruro de benzoilo gota a gota a -20°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se siguió el proceso habitual. El residuo obtenido después de la concentración de la fase orgánica se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente B) para obtener 2,5 g (60%) del producto titular como un jarabe incoloro, R_f 0,6 $[\alpha]_D$ -24° (c1, cloroformo).

Etapa b)

3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-2,4-O-benciliden-1-O-benzoil-5,6-O-isopropiliden-D-glucitol (XVI)

A una disolución agitada de 2,5 g (6 mmol) del producto de fórmula (XV) obtenido en la etapa anterior en 20 ml de acetonitrilo, se añadió 5 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadió 2,5 g (6 mmol) de acetobromo-D-glucosa (X) y 1,6 g (6,5 mmol) de Hg(CN)₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con 40 ml de cloroformo, se lavó con 5% de disolución acuosa de bicarbonato sódico, disolución al 10% de bromuro potásico y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente A) para obtener 2,45 g (55%) del compuesto titular, R_f 0,5, $[\alpha]_D$ -4° (c 1, cloroformo).

Etapa c)

3-O-(β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (XVIII)

A una disolución de 4,46 g (6 mmol) del producto de fórmula (XVI) obtenido en la etapa anterior en 20 ml de metanol se añadió 0,2 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. Después de 1 h, cuando según TLC la desacilación estuvo completa, se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina intercambiadora de cationes, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo, que contenía el producto de desacilado (XVII) y metilbenzoato, se disolvió en 50 ml de metanol, 3 ml de agua, 1 ml de ácido acético y se añadió 2 g de disolución al 10% de catalizador Pd/C y se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica. Cuando según TLC la reacción estuvo completa (~15 horas), se eliminó el catalizador por filtración, el filtrado se concentró, el residuo se disolvió en una mezcla de cloroformo y agua y se separó. Se añadió 1,5 ml de ácido sulfúrico a la fase acuosa y se agitó a 60°C durante 1 hora. La disolución enfriada se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró, se concentró a un volumen de 15 ml y se liofilizó para obtener 2 g (97%) del compuesto titular en forma de un polvo higroscópico, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. $[\alpha]_D$ -14° (c 1, agua).

ES 2 308 536 T3

El material inicial de fórmula (XXIV) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

Etapa a)

1,3-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-2,4-O-benciliden-5,6-O-isopropiliden-D-glucitol (XXII)

A una disolución de 6,2 g (20 mmol) de 2,4-O-benciliden-5,6-O-isopropiliden-D-glucitol (XI) en 200 ml de acetonitrilo se añadió 24 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 18 g (44 mmol) de acetobromo-D-glucosa (X) y 12 g (48 mmol) de Hg(CN)₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con 400 ml de cloroformo, se lavó con 5% de disolución acuosa de bicarbonato sódico, 10% de disolución acuosa de bromuro potásico, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de 150 ml de metanol para obtener 1,8 g (9,3%) del producto titular. P.F.: 168-170°C, R_f 0,7 (disolvente C), [α]_D -5° (c 1, cloroformo).

Etapa b)

1,3-bis-O-(β-D-glucopiranosil)-2,4-O-benciliden-5,6-O-isopropiliden-d-glucitol (XXIII)

A una disolución de 2,65 g del producto de fórmula (XXII) obtenido en la etapa anterior en 30 ml de metanol se le añade 0,5 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. Después de 2 h se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio catiónico, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró produciendo 1,7 g (97%) del compuesto titular, R_f 0,3 (disolvente F), [α]_D -8° (c 1, cloroformo).

Etapa c)

1,3-bis-O-(β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (XXIV)

A una disolución agitada de 1,7 g del producto de fórmula (XXIII) obtenido en la etapa anterior en 50 ml de metanol se le añadió 3 ml de agua, 1 ml de ácido acético y 1 g de catalizador de Pd/C al 10% y se hidrógeno la mezcla a presión atmosférica. Cuando, según TLC la reacción hubo terminado (~4 h), se eliminó el catalizador por filtrado, se concentró el filtrado, se disolvió el residuo en 20 ml de 0,05M ácido sulfúrico y se agitó a 60°C durante 90 minutos. La disolución enfriada se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró, se concentró a un volumen de 15 ml y se liofilizó obteniéndose 1,25 g (92%) del compuesto titular. R_f 0,1 (disolvente E), [α]_D -20° (c 1, agua).

El material inicial de fórmula (XXIX) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

Etapa a)

2,5-di-O-benzoil-3,4-O-isopropiliden-1,6-di-O-tritol-D-manitol (XXV)

A una disolución agitada de 11,1 g (50 mmol) de 3,4-O-isopropiliden-D-manitol [T. Horváth y L. Vargha, *Carbohydr. Res.* 16:253-259 (1971)] en 50 ml de piridina se le añaden 33,4 g (120 mmol) de cloruro de tritilo a temperatura ambiente. Después de 2 días se añade a la mezcla de reacción 14 ml de cloruro de benzoilo gota a gota a una temperatura inferior a 20°C. Después de 2 horas de reacción se vierte la mezcla sobre agua-hielo, se decanta el agua del jarabe precipitado y el residuo se cristaliza con 400 ml de etanol. El material cristalino se filtra, se lava con etanol y se seca. El producto cristalino así obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo 2,5 veces para producir 36,1 g (79%) del compuesto titular. P.F.: 165-167°C, [α]_D +7° (c 1, cloroformo).

Etapa b)

2,5-di-O-benzoil-3,4-O-isopropiliden-D-manitol (XXVI)

A una disolución de 30 g (33 mmol) del producto de fórmula XXV) obtenido en la etapa anterior en 300 ml de dioxano, se le añade 50 ml de 0,1M ácido sulfúrico y se agita la disolución a 90°C durante 6 h. La disolución enfriada se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente A) y el producto crudo obtenido se recrystalizó a partir de éter-hexano para producir 3,3 g (23,6%) del compuesto titular. P.f.: 97-99°C, R_f 0,45, [α]_D -20° (c1, cloroformo).

ES 2 308 536 T3

Etapla c)

1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-2,5-di-O-benzoil-3,4-O-isopropiliden-D-manitol (XXVII)

5 A una disolución de 3 g (7 mmol) del producto de fórmula (XXVI) obtenido en la etapa anterior en 65 ml de acetonitrilo, se le añadió 7 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadieron 6,5 g (16 mmol) de acetobromo-D-glucosa (X) y 4,4 g (18 mmol) de Hg(CN)₂ y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con 130 ml de cloroformo, se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, 10%
10 de disolución acuosa de bromuro potásico, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente C) y el producto crudo obtenido se recrystalizó a partir etanol para producir 2,75 g (36%) del compuesto titular. P.f.: 193-195°C, R_f 0,4, [α]_D -28° (c 1, cloroformo).

15 Etapla d)

1,6-bis-O-(β-D-glucopiranosil)-D-manitol (XXIX)

20 A una disolución agitada de 2,6 g (2,4 mmol) del producto de fórmula XXVII) obtenido en la etapa anterior en 40 ml de metanol, se le añadió 0,5 ml de disolución 2M de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. Después de 1 h se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio catiónico, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con cloroformo con el fin de eliminar el benzoato de metilo. La disolución acuosa que comprende el compuesto de fórmula (XXVIII) se concentró a un volumen de 15 ml y se añadió 1,5 ml de ácido sulfúrico 1M. Se agitó la disolución a 60°C durante 90
25 minutos, a continuación se enfrió y se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico. La disolución filtrada se liofilizó para obtener 1,15 g (95%) del compuesto titular como un polvo amorfo. [α]_D -23,4° (c 1, agua).

30 El material inicial de fórmula (XXXIII) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

Etapla a)

1,6-bis-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-acetil-β-gentiobiopiranosil)-2,5-di-O-benzoil-4,5-O-isopropiliden-D-manitol (XXXI)

40 A una disolución agitada de 1,72 g (4 mmol) de 2,5-dibenzoil-3,4-O-isopropiliden-D-manitol (XXVI, descrito anteriormente) en 60 ml de acetonitrilo, se le añadió 7 g de filtro molecular (4Å) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 6 g (8,6 mmol) de acetobromo gentiobiosa (XXX) [K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi., *Chem. Pharm. Bull.*, 20:438-442 (1972)] y 4,4 g (18 mmol) de Hg(CN)₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró y se diluyó el filtrado con 120 ml de cloroformo, se lavó con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, disolución acuosa de bromuro potásico al 10% y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente D) y el producto crudo así obtenido se recrystalizó a partir de etanol para obtener 1,3 g (22%) del producto titular. P.f.: >220°C, R_f 0,5, [α]_D -16° (c 1, cloroformo).

Etapla b)

1,6-bis-O-(β-D-gentiobiopiranosil)-D-manitol (XXXIII)

50 A una disolución de 1,3 g (0,78 mmol) del producto de fórmula (XXXI) obtenido en la etapa anterior en 25 ml de metanol, se le añade 0,25 ml de disolución 2M metóxido sódico en metanol y se agitó la mezcla de reacción a 45°C durante 2 horas. Después de enfriar se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio de cationes, la mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con cloroformo con el fin de eliminar el benzoato de metilo. La disolución acuosa que comprende el compuesto de fórmula (XXXII) se concentró a un volumen de 15 ml y se añadió 1,5 ml de ácido sulfúrico. Se agitó la disolución a 60°C durante 90 min., a continuación se enfrió y se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico. La disolución filtrada se liofilizó obteniendo 0,65 g (~100%) del compuesto titular como un polvo amorfo. [α]_D -3,5° (c 1, agua).

65 El material inicial de fórmula (XXXVII) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

ES 2 308 536 T3

Etapa a)

1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-acetil- β -gentiobiopiranosil)-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (XXXV)

A una disolución de 2,4 g (9,2 mmol) de 1,2:3,4-di-O-isopropiliden-D-manitol (XXXIV) [L.F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 13-14 (1946)] en 60 ml de acetonitrilo, se le añadió 7 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 6,3 g (9 mmol) de acetobromo gentiobiosa (XXX) [K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi., *Chem. Pharm. Bull.*, 20:438-442 (1972)] y 2,5 g (10 mmol) de Hg (CN)₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con 120 ml de cloroformo, se lavó con disolución acuosa al 5% de bicarbonato sódico, disolución acuosa al 10% de bromuro potásico y agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente C) produciéndose 4,1 g (52%) del compuesto titular. R_f 0,4, $[\alpha]_D + 2^\circ$ (c 1, cloroformo).

Etapa b)

1-O- β -gentiobiopiranosil-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (XXXVI)

A una disolución agitada de 3,9 g (4,4 mmol) del producto de fórmula (XXXV) obtenido en la etapa anterior en 50 ml de metanol, se añadió 0,5 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. Después de 2 horas se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente F) produciéndose 1,6 g (62%) del compuesto titular. R_f 0,4, $[\alpha]_D -5,5^\circ$ (c 1, agua).

Etapa c)

1-O- β -gentiobiopiranosil-D-manitol (XXXVII)

Una disolución de 1,4 g (2,4 mmol) del producto de fórmula (XXXVI) obtenido en la etapa anterior en 20 ml de 0,01M ácido sulfúrico se agitó a 60°C durante 1,5 h. La disolución enfriada se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró y se liofilizó produciendo 1,15 g (95%) del compuesto titular. $[\alpha]_D -17^\circ$ (c 1, agua).

El material inicial de fórmula (XLIII) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

Etapa a)

2,5-di-O-benzoil-3,4-di-O-metil-1,6-di-O-tritol-D-manitol (XL)

A una disolución agitada de 6,3 g (20 mmol) de 3,4-di-O-metil-D-manitol (XLI) [J. Kuszmann, *Carbohydr. Res.*, 71:123-134 (1979)] en 60 ml de piridina, se le añadió 20,1 g (72 mmol) de cloruro de tritilo. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días, a continuación se le añadió 8,4 ml de cloruro de benzoilo gota a gota con agitación y se enfrió la disolución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se vertió sobre agua-hielo, se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se procesó mediante el procedimiento habitual. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió en 150 ml de etanol caliente, se enfrió, el producto precipitado se filtró y se lavó con etanol. El producto crudo así obtenido se disolvió en 40 ml de acetato de etilo y se añadió 120 ml de etanol. El producto precipitado se filtró y se lavó con etanol para obtener 20,25 g (75%) del compuesto titular. P.f.: 128-130°C, $[\alpha]_D +45^\circ$ (c 1, cloroformo).

Etapa b)

2,5-di-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLI)

A una disolución agitada de 20 g del producto de fórmula (XL) obtenido en la etapa anterior en 300 ml de ácido acético caliente, se le añadió 100 ml de agua en pequeñas porciones y se agitó la mezcla a entre 80 y 90°C durante 30 minutos. Después de enfriar el alcohol tritílico precipitado se filtró y se extrajo el filtrado con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, una disolución al 5% de bicarbonato sódico, agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente E) para obtener 7,0 g (75,5%) del compuesto titular como un jarabe. R_f 0,2, $[\alpha]_D +33^\circ$ (c 1, cloroformo).

Etapa c)

1-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-2,5,6-tri-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLII)

A una disolución actitada de 6,3 g (15 mmol) de 2,5-di-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLI) obtenido en la etapa anterior en 65 ml de acetonitrilo, se le añadió 7 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 6,2 g (15 mmol) de acetobromo-D-glucosa (X) y 4,2 g (16 mmol) de Hg(CN)₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con 130 ml de cloroformo, se lavó con una disolución acuosa al 5% en bicarbonato sódico, una disolución acuosa al 10% en bromuro potásico y en agua, se secó y concentró. Se disolvió el residuo en 50 ml de piridina y se añadió 4 ml de cloruro de benzoilo gota a gota a la disolución agitada a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, se extrajo con diclorometano y se procesó del modo habitual. El residuo obtenido después de concentrar se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente A) para obtener 3,5 g (27%) del producto titular como un jarabe. R_f 0,6, [α]_D 0° (c 1, cloroformo).

Etapa d)

1-O-(β-D-glucopiranosil)-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLIII)

A una disolución agitada de 3,3 g (2,87 mmol) de producto de fórmula (XLII) obtenido en la etapa anterior en 40 ml de metanol, se le añadió 0,5 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio iónico, la mezcla se filtró y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo con cloroformo con el fin de eliminar el benzoato de metilo. La disolución acuosa se concentró a un volumen de 20 ml y se liofilizó para obtener 1,4 g (97%) del compuesto titular como un polvo amorfo. [α]_D +10° (c 1, agua).

El material inicial de fórmula (XLV) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

Etapa a)

1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-2,5-di-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLIV)

A una disolución agitada de 3,34 g (8 mmol) de 2,5-di-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLI, descrito anteriormente) en 65 ml de acetonitrilo, se le añadió 7 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 8,2 g (20 mmol) de acetobromo-D-glucosa (X) y 5,5 g (22 mmol) de Hg(CN)₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con 130 ml de cloroformo, se lavó con una disolución al 5% de bicarbonato sódico, una disolución del 10% de bromuro potásico y agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente C) y el producto crudo obtenido se recrystalizó a partir de etanol para dar 3,4 g (39%) de compuesto titular. P.f.: 138-140°C, R_f 0,35, [α]_D +38° (c 1, cloroformo).

Etapa b)

1,6-bis-O-β-D-glucopiranosil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLV)

A una disolución agitada de 3,1 g (2,87 mmol) del producto de fórmula (XLIV) obtenido en la etapa previa en 40 ml de metanol, se le añadió 0,5 ml de metóxido sódico 2M en metanol a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio catiónico, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en agua se extrajo con cloroformo con el fin de eliminar el benzoato de metilo. La disolución acuosa se concentró a un volumen de 15 ml y se liofilizó para obtener 1,56 g (~100%) del compuesto titular como un polvo amorfo. [α]_D -4° (c 1, agua).

El material inicial de fórmula (XLVII) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

Etapa a)

1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-acetil-β-gentiobiopiranosil)-2,5,6-tri-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLVI)

A una disolución agitada de 5,0 g (12 mmol) de 2,5-di-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (CLI, descrito anteriormente) en 70 ml de acetonitrilo, se añadió 7 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 8,4 g (12 mmol) de acetobromo gentiobiosa (XXX) [K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi., *Chem. Pharm. Bull.*, 20:438-442 (1972)] y 3,3 g (12 mmol) de Hg(CN)₂ y se agitó la

ES 2 308 536 T3

mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró y se diluyó el filtrado con 140 ml de cloroformo, se lavó con una disolución acuosa al 5% de bicarbonato sódico, una disolución acuosa al 10% de bromuro potásico y agua, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en 50 ml de piridina y se añadió 4 ml de cloruro de benzoilo gota a gota a la disolución agitada a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, se extrajo con diclorometano y se trató como habitualmente. El residuo obtenido después de concentrar se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente A) para obtener 5,2 g (38%) del producto crudo, se recrystalizó a partir de metanol 10 veces para obtener el compuesto titular puro. P.f.: 166-168°C, R_f 0,6, [α]_D +8° (c 1, cloroformo).

10 Etapa b)

1-O-β-gentiobiopiranosil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLVII)

15 A una disolución de 2,3 g (2,03 mmol) del producto de fórmula (XLVI) obtenido en la etapa anterior en 40 ml de metanol, se le añadió 0,5 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol y se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h. después de enfriar, los iones de sodio se eliminaron mediante la adición de una resina de intercambio de cationes, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con cloroformo con el fin de eliminar el benzoato de metilo. La disolución acuosa se concentró a un volumen de 20 ml y se liofilizó para obtener 1,05 g (97%) del compuesto titular como un polvo amorfo. [α]_D -11° (c 1, agua).

El material inicial de fórmula (IL) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

25 Etapa a)

1,6-bis-O-(2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetil-β-lactosil)-2,5-di-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLVIII)

30 A una disolución agitada de 3,15 g (7,5 mmol) de 2,5-di-O-benzoil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLI, descrito anteriormente) en 100 ml de acetonitrilo, se añadió 14 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadió 12 g (17,25 mmol) de acetobromo lactosa [C.S. Hudson, J.M. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 37:1270-1275 (1915)] y se añadió 5 g (20 mmol) de Hg(CN)₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con 200 ml de cloroformo, se lavó con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y con disolución acuosa al 10% de bromuro potásico y agua, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente C) para obtener 4,2 g (34%) del compuesto titular R_f 0,2, [α]_D -1,5° (c 1, cloroformo).

40 Etapa b)

1,6-bis-O-β-lactosil-3,4-di-O-metil-D-manitol (IL)

45 A una disolución de 4,2 g (2,4 mmol) del producto de fórmula (XLVIII) obtenido en la etapa anterior en 50 ml de metanol, se añadió 1,0 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol y se dejó a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h. Después de enfriar se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio de cationes, la mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con cloroformo con el fin de eliminar el benzoato de metilo. La disolución acuosa se concentró a un volumen de 15 ml y se liofilizó para obtener 1,9 g (91%) del compuesto titular como un polvo amorfo. [α]_D +28° (c 1, agua).

El material inicial de fórmula (LIII) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

55 Etapa a)

1-O-(2,3,4-tri-O-acetil-α-D-arabinopiranosil)-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (LI)

60 A una disolución agitada de 3,9 g (15 mmol) de 1,2:3,4-di-O-isopropiliden-D-manitol (XXXIV) [L.F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 13-14 (1946)] en 60 ml de acetonitrilo, se añadió 7 g de filtro molecular (4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 5 g de acetobromo-D-arabinosa (L) [M. Bárczai-Martos y F. Kôrösy, *Nature*, 165:369 (1950)] y 4 g (16 mmol) de Hg(CN)₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con 120 ml de cloroformo, se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, con una disolución acuosa de bromuro potásico al 10% y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente C) para obtener 3,1 g (40%) del compuesto titular R_f 0,5, [α]_D -2° (c 1, cloroformo).

Etapa b)

1-O- α -D-arabinopiranosil-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (LII)

A una mezcla agitada de 2,9 g (5,6 mmol) del producto de fórmula (LI) obtenido en la etapa anterior en 30 ml de metanol, se le añadió 0,3 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. Después de 2 horas se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio catiónico, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente G) para obtener 1,3 g (59%) del compuesto titular. R_f 0,5, $[\alpha]_D^{+8}$ (c 1, agua).

Etapa c)

1-O- α -D-arabinopiranosil-D-manitol (LIII)

Una disolución de 1,15 g (2,92 mmol) del producto de fórmula (LII) obtenido en la etapa anterior en 20 ml de 0,05M ácido sulfúrico se agitó a 60°C durante 1,5 h. La disolución enfriada se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró y liofilizó para obtener 0,9 g (98%) del compuesto titular $[\alpha]_D^{-8}$ (c 1, agua).

El material inicial de fórmula (LVII) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

Etapa a)

1-O-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosil)-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (LV)

A una disolución agitada de 4,2 g (16 mmol) de 1,2:3,4-di-O-isopropiliden-D-manitol (XXXIV) [L.F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* 13-14 (1946)] en 65 ml de acetonitrilo, se le añadió 7 g de filtro molecular (4Å) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 6,5 g (19 mmol) de acetobromo-D-xilosa (LIV) [M. Bárczi-Martos y F. Körösy, *Nature*, 165:369 (1950)] y 5,5 g (22 mmol) de $Hg(CN)_2$ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró y se diluyó el filtrado con 130 ml de cloroformo, se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, una disolución acuosa de bromuro potásico al 10% y agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente C) para obtener 4,8 g (56%) del compuesto titular. R_f 0,6, $[\alpha]_D^{-22}$ (c 1, cloroformo).

Etapa b)

1-O- β -D-xilopiranosil-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (LVI)

A una disolución agitada de 4,6 g (8,84 mmol) del producto de fórmula (LV) obtenido en la etapa anterior en 50 ml de metanol, se le añadió 0,3 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. Después de 2 h, se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio catiónico, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (disolvente F) para obtener 2,2 g (63%) del compuesto titular. R_f 0,6, $[\alpha]_D^{+1,5}$ (c 1, agua).

Etapa c)

1-O- β -D-xilopiranosil-D-manitol (LVII)

Una disolución de 2,0 g (5,08 mmol) del producto de fórmula (LVI) obtenido en la etapa anterior en 20 ml de una disolución 0,05M de ácido sulfúrico, se agitó a 60°C durante 1,5 h. La disolución enfriada se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró y se liofilizó para obtener 1,35 g (85%) del compuesto titular. $[\alpha]_D^{-21}$ (c 1, agua).

El material inicial de fórmula (LXI) se puede sintetizar, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento:

Etapa a)

1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-2,3:4,5-di-O-isopropiliden-galactitol (LIX)

A una disolución agitada de 2,62 g (10 mmol) de 2,3:4,5-di-O-isopropiliden-galactitol (LVIII) [R.M. Honn, W.D. Maclay, C.S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, 61:2438 (1939)] en 60 ml de acetonitrilo, se le añadió 7 g de filtro molecular

(4Å) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 8,5 g (21 mmol) de acetobromo-D-glucosa (X) y 5,0 g (20 mmol) de $\text{Hg}(\text{CN})_2$ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró y se diluyó el filtrado con 120 ml de cloroformo, se lavó con disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, con disolución acuosa de bromuro potásico al 10% y agua, se secó y concentró. El residuo se recrystalizó a partir de etanol 5 veces para obtener 4,9 g (53%) del compuesto titular. P.f.: 164-166°C, $[\alpha]_D$ -25° (c 1, cloroformo).

Etapas b)

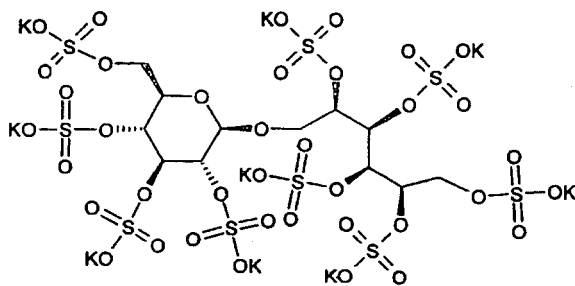
1,6-bis-O-(β-D-glucopiranosil)-galactitol (LXI)

A una disolución agitada de 4,65 g (5,04 mmol) del producto de fórmula (LDC) obtenido en la etapa anterior en 50 ml de metanol, se le añadió 0,5 ml de una disolución 2M de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. Después de 2 h se eliminaron los iones de sodio mediante la adición de una resina de intercambio catiónico, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo (LX) se disolvió en 40 ml de 0,05M ácido sulfúrico y se agitó la disolución a 60°C durante 1,5 h. La disolución enfriada se neutralizó mediante la adición de una resina de intercambio iónico, se filtró y se liofilizó para obtener 2,5 g (98%) del compuesto titular. $[\alpha]_D$ -29° (c 1, agua).

Ejemplos

Ejemplo 1

Sal nonapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-manitol (LXII) (IA, $R^1 =$ sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

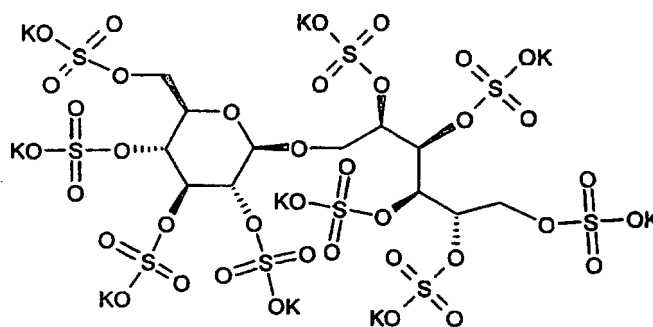


(LXII)

Se suspendió 5,1 g (48%, 30 mmol) de complejo trióxido de azufre-dimetilformamida en 5 ml de dimetilformamida seca con agitación, se enfrió la mezcla a -20°C y se añadió gradualmente 0,69 g (2 mmol) de 1-O-β-D-glucopiranosil-D-manitol (VIII, Lindberg, *Acta Chim. Scand.* 7:1218 (1953)) en 5 ml de dimetilformamida, de tal modo que la temperatura permaneció inferior a -15°C. Después de 15 min. La temperatura de la mezcla se elevó hasta -5°C y se mantuvo así durante 45 min. A continuación la mezcla de reacción se enfrió otra vez a -20°C y se añadió 1 ml de etanol gradualmente a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura inferior a -15°C. A continuación se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución agitada y enfriada (-5°C) de 5 g de acetato potásico y 40 ml de metanol. El precipitado se filtró y se lavó 3 x 40 ml de metanol. El residuo sólido se disolvió en 40 ml de agua y se ajustó el pH de la disolución a pH 8 con una disolución de hidróxido potásico 1M, se concentró a un volumen de 20 ml y se enfrió a +4°C. Los cristales se enfriaron y se lavaron con agua fría para obtener 2,3 g (78%) del compuesto titular. P.f.: >220°C; $[\alpha]_D$ +10° (c 1, agua). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{38}\text{S}_9\text{K}_9$ Calculado: C 10,22; H 1,06; S 20,45; K 24,30. Encontrado: C 9,95; H 1,27; S 20,27; K 23,92.

Ejemplo 2

Sal nonapotásica de 1,2,3,4,5-penta-O-sulfato-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (LXIII) (IB, R⁶ = sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = SO₃K)

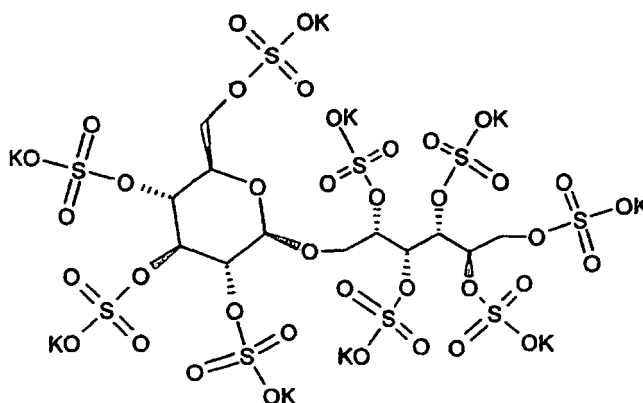


(LXIII)

El compuesto titular (LXIII) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 6-O-β-D-glucopiranosil-D-glucitol (IX, M.L. Wolfrom y T.G. Gardner, *J. Am. Chem. Soc.*, 65:750-752 (1943)] como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 76%, [α]_D -6° (c 1, agua). C₁₂H₁₅O₃₈S₉K₉. Calculado: C 10,22; H 1,06; S 20,45; K 24,30. Encontrado: C 10,17; H 1,27; S 20,37; K 24,70.

Ejemplo 3

Sal nonapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (LXIV) (IB, R¹ = sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = SO₃K)

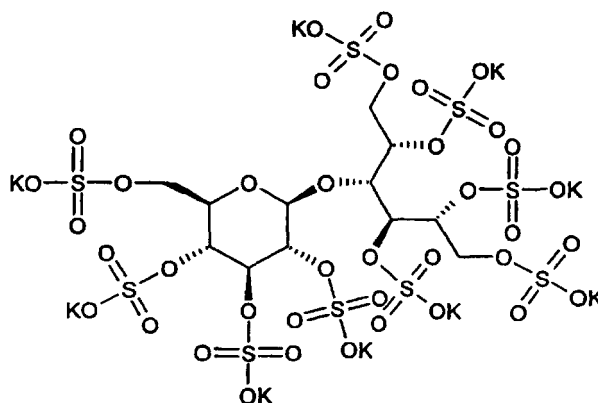


(LXIV)

El compuesto titular (LXIV) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 1-O-β-D-glucopiranosil-D-glucitol (XIV) como material inicial. Mp >220°C, rendimiento 90%, [α]_D -3,5° (c 1, agua). C₁₂H₁₅O₃₈S₉K₉. Calculado: C 10,22; H 1,06; S 20,45; K 23,40. Encontrado: C 10,09; H 1,35; S 20,20; K 29,70.

Ejemplo 4

Sal nonapotásica de 1,2,4,5,6-penta-O-sulfato-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (LXV) (IB, R³ = sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, R¹ = R² = R⁴ = R⁵ = R⁶ = SO₃K)

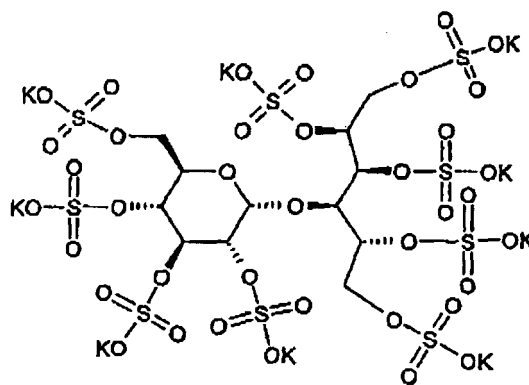


(LXV)

El compuesto titular (LXV) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-O-β-D-glucopiransil-D-glucitol (XVIII) como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 87%, [α]_D +5° (c 1, agua). C₁₂H₁₅O₃₉S₉K₉ Calculado: C 10,22; H 1,06; S 20,45; K 24,30. Encontrado C 10,10; H 1,45; S 20,31; K 24,67.

Ejemplo 5

Sal nonapotásica de 1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-α-D-glucopiranosil)-D-glucitol (LXVI) (IB, R⁴ = sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-α-D-glucopiranosilo, R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁶ = SO₃K)

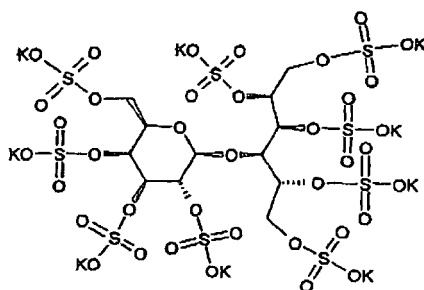


(LXVI)

El compuesto titular (LXVI) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 4-O-α-D-glucopiranosil-D-glucitol [XIX, ML Wolfrom *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 62:2553 (1940); E. Dryselius *et al.*, *Acta Chem. Scand.*, 11: 663-667 (1957)] como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 73% [α]_D + 40° (c 1, agua). C₁₂H₁₅O₃₉S₉K₉ Calculado: K 10,22; H 1,06; S 20,45; K 24,30; Encontrado C 9,84; H 1,40; S 19,98; K 23,99.

Ejemplo 6

Sal nonapotásica de 1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (LXVII) (IB, R^4 = sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = SO_3K$)

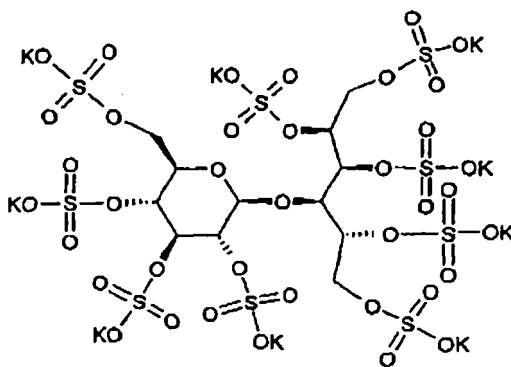


(LXVII)

El compuesto titular (LXVII) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-O-β-D-glucopiranosil-D-glucitol [XX, M.L. Wolfrom *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 74:1105 (1952)] como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 41%, $[\alpha]_D^{+5^\circ C}$ (c 1, agua). $C_{12}H_{15}O_{39}S_9K_9$ Calculado: C 10,22; H 1,06; S 20,45; K 24,30. Encontrado: C 9,89; H 1,42; S 19,99; K 23,87.

Ejemplo 7

Sal nonapotásica de 1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-galactopiranosil)-D-glucitol (LXVIII) (IB, R^4 = sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-galactopiranosilo, $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = SO_3K$)

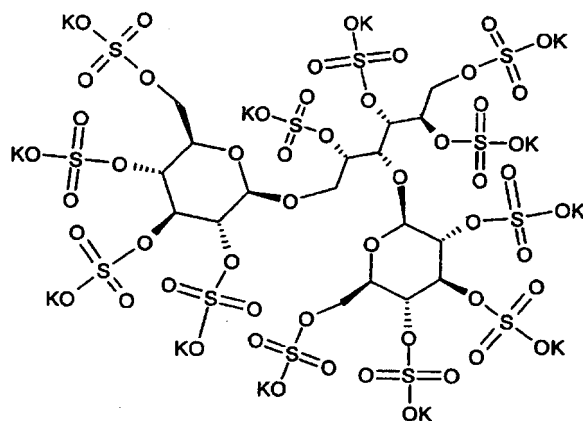


(LXVIII)

El compuesto titular (LXVIII) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-O-β-D-galactopiranosil-D-glucitol [XXI, W.J. Whelan y K. Morgan, *Chem. And Ind.* 1449-1450 (1955)] como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 40%, $[\alpha]_D^{0^\circ}$ (c 1, agua). $C_{12}H_{15}O_{39}S_9K_9$ Calculado: C 10,22; H 1,06; S 20,45; K 24,30. Encontrado: C 9,99; H 1,29; S 19,88; K 23,87.

Ejemplo 8

Sal dodecapotásica de 2,4,5,6-tetra-O-sulfato-1,3-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (LXIX) (IB, $R^1 = R^3 =$ sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, $R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = SO_3K$)

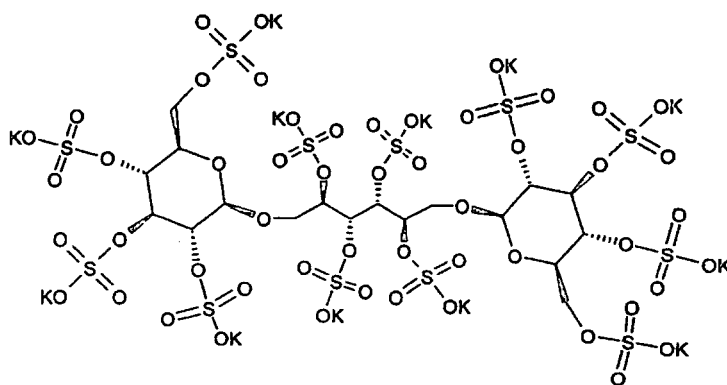


(LXIX)

El compuesto titular (LXIX) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 1,3-bis-O-β-D-glucopiranosil-D-glucitol (XXIV) como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 82%, $[\alpha]_D -6,5^\circ$ (c 1, agua). $C_{18}H_{22}O_{52}S_{12}K_{12}$ Calculado: C 11,24; H 1,15; S 19,99; K 24,38. Encontrado: C 11,01; H 1,32; S 19,07; K 23,99.

Ejemplo 9

Sal dodecapotásica de 2,3,4,5-tetra-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-manitol (LXX) (IA, $R^1 = R^6 =$ sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = SO_3K$)

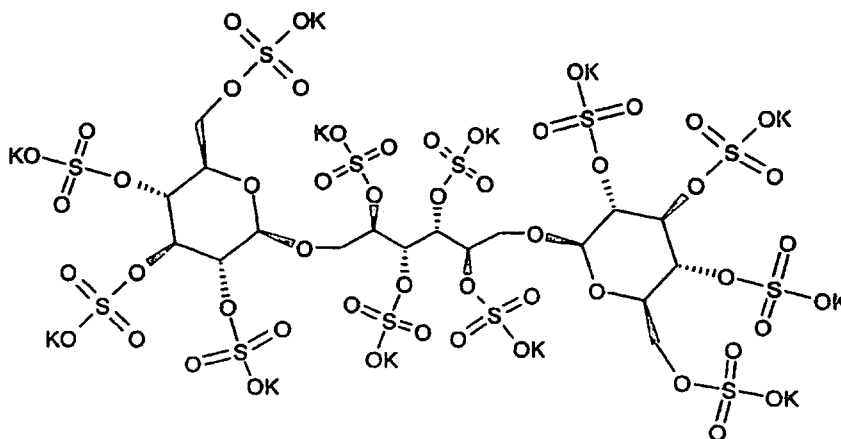


(LXX)

El compuesto titular (LXX) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 1,6-bis-O-β-D-glucopiranosil-D-manitol (XXIX) como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 83%, $[\alpha]_D +1,5^\circ$ (c 1, agua). $C_{18}H_{22}O_{52}S_{12}K_{12}$ Calculado: C 11,24; H 1,14; S 19,98; K 24,35. Encontrado: C 10,93; H 1,55; S 19,26; K 23,99.

Ejemplo 10

Sal octadecapotásica de 2,3,4,5-tetra-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosil)-D-manitol (LXXI) (IA, $R^1 = R^6 =$ sal heptapotásica de 2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O- β -gentiobiopiranosilo, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = SO_3K$)

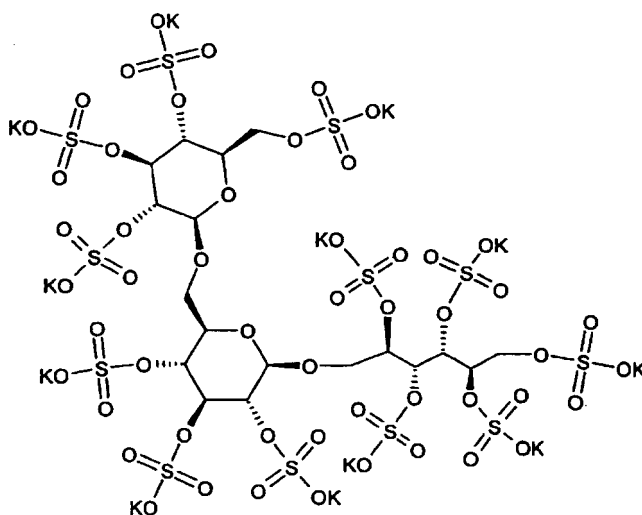


(LXXI)

El compuesto titular (LXXI) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 1,6-bis-O- β -gentiobiopiranosil-D-manitol (XXXIII) como material inicial, con la diferencia de que se añadió 20 ml de etanol a la disolución muy tixotrópica concentrada a 20 ml, a continuación se enfrió la mezcla a +4°C, el producto precipitado se filtró y se lavó con etanol. P.f.: >220°C, rendimiento 99%, $[\alpha]_D^{+0^\circ}$ (c 1, agua). $C_{30}H_{36}O_{80}S_{18}K_{18}$ Calculado: C 12,18; H 1,33; S 19,51; K 23,80. Encontrado: C 11,88; H 1,65; S 19,92; K 24,16.

Ejemplo 11

Sal dodecapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosil)-D-manitol (LXXII) (IA, $R^1 =$ sal heptapotásica de 2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosilo, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = SO_3K$)

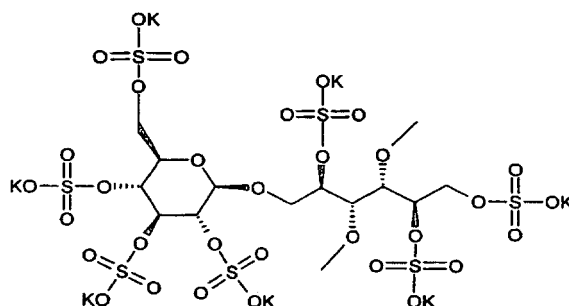


(LXXII)

El compuesto titular (LXXII) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 1-O- β -gentiobiopiranosil-D-manitol (XXXVII) como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 79%, $[\alpha]_D^{+6^\circ}$, (c 1, agua). $C_{18}H_{22}O_{52}S_{12}K_{12}$ Calculado: C 11,24; H 1,14; S 19,98; K 24,38. Encontrado: C 10,98; H 1,51; S 19,37; K 24,02.

Ejemplo 12

Sal heptapotásica de 3,4-di-O-metil-2,5,6-tri-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-manitol (LXXIII) (IA, R^1 = sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, $R^3 = R^4 = \text{Me}$, $R^2 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

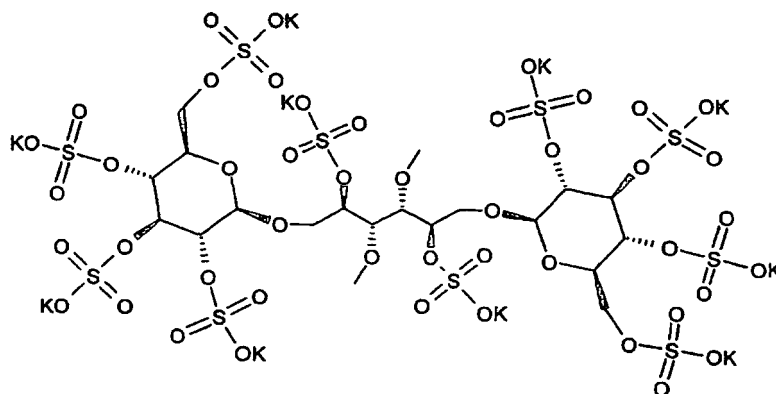


(LXXIII)

El compuesto titular (LXXIII) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 1-O-β-D-glucopiranosil-D-manitol (XLVI) como material inicial, con la diferencia de que el producto crudo, que se precipitó con metanol y se filtró, se disolvió en agua y el pH de la disolución obtenida se ajustó a pH 8 con disolución de hidróxido potásico 1 N. A continuación, se añadió 3 ml de una disolución acuosa 1 N de acetato de estroncio hasta que no se produjo más precipitado (SrSO_4). El precipitado se filtró y el filtrado se pasó por una columna cargada con resina CHELEX 100 (forma potásica) (10 ml) con el fin de eliminar los iones de estroncio. La columna se eluyó con agua destilada y se concentró el eluido. El residuo se trató con etanol, se filtró y se lavó con etanol. P.f.: $>220^\circ\text{C}$, rendimiento 94%, $[\alpha]_D^{20}$ 0° (c 1, agua). $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_{32}\text{S}_7\text{K}_7$ Calculado: C 14,02; H 1,76; S 18,71; K 22,82. Encontrado: C 14,06; H 2,02; S 18,31; K 22,67.

Ejemplo 13

Sal decapotásica de 3,4-di-O-metil-2,5-di-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-manitol (LXXIV) (IA, $R^1 = R^6$ = sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, $R^3 = R^4 = \text{Me}$, $R^2 = R^5 = \text{SO}_3\text{K}$)

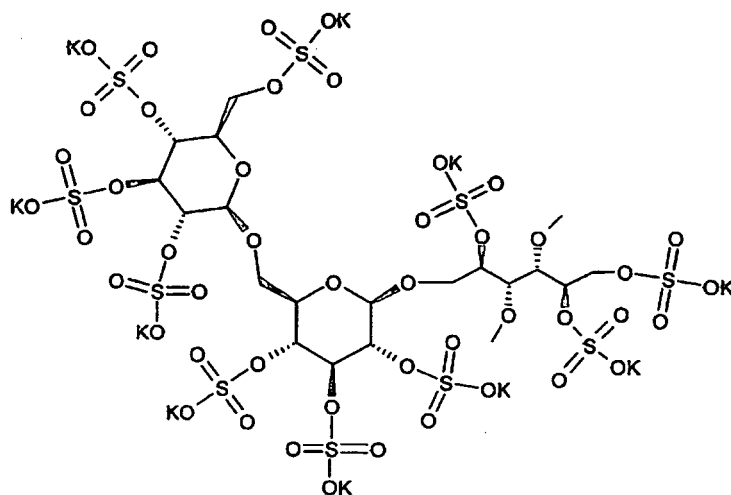


(LXXIV)

El compuesto titular (LXXIV) fue preparado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 1,6-bis-O-β-D-glucopiranosil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLVIII) como material inicial. P.f.: $>220^\circ\text{C}$, rendimiento 85%, $[\alpha]_D^{20}$ $-6,5^\circ$ (c 1, agua). $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{46}\text{S}_{10}\text{K}_{10}$ Calculado: C 14,00; H 1,63; S 18,68; K 22,78. Encontrado C 13,85; H 1,99; S 18,06; K 21,97.

Ejemplo 14

Sal decapotásica de 3,4-di-O-metil-2,5,6-tri-O-sulfato-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosil)-D-manitol (LXXV) (IA, $R^1 =$ sal heptapotásica de 2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosilo, $R^3 = R^4 =$ Me, $R^2 = R^5 = R^6 = SO_3K$)

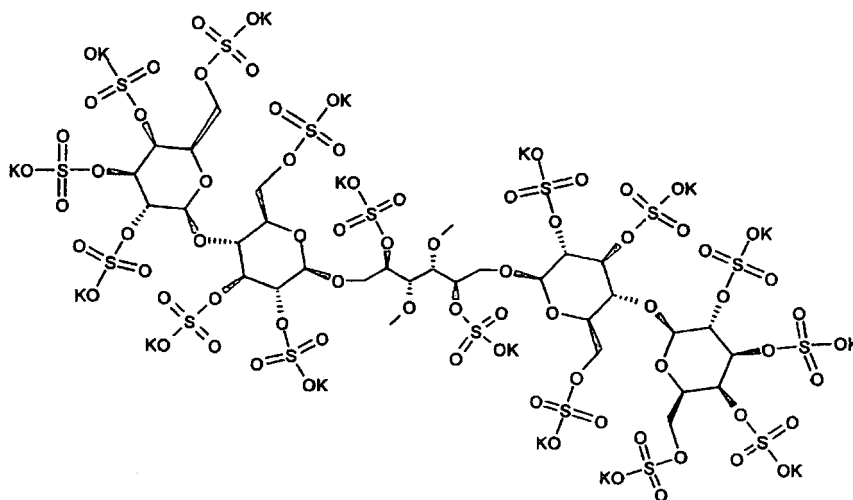


(LXXV)

El compuesto titular (LXXV) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 1-O- β -gentiobiopiranosil-3,4-di-O-metil-D-manitol (XLVII) como material inicial. P.f.: $>220^\circ\text{C}$, rendimiento 99%, $[\alpha]_D^{25} = -5^\circ$ (c 1, agua). $C_{20}H_{28}O_{46}S_{10}K_{10}$ Calculado: C 14,00; H 1,64; S 18,68; K 22,78. Encontrado: C 13,87; H 1,99; S 19,24; K 22,43.

Ejemplo 15

Sal hexadecapotásica de 3,4-di-O-metil-2,5-di-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -lactosil)-D-manitol (LXXVI) (IA, $R^1 = R^6 =$ sal heptapotásica de 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -lactosilo, $R^3 = R^4 =$ Me, $R^2 = R^5 = SO_3K$)

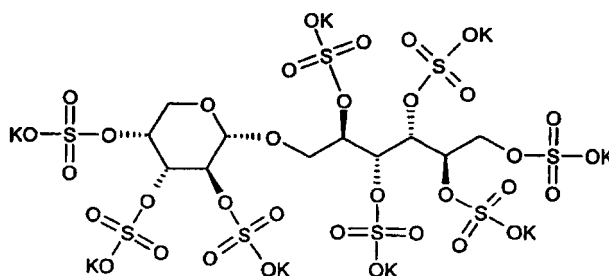


(LXXVI)

El compuesto titular (LXXVI) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 1,6-bis-lactopiranosil-3,4-dimetil-D-manitol (LII) como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 44%, $[\alpha]_D +2^\circ$ (c 1, agua). $C_{32}H_{42}O_{74}S_{16}K_{16}$ Calculado: C 13,98; H 1,53; S 18,65; K 22,75. Encontrado: C 13,51; H 1,73; S 17,98; K 21,15.

Ejemplo 16

Sal octapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4-tri-O-sulfato- α -D-arabinopiranosil)-D-manitol (LXXVII) (IA, R^1 = sal tripotásicas de 2,3,4-tri-O-sulfato- β -D-arabinopiranosilo, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = SO_3K$)

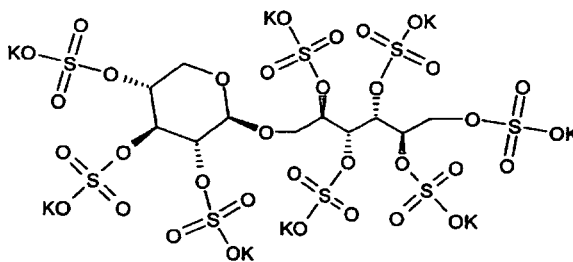


(LXXVII)

El compuesto titular (LXXVII) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 1-O- α -D-arabinopiranosil-D-manitol (LV) como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 99%, $[\alpha]_D +19^\circ$ (c 1, agua). $C_{11}H_{14}O_{34}S_8K_8$ Calculado: C 10,49; H 1,12; S 20,36; K 24,83. Encontrado: C 10,06; H 1,40; S 19,56; K 24,04.

Ejemplo 17

Sal octapotásica de 2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-sulfato-1-O-(2,3,4-tri-O-sulfato- β -D-xilopiranosil)-D-manitol (LXXVIII) (IA, R^1 = sal tripotásica de 2,3,4-tri-O-sulfato- β -D-xilopiranosilo, $R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = SO_3K$)

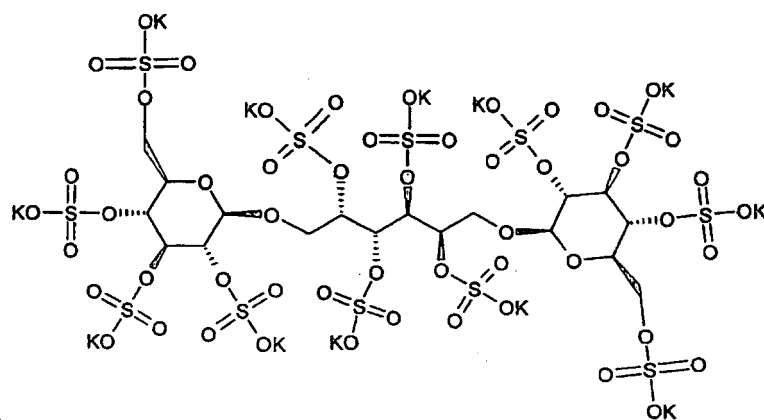


(LXXVIII)

El compuesto titular (LXXVIII) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 1-O- β -D-xilopiranosil-D-manitol (LVII) como material inicial. P.f.: >220°C, rendimiento 85%, $[\alpha]_D -6^\circ$ (c 1, agua). $C_{11}H_{14}O_{32}S_8K_8$ Calculado: C 10,49; H 1,12; S 20,36; K 24,83. Encontrado: C 10,05; H 1,29; S 19,98; K 14,52.

Ejemplo 18

Sal dodecapotásica de 2,3,4,5-tetra-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-galactitol (LXXIX) (1C, $R^1 = R^6 =$ sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = SO_3K$)

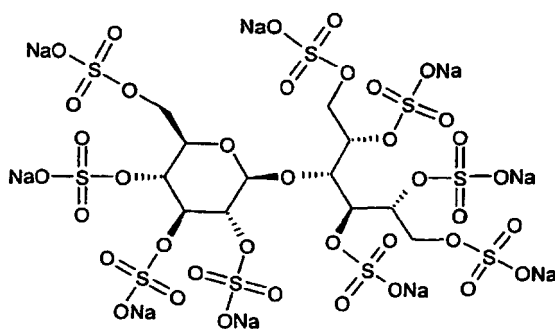


(LXXIX)

El compuesto titula (LXXIX) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 1,6-bis-glucopiranosil-galactitol (LXII) como material inicial. P.f.: $>220^\circ$, rendimiento 83%, $[\alpha]_D -10^\circ$ (c 1, agua). $C_{18}H_{22}O_{52}S_{12}K_{12}$ Calculado: C 11,24; H 1,15; S 19,99; K 24,38. Encontrado: C 10,98; H 1,35; S 19,28; K 24,07.

Ejemplo 19

Sal nonasódica de 1,2,4,5,6-penta-O-sulfato-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (LXXX) (1B, $R^3 =$ sal tetrapotásica de 2,3,4,6-tetra-O-sulfato-β-D-glucopiranosilo, $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = SO_3Na$)

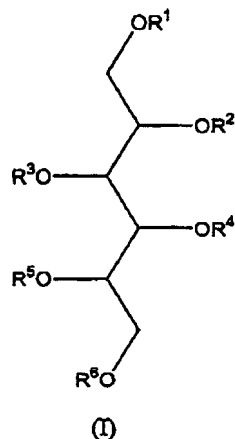


(LXXX)

Se suspendió 5,1 g (48%, 30 mmol) de complejo trióxido de azufre-dimetilformamida en 5 ml de dimetilformamida seca, con agitación, la mezcla se enfrió a -20°C y se añadió 0,52 g (1,5 mmol) de 3-O-β-D-glucopiranosil-D-glucitol (XVII) en 5 ml de dimetilformamida, gradualmente a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo inferior a -15°C . La mezcla se agitó a 5°C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se enfrió otra vez a -15°C y se añadió 1,5 ml de etanol gradualmente a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura inferior a -10°C . A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución agitada y enfriada (0°C) de 5 g de acetato sódico y 40 ml de metanol. El precipitado se filtró y se lavó con 3 x 40 ml de metanol. El residuo sólido se disolvió en 30 ml de agua y se ajustó el pH de la disolución a 8 en primer lugar con una disolución 1M de hidróxido sódico, a continuación se añadió a la disolución 3 ml de 1M disolución acuosa de acetato de estroncio. Después de 30 min el precipitado se filtró y se lavó con agua fría. El filtrado se cargó en una columna de resina CHELEX 100 (forma sódica) (15 ml) con el fin de eliminar los iones de estroncio. La columna se eluyó con agua destilada y se concentró el eluido. El residuo se trató con etanol, se filtró y se lavó con etanol para producir 1,9 g (99%) del compuesto titular. P.f.: $>220^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D 1,5^\circ$ (c 1, agua). $C_{12}H_{15}O_{38}S_9Na_9$ Calculado: C 11,41; H 1,20; S 22,85; Na 24,39. Encontrado: C 11,74; H 1,57; S 22,25; Na 16,09.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I),



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 independientemente entre sí, son alquilo C_{1-4} , grupos $-SO_3H$, β -glicosilo polisulfatado o diglicosilo polisulfatado, con la condición de que por lo menos uno de R^1 a R^6 es un grupo β -glicosilo polisulfatado o un grupo diglicosilo polisulfatado, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 son un grupo β -glicosilo o diglicosilo polisulfatado y R^2 a R^6 representan grupos $-SO_3H$.

3. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son grupos $-SO_3H$ y R^3 representa un grupo β -glicosilo polisulfatado o un grupo diglicosilo polisulfatado.

4. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^3 son grupos β -glicosilo o grupos diglicosilo polisulfatados y R^2 , R^4 , R^5 y R^6 representan grupos $-SO_3H$.

5. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^6 son grupos β -glicosilo polisulfatados o grupos diglicosilo polisulfatados y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan grupos $-SO_3H$.

6. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo β -glicosilo polisulfatado o un grupo diglicosilo polisulfatado, R^3 y R^4 representan grupos alquilo C_{1-4} y R^2 , R^5 y R^6 representan grupos $-SO_3H$.

7. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^6 son grupos β -glicosilo polisulfatados o grupos diglicosilo polisulfatados, R^3 y R^4 representan grupos alquilo C_{1-4} y R^2 y R^5 son grupos $-SO_3H$.

8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que comprende:

2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-manitol,

1,2,3,4,5-penta-O-sulfato-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

1,2,4,5,6-penta-O-sulfato-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-galactopiranosil)-D-glucitol,

2,4,5,6-tetra-O-sulfato-1,3bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol,

2,3,4,5-tetra-O-sulfato-1,6bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-manitol,

2,3,4,5-tetra-O-sulfato-1,6bis-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -D-gentiobiopiranosil)-D-manitol,

2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -D-gentiobiopiranosil)-D-manitol,

ES 2 308 536 T3

3,4-di-O-metil-2,5,6-tri-O-sulfato-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-manitol,
3,4-di-O-metil-2,5-di-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-D-manitol,
5 3,4-di-O-metil-2,5,6-tri-O-sulfato-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -gentiobiopiranosil)-D-manitol,
3,4-di-O-metil-2,5-di-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-sulfato- β -lactosil)-D-manitol,
2,3,4,5,6-penta-O-sulfato-1-O-(2,3,4-tri-O-sulfato- β -D-xilopiranosil)-D-manitol,
10 2,4,5,6-tetra-O-sulfato-1,6-bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glucopiranosil)-galactitol,

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos.

9. Composición farmacéutica, que comprende el compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Utilización del compuesto según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la inflamación aguda o crónica de los trastornos de las vías respiratorias de los mamíferos.

11. Utilización según la reivindicación 10, en la que el trastorno inflamatorio de las vías respiratorias es un trastorno inflamatorio alérgico.

12. Utilización según la reivindicación 10, en la que el trastorno inflamatorio de las vías respiratorias se selecciona de entre el grupo que comprende asma, rinitis alérgica, asma bronquial intrínseca o extrínseca, bronquitis aguda o crónica, enfermedad pulmonar crónica obstructiva y fibrosis pulmonar.

13. Utilización según la reivindicación 10, en la que dicho medicamento se administra como una dosis única o múltiple.

14. Utilización según la reivindicación 11, en la que el trastorno inflamatorio alérgico de las vías respiratorias se selecciona de entre el grupo que comprende fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar autoinmune.

15. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que los grupos β -glicosilo polisulfatados o grupos diglicosilo polisulfatados son β -D-glicosilo polisulfatado o β -D-diglicosilo polisulfatado.

16. Compuesto o sal según la reivindicación 15, en el que los grupos β -D-glicosilo polisulfatado o los grupos β -D-diglicosilo polisulfatados son β -D-glicopentapiranosil polisulfatado, β -D-glicohexapiranosil polisulfatado, β -D-diglicopentapiranosilo polisulfatado o β -D-diglicohexapiranosilo polisulfatado.

17. Compuesto o sal según la reivindicación 3, en el que R³ es un grupo β -glicosilo polisulfatado y R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son -SO₃H.

18. Compuesto o sal según la reivindicación 17, en el que el β -glicosilo polisulfatado es β -D-glicosilo polisulfatado.

19. Compuesto o sal según la reivindicación 18, en el que el β -D-glicosilo polisulfatado es un β -D-glicopentapiranosilo polisulfatado o un β -D-glicohexapiranosilo polisulfatado.

20. Compuesto según la reivindicación 1 en forma de sal potásica.

21. Compuesto según la reivindicación 8 en forma de sal potásica.

22. Compuesto según la reivindicación 17 en forma de sal potásica.

23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que el β -glicosilo polisulfatado es un β -D-glicosilo polisulfatado.

24. Compuesto según la reivindicación 23, en el que el β -D-glicosilo polisulfatado es un β -D-glicopentapiranosilo polisulfatado o un β -D-glicohexapiranosilo polisulfatado.

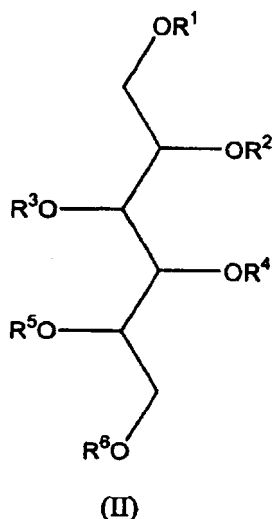
25. Compuesto según la reivindicación 24, que es una sal nonapotásica de 1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-glicopiranosilo)-D-glucitol.

26. Compuesto según la reivindicación 25 en forma cristalina.

27. Compuesto según la reivindicación 24, que es una sal nonapotásica de 1,2,3,5,6-penta-O-sulfato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-sulfato- β -D-galactopiranosil)-D-glucitol.

28. Compuesto según la reivindicación 27 en forma cristalina.

29. Utilización de un compuesto de fórmula (II),



(II)

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₄, -SO₃H, grupo glicosilo polisulfatado o grupo diglicosilo polisulfatado, con la condición de que por lo menos uno de R¹ a R⁶ es un grupo glicosilo polisulfatado o un grupo diglicosilo polisulfatado, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos inflamatorios agudos o crónicos de las vías respiratorias de los mamíferos.

30. Utilización según la reivindicación 29, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (II) es una sal potásica.

31. Utilización según la reivindicación 29, en la que dicho trastorno inflamatorio de las vías respiratorias se selecciona de entre el grupo que comprende asma, rinitis alérgica, asma bronquial intrínseca o extrínseca, bronquitis aguda o crónica, enfermedad pulmonar crónica obstructiva y fibrosis pulmonar.

32. Utilización según la reivindicación 29, en la que dicho trastorno inflamatorio de las vías respiratorias es un trastorno inflamatorio alérgico.

33. Utilización según la reivindicación 32, en la que dicho trastorno inflamatorio alérgico de las vías respiratorias se selecciona de entre el grupo que comprende fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar autoinmune.

34. Utilización según la reivindicación 29, en la que el medicamento se administra como una dosis única o como una dosis múltiple.

35. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

36. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 26 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 28 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.