

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0613224-3 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2006
(43) Data da Publicação: 28/12/2010
(RPI 2086)



(51) *Int.Cl.*:
C07H 5/00

(54) Título: **MÉTODO PARA ESTABILIZAR UM AÇÚCAR TRIFLATADO, MÉTODO PARA AUMENTAR O RENDIMENTO DA REAÇÃO DE UM PRODUTO DE AÇÚCAR E COMPOSIÇÃO DE AÇÚCAR TRIFLATADO ESTABILIZADA**

(30) Prioridade Unionista: 08/06/2005 US 60/689,131

(73) Titular(es): AMICUS THERAPEUTICS, INC.

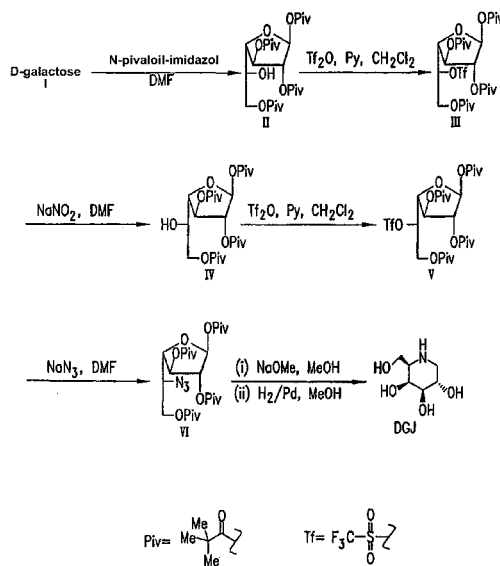
(72) Inventor(es): MICHAEL MAJOR, ROBERTO PETERSON, SZYMON KOSINSKI

(74) Procurador(es): ANTONIO MAURICIO PEDRAS ARNAUD

(86) Pedido Internacional: PCT US2006022757 de 08/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/133448 de 14/12/2006

(57) Resumo: MÉTODO PARA ESTABILIZAR UM AÇÚCAR TRIFLATADO, MÉTODO PARA AUMENTAR O RENDIMENTO DA REAÇÃO DE UM PRODUTO DE AÇÚCAR E COMPOSIÇÃO DE AÇÚCAR TRIFLATADO ESTABILIZADA. São descritos novos processos para a síntese de açúcares triflatados. Estes açúcares são úteis para a produção de compostos, tais como D-1-deoxinojirimicina (DNJ) e D-1-deoxigalactonojirimicina (DGJ). Em particular, é descrito um método de estabilização em escala multi-quilograma para a síntese de açúcares imino.



"MÉTODO PARA ESTABILIZAR UM AÇÚCAR TRIFLATADO, MÉTODO PARA AUMENTAR O RENDIMENTO DA REAÇÃO DE UM PRODUTO DE AÇÚCAR E COMPOSIÇÃO DE AÇÚCAR TRIFLATADO ESTABILIZADA".

Histórico da invenção

5 Trifluorometanosulfonila, ou triflato, é um grupo protetor bem conhecido para os grupos hidroxila. O grupo hidroxila, uma vez protegido com triflato, torna-se um grupo de partida muito reativo. Esta característica é amplamente utilizada para realizar a substituição
10 nucleofílica para o propósito sintético com o uso de álcoois. Na química de carboidrato o uso de triflatos é especialmente comum. O grupo hidroxila protegido com triflato pode ser substituído com qualquer nucleofílico com uma reversão completa da configuração em uma reação
15 de substituição de nucleofílico ocorrendo através do mecanismo SN2. O triflato também afeta uma oxidação suave de álcoois primários e secundários, incluindo ambos os álcoois, insaturado e os naturais; o álcool triflatado pode ser oxidado em um composto carbonila correspondente,
20 e o grupo de partida é então clivado para remover o triflato.

Entretanto, os compostos triflatados são sensíveis à umidade. Em reações lentas, os intermediários tendem a decompor e, desse modo, causar uma redução no rendimento
25 da reação. Os compostos triflatos podem passar pela eliminação das duplas ligações insaturadas, o produto-secundários deste processo sendo o ácido trifílico, o qual, é um ácido muito forte, e pode causar ainda uma decomposição acelerada. Estes problemas tornam-se
30 significantes quando se eleva a escala das reações para síntese em escalas muti-quilogramas, uma vez que uma reação em grande escala tomará mais tempo do que uma em uma escala em miligrama ou em grama em contrapartida. Este aumento no tempo é devido, pelo menos em parte, ao
35 aumento do tempo requerido para a evaporação do solvente, à transferência do produto para o e do recipiente de reação, e aos longos períodos de aquecimento e

resfriamento requeridos para se alcançar a temperatura desejada. Portanto, ainda existe a necessidade de um meio para estabilizar os intermediários do açúcar triflatado. O triflato por si próprio pode ser estabilizado. Uma
5 combinação de 1-benzenosulfinila piperidina (BSP) e de anidro trifluorometanosulfônico foi descoberta para formar um tiofilo livre de metal que pode ativar o tioglicosídeo, através de triflatos de glicosila no diclorometano e reduzir os problemas associados com a
10 estabilidade do triflato (Crich, D., Smith, M. - "J. Am. Chem. Soc.", 2001 - September 19; 123 (37):9015-20). Para um melhor entendimento da invenção, não existe atualmente conhecimento de um método simples para a estabilização dos compostos de açúcar protegidos pelo
15 triflato tais como, por exemplo, intermediários de D-1-deoxigalactonojirimicina (DGJ), um análogo da deoxinojirimicina de D-galactose, especialmente em escala industrial. D-1-deoxigalactonojirimicina (DGJ) é um potente inibidor de ambas, tanto da α -D-galactosidase
20 quanto da β -D-galactosidase. As galactosidases catalizam a hidrólise das ligações glicosídicas e são importantes no metabolismo do complexo de carboidratos. Os inibidores de galactosidase tais como DGJ, podem ser utilizados no tratamento de muitas doenças e condições, incluindo
25 diabetes (ver, por exemplo, a patente US 4,634,765), cancer (por exemplo, a patente US 5,250,545), herpes (por exemplo, a patente U.S. 4,957,926), HIV e doença de Fabry (Fan et al., "Nat. Med.", 1999, 5:1, 112-5). Existem muitas preparações para a D-1-
30 deoxigalactonojirimicina (DGJ) publicadas na literatura, muitas das quais não são apropriadas para a repetição em laboratório industrial em um procedimento em escala preparativa (> 100 g). Algumas destas sínteses incluem a síntese a partir de D-glicose (Legler G., et al.,
35 "Carbohydr. Res.", 1986, Nov. 1; 155:119-29); D-galactose (Uriel, C., Santoyo-Gonzalez, F., et al., "Synlett.", 1999, 593-595; "Synthesis", 1998, 1787-1792);

galactopirranose (Bernotas, R.C., et al., "Carbohydr. Res.", 1987, Sep. 15; 167:305-11); ácido L-tartárico (Aoyagi et al., "J. Org. Chem.", 1991, 56, 815"); quebrachoitol (Chida et al., "J. Chem. Soc., Chem. Commun.", 1994, 1247); galactofuranose (Paulsen et al., Chem. Ver. 1980, 113, 2601); benzeno (Johnson et al., "Tetrahedron Lett.", 1995, 36, 653); arabino-hexos-5-ulose (Barili et al., "Tetrahedron", 1997, 3407); 5-azida-1,4-lactonas (Shilvock et al., "Synlett", 1998, 554); deoxinojirimicina (Takahashi et al., "J. Carbohydr. Chem.", 1998, 17, 117); acetilglucosamina (Heightman et al., "Helv. Chim. Acta", 1995, 78, 514); mio-inositol (Chida N., et al., "Carbohydr. Res.", 1992, December 31; 237:185-94); dioxanilpiperideno (Takahata et al., "Org. Lett.", 2003; 5(14); 2527-2529); e (E)-2,4-pentadienol (Martin R., et al., "Org. Lett.", 2000, Jan. 2(1):93-5) (Hughes AB, et al., "Nat. Prod. Rep.", 1994, April; 11(2):135-62). Uma síntese de oligossacarídeo contendo N-metil-1-deoxinojirimicina é descrita por Kiso no emparelhamento do derivado de 1-deoxinojirimicina protegido com metil-1-tioglicosídeo (doador de glicosila) da D-galactose com um trilato utilizado como um promotor de glicosila.

Fred-Robert Heiker, Alfred Matthias Schueller, em "Carbohydrate Research", 1986, 119-129, descreveram um método para preparar a DGJ em uma escala de 13g, na qual DGJ foi isolado por agitação com uma resina de troca de íons e por cristalização através da adição de etanol. Entretanto, este processo não pode ser prontamente adotado em uma escala industrial para produzir quantidades multi-quilogramas.

Um outro processo para produção de DGJ é o procedimento desenvolvido por Francisco Santoyo-Gonzalez e colaboradores (Santoyo-Gonzalez, et al., "Synlett", 1999, 593-595; "Synthesis", 1998, 1787-1792). A estratégia nesta síntese compreende: a proteção dos grupos hidroxila de D-galactose; triflutar o galactofuranosídeo

resultante; e converter em altrofuranosídeo. O altrofuranosídeo é então triflatado e reagido com azida para produzir um composto 5-azida. Este composto é então desprotegido e reduzido para obter DGJ. O procedimento de síntese de DGJ como descrito por Santoyo-Gonzalez é mais apropriado para uma síntese em pequena escala, por exemplo, quantidade em grama, devido ao seu rendimento ser muito baixo, por exemplo, cerca de 20% de sobreposição do rendimento. Um dos problemas com esta síntese é que os furanosídeos triflatados são instáveis e tendem a decompor causando um rendimento baixo e, ocasionalmente, abalroamento da reação.

Portanto, existe a necessidade de um método para estabilizar os açúcares triflatados, tais como àqueles utilizados como intermediários de DGJ, para prevenir os açúcares da decomposição e da hidrólise. Por exemplo, os referidos intermediários triflatados estabilizados podem ser utilizados para melhorar a sobreposição do rendimento de, e a síntese de DGJ a partir de D-galactose.

20 Sumário da invenção

A presente invenção provê um método para estabilizar um açúcar triflatado pela combinação do açúcar com um alquil amina secundária e terciária em um solvente; e remoção do solvente. Isto provê um açúcar triflatado que é mais estável do que quando uma amina secundária ou terciária não for utilizada.

Em uma configuração, o açúcar triflato é uma furanose tetrapivaloil ou uma piranose. Em uma outra configuração, o alquil amina terciária é N,N-diisopropiletil amina, N,N,N-tributil amina, ou N,N,N-trietilamina e é provido entre aproximadamente 0,1-0,3 equivalente comparado com o açúcar triflatado.

Um outro aspecto da presente invenção compreende um método para aumentar o rendimento da reação de um produto de açúcar através da reação de um material inicial em açúcar com um reagente de trifluorometanosulfonila em um solvente para produzir um açúcar triflatado; adicionar

uma amina secundária ou terciária ao açúcar triflatado; concentrar o solvente; e reduzir para produzir um açúcar triflatado. O nitrito de sódio pode ser adicionado à reação também.

- 5 Outras características, vantagens e configurações da invenção se tornarão aparentes aos técnicos no assunto a partir da descrição a seguir, acompanhando os dados e as reivindicações anexas.

Breve descrição dos desenhos

- 10 Os desenhos a seguir formam parte do presente pedido de patente e estão incluídos em uma demonstração adicional de determinados aspectos da invenção. A invenção pode ser melhor entendida através da referência de um ou mais destes desenhos em combinação com a descrição detalhada das configurações específicas aqui apresentadas.

15 A figura 1 representa um esquema sintético mostrando a síntese de DGJ iniciada a partir de D-galactose e tendo os intermediários III e V triflatados;

- 20 A figura 2 representa a cromatografia da camada fina de decomposição do triflato III; a eluição é com Hexano:acetato de etila (4:1), coloração com 5% de ácido sulfúrico e aquecimento; e

A figura 3 representa o caminho da decomposição do triflato e a estabilização do triflato.

- 25 Descrição detalhada das configurações preferidas

- Como usado aqui, o termo "estabilizar" ou "estabilizado" significa que o composto estabilizado é menos provável à decomposição sob condições onde o composto seria decomposto sem a estabilização. Preferivelmente, o triflato estabilizado tem uma deposição menor quando comparado ao triflato não-estabilizado durante o mesmo período de tempo, por exemplo, um dia ou uma semana. A decomposição pode ser testada usando um "teste de uso" no qual os triflatos estabilizados e não-estabilizados são, respectivamente, reagidos com um nitrito ou azida e o triflato estabilizado resultará em um rendimento maior de reações que pode determinar. Em uma configuração
- 30
- 35

preferida, o termo "estabilizar" ou "estabilizado" poderia significar a decomposição de um triflato estabilizado que não seria detectável por uma via padrão de análise, por exemplo, MR ou TLC, dentro de uma hora, 5 preferivelmente, um dia, ainda mais preferivelmente, uma semana.

Como utilizado aqui, o termo "multi-quilograma" e "escala preparatória" denotam uma escala de síntese onde o produto é produzido em uma quantidade maior do que um 10 quilo ou, ainda mais preferivelmente, mais que 10 quilos produzido em uma única passagem.

Como utilizado aqui, o "rendimento da reação" significa o número de gramas de um produto isolado comparado ao número de gramas deste produto que pode ser obtido se o 15 material inicial limitante for convertido quantitativamente em produto. "Aumento no rendimento da reação" significa que o rendimento da reação é pelo menos 10% maior, utilizando o processo da presente invenção em relação ao não uso deste. Preferivelmente, o rendimento 20 da reação é pelo menos 20% ou 30%, ou 40% maior. Ainda mais preferivelmente, o rendimento da reação é de pelo menos 50% ou maior. Adicionalmente, em uma configuração preferida, qualquer redução no rendimento da reação devido à decomposição do intermediário é nominal.

25 O termo "alquila" refere-se a um grupo de hidrocarbono C_1 - C_{20} linear ou ramificado consistindo apenas de átomos de carbono e de hidrogênio, não contendo insaturação, e o qual está ligado ao restante da molécula através de uma ligação simples, por exemplo, metila, etila, n-propila, 30 1-metiletila (isopropila), n-butila, n-pentila, 1,1-dimetiletila (t-butila). Os alquila utilizados aqui são, preferivelmente, alquilas C_1 - C_8 .

O termo "alquinila" refere-se a um grupo hidrocarbono alifático contendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono o qual pode ter uma cadeia linear ou ramificada, 35 por exemplo, etanol, 1-progênie, 2-progênie (alila), isopropenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila.

O termo "cicloalquila" denota um sistema de anel hidrocarbono insaturado, não-aromático, mono- ou multicíclico, tal como, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila. Exemplos dos grupos
 5 cicloalquila multicíclicos incluem grupos perhidronaftila, adamantila e norbornila ligados ao grupo cíclico ou aos grupos esprirobicíclico, por exemplo, espiro (4,4)non-2-ila.

O termo "cicloalcalquila" refere-se a um cicloalquila
 10 como definido acima diretamente ligado a um grupo alquila como definido acima, o qual resulta na criação de uma estrutura estável, tal como, ciclopropilmetila, ciclobutiletila, ciclopentiletila.

O termo "alquil éter" refere-se a um grupo alquila ou
 15 grupos cicloalquila tal como definido acima, tendo pelo menos um oxigênio incorporado na cadeia alquila, por exemplo, metil etil éter, dietil éter, tetrahidrofurano. O termo "alquil amina" refere-se a um grupo alquila ou a um grupo cicloalquila como definido acima tendo pelo
 20 menos um átomo de nitrogênio, por exemplo, n-butil amina e tetrahidrooxazina.

O termo "arila" refere-se aos radicais aromáticos tendo na faixa de cerca de 6 a 14 átomos de carbono tais como fenila, naftila, tetrahidronaftila, indanila, bifenila.

25 O termo "arilalquila" refere-se a um grupo arila tal como definido acima, diretamente ligado a um grupo alquila como definido acima, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, e $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$.

O termo "heterocíclico" refere-se a um radical com anel de 3- a 15-membros, o qual consiste de átomos de carbono e a partir de um a cinco heteroátomos selecionados do
 30 grupo consistindo de nitrogênio, fósforo, oxigênio e enxofre. Para o propósito desta invenção, o radical anelar heterocíclico pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, o qual pode
 35 incluir, fusão, ligação ou um sistema de anel espiro, e os átomos de nitrogênio, de fósforo, de carbono, de oxigênio ou os átomos de enxofre no radical anelar

heterocíclico podem ser, opcionalmente, oxidados em vários estágios de oxidação. Adicionalmente, o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente, quaternizado; e o radical anelar pode ser parcialmente ou completamente saturado (ou seja, heteroarômático ou heteroarila aromática). Exemplos dos referidos anéis dos radicais heterocíclicos incluem, mas não se limitam a, azetidinila, acridinila, benzodioxolila, benzodioxanila, benzofurnila, carbazoila, cinolinila, dioxolanila, indolizininila, naftiridinila, per-hidroazeinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, piridila, pteridinila, purinila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, tetrazoila, imidazolila, tetrahidroisouinolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxoazepinila, azepinila, pirrolila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, oxazolinila, oxasolidinila, triazolila, indanila, isoxazolila, isoxasolidinila, morfolinila, tiazolila, tiazolinila, tiazolidinila, isotiazolila, quinuclidinila, isotiazolidinal, indolyila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, octahidroindolila, octahidroisoindolila, quinolila, isoquinolila, decahidroisoquinolila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, benzooxazolila, furila, tetrahidrofurtila, tetrahidropiranila, tienila, benzotienila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, sulfonila tiamorfolinila, diaxofosfolanila, oxadiazolila, cromanila, isocromanila.

O radical anelar heterocíclico pode ser ligado à uma estrutura principal em qualquer heteroátomo ou ao átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel heterocíclico onde o anel é aromático.

O termo "heteroarilalquila" refere-se a um radical anelar

de heteroarila como definido acima, ligado diretamente a um grupo alquila. O radical heteroarilalquila pode ser ligado a uma estrutura principal em qualquer átomo de carbono a partir do grupo alquila que resulte na criação
5 de uma estrutura estável.

O termo "heterociclila" refere-se a um radical anelar heterocíclico como definido acima. O radical anelar heterociclila pode ser ligado a estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta na
10 criação de uma estrutura estável.

O termo "heterociclialquila" refere-se a um radical anelar heterocíclico tal como definido acima, ligado diretamente ao grupo alquila. O radical heterociclilalquila pode ser ligado à estrutura principal
15 no átomo de carbono no grupo alquila que resulta na criação de uma estrutura estável.

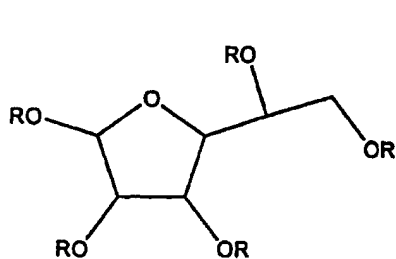
Os substituintes na "alquila substituído", "alquenila substituído", "alquinila substituído", "cicloalquila substituído", "cicloalcalquila substituído",
20 "cicloalquenila substituído", "arilalquila substituído", "arila substituído", "anel heterocíclico substituído", "anel heteroarila substituído", "heteroarilalquila substituído", ou no "anel heterociclialquila substituído" podem ser os mesmos ou diferentes com um ou mais selecionados dos grupos de hidrogênio, hidroxila, halogênio, carboxila, ciano, amino, nitro, oxo(=O), tio(=S) ou, opcionalmente, grupos substituídos selecionados de alquila, alcoxi, alquenila, alquilnila, arila, arilalquila, cicloalquila, arila, heteroarila,
25 heteroarilalquila, anel heterocíclico, -COORx, -C(O)Rx, -C(S)Rx, -C(O)NRxRy, -C(O)ONRxRy, -NRxCONRyRz, -N(Rx)SORy, -N(Rx)SO2Ry, -(=N-N(Rx)Ry), -NRxC(O)ORy, -NRxRy, -NRxC(O)Ry-, -NRxC(S)Ry -NRxC(S)NRyRz, -SONRxRy-, -SO2NRxRy-, -Orx, -ORxC(O)NRyRz, -ORxC(O)ORy, -OC(O)Rx, -
30 OC(O)NRxRy, -RxNRyRz, -RxRyRz, -RxCF3, -RxNRyC(O)Rz, -RxORy, -RxC(O)Ory, -RxC(O)NRyRz, -RxC(O)Rx, -RxOC(O)Ry, -SRx, -SORx, -SO2Rx, -ONO2, onde Rx, Ry e Rz em cada um

dos grupos acima pode ser um átomo de hidrogênio, um alquila substituído ou não-substituído, haloalquila, arilalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, anel heterocíclico substituído ou não-substituído, heterociclilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído.

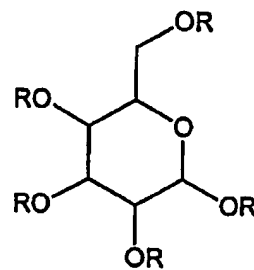
O termo "halogênio" refere-se aos radicais de fluorina, clorina, bromina e iodina.

Um método para prover açúcares triflatados estáveis, tais como galactofuranosídeos e altrofuranosídeos, é descrito aqui. Estes açúcares podem ser feitos a partir de açúcares simples e baratos, tal como a D-galactose, e são úteis na produção de açúcares imino, tal como DGJ (também descrito como (2R,3S,4R,5S)-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxipiperidina; 1-deoxi-galactostatina; ou 1-deoxi-galactostatina), um derivado de nojirimicina. Os açúcares triflatados estáveis descritos aqui permitem uma síntese em escala de multi-quilograma com alta pureza e bom rendimento.

Os açúcares tendo um grupo de proteção trifluorometanosulfonila (açúcares triflatado) podem ser estabilizados usando o método da presente invenção. Os açúcares de hexose cíclica, incluindo as furanoses e piranoses, tendo uma porção triflatada, podem ser estabilizados utilizando os métodos descritos aqui. Os intermediários da furanose e da piranose são descritos através das estruturas A e B a seguir, respectivamente:



(A)

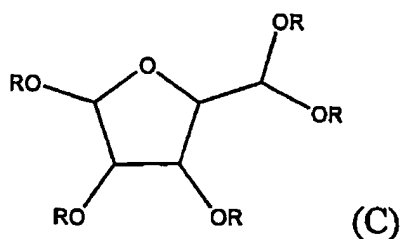


(B)

onde pelo menos um R é um triflato e cada R adicional é, independentemente, um triflato, H, um alquila C₁-C₁₂

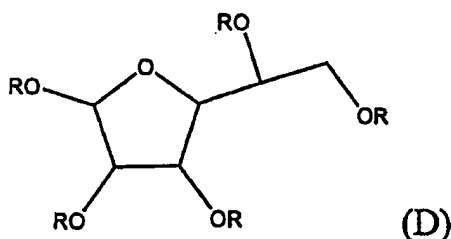
substituído ou não-substituído, alquenila C₂-C₁₂, alquinila C₂-C₁₂, cicloalquila C₅-C₆, cicloalquenila C₅-C₁₂, arila C₅-C₁₂, heteroarila C₄-C₁₂, arilalquila C₆-C₁₂, heterocíclico C₄-C₁₂, hetero-cicloalquila C₆-C₁₂ ou
 5 heteroarilalquila C₅-C₁₂, OS(=O)₂R², C(=O)R², ou um outro grupo protetor -O-; como entendido na técnica da química do carboidrato. R² é um grupo alquila C₁-C₁₂ substituído ou não-substituído, alquenila C₂-C₁₂, alquinila C₂-C₁₂, cicloalquila C₅-C₆, cicloalquenila C₅-C₁₂, arila C₅-C₁₂,
 10 heteroarila C₄-C₁₂, arilalquila C₆-C₁₂, heterocíclico C₄-C₁₂, heterocicloalquila C₆-C₁₂ ou heteroarilalquila C₅-C₁₂. Alguns grupos R preferidos incluem: haloalquila, polihaloalquila, cloroacetila, dicloroacetila, e tricloroacetila. Uma vez que pelo menos um R é um grupo
 15 protetor triflato, não existe grupo hidroxila livre presente no açúcar para prevenir a reação entre o triflato e o hidróxi. O açúcar triflatado não é D-manose triflatada.

Os açúcares pentose também são contemplados na presente
 20 invenção. Estes açúcares de 5-carbonos podem ser triflatados e estabilizados através dos métodos descritos aqui. Os açúcares pentose podem ser definidos por:



onde R é definido como para os açúcares hexose.

Os açúcares heptose também são contemplados na presente
 25 invenção. Estes açúcares de 7-carbonos podem ser triflatados e estabilizados através dos métodos descritos aqui. Os açúcares heptose podem ser definidos por:



onde R é definido como definindo para os açúcares de hexose.

Os açúcares triflatados da presente invenção podem ser preparados através de processos conhecidos. Eles podem, por exemplo, ser monossacarídeos e oligossacarídeos triflatados, tais como mono-, di-, tri-, tetra- e penta-sacarídeos. Em uma configuração, a furanose triflatada é selecionada a partir de D-glicose, D-galactose, D-altrose, D-quetose, D-aldose, D-psicose, D-frutose, D-sorbose ou D-tagtose. Em uma outra configuração, a piranose triflatada é selecionada de D-ribose, D-arabinose, D-xilose ou D-lixose; ou a hexose triflatada é selecionada a partir de D-allose, D-altrose, D-glicose, D-gulose, D-idose, D-galactose ou D-talose, onde pelo menos um dos grupos hidroxila são protegidos com um grupo triflato.

Os dissacarídeos e os trissacarídeos protegidos pelo triflato podem ser também estabilizados utilizando os métodos descritos aqui. Em algumas configurações, o dissacarídeo é trealose, soforose, cocibiose, laminaribiose, maltose, celobiose, isomaltose, gentobiose, sacarose, rafinose, ou lactose, onde pelo menos um grupo hidroxila é protegido usando um grupo triflato.

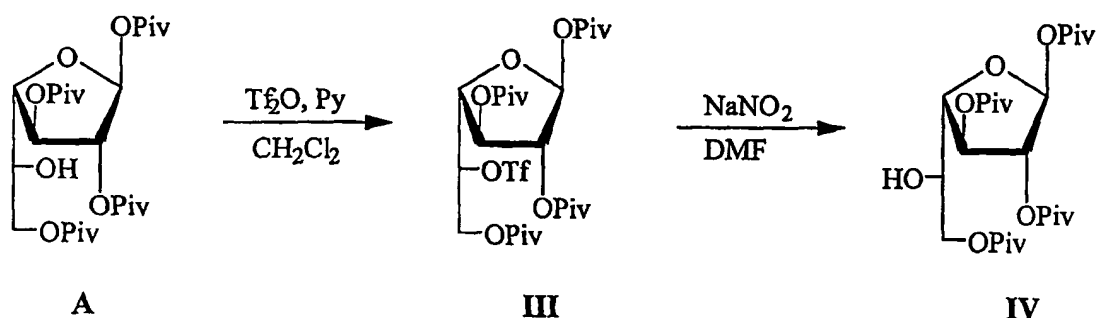
Um açúcar triflato é formado pela reação de um açúcar, tal como uma furanose tetrapivaloil com qualquer agente trifluorometanosulfonilizante, tal como, ácido anidro trifluorometanosulfônico (anidro triflorometanosulfônico, anidro trifluorometanosulfônico), cloreto de trifluorometanosulfonila, N-fenil trifluorometanosulfonimida ou do gênero, em presença de uma base. Uma base preferida para esta reação é a piridina, entretanto, outras bases, tais como, trietilamina, n-butilamina, N,N-dimetilaminopiridina podem ser utilizadas. Sais de metal alcalino, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de hidrogênio de sódio, e carbonato de hidrogênio de

potássio, podem ser utilizados como a base enquanto não causarem a decomposição do triflato quando formado (por exemplo, a base deve ser relativamente fraca).

Os açúcares triflatos são úteis em uma variedade de reações, particularmente, na química de carboidratos. Um exemplo do uso de um açúcar triflato como um intermediário de reação estável é na síntese de DGJ descrito por Santoyo-Gonzalez, que usa D-galactose como um material inicial na síntese de DGJ. A síntese por Santoyo-Gonzalez pode ser modificada pelo método descrito aqui, para prover um intermediário de triflato estável e, desse modo, prover um esquema de reação que permita a síntese de DGJ em uma escala de múlti-quilogramas.

Em adição, os açúcares estabilizados são úteis nas reações envolvendo os açúcares pivolatado. Estes açúcares, que são baratos e facilmente isolados e purificados por cristalização, podem ser utilizados como materiais iniciais para as reações requerendo a proteção das porções de álcoois.

Em uma pequena escala (por exemplo, quantidades de miligramas), a preparação de um açúcar triflatado particularmente preferido, 5-trifluorometanosulfoniloxi-5-deoxi-1,2,3,6-tetrapivaloil- α -D-galactofuranose III (este açúcar também pode ser descrito como 1,2,3,6-tetra-O-pivaloil-5-O-trifluorometanosulfonil- α -D-galactofuranose) e suas reações ainda podem proceder com moderado a alto rendimento, como descrito por Santoyo-Gonzalez et al.. Nesta síntese, o açúcar protegido por pivaloil, 1,2,3,6-tetrapivaloil- α -D-galactofuranose A é reagido com anidro trifluorometansulfônico em CH_2Cl_2 e então, após o trabalho, imediatamente com nitrito de sódio para resultar no 1,2,3,6-tetrapivaloil- α -L-altrofuranose (IV) invertido. A análise HPLC demonstrou a conversão completa para o álcool invertido, devido ao tempo de retenção notadamente diferentes dos derivados de D-galacto (A) e L-altro (IV).



Entretanto, esta reação de inversão resulta apenas de um rendimento moderado (por exemplo, 30-50%) de IV, nesta escala. Este rendimento baixo é causado, pelo menos em parte, pelo triflato intermediário III relativamente

5 instável entrar em competição secundária na eliminação ou reações de hidrólise resultando em outros produtos durante o trabalho e enquanto reagem com nitrito.

Quando esta reação é realizada em grande escala, o isolamento do triflato requer a remoção do solvente e é

10 muito mais problemática devido ao volume correspondentemente grande de solvente a ser removido. Durante a concentração do solvente, uma decomposição significativa do triflato é observada. Enquanto em uma

15 sólida branca a esbranquiçada, em uma escala de quilograma ele pode, freqüentemente, ser isolado como um sólido marrom ou mesmo líquido o que é, aparentemente, um sinal de decomposição. Uma fonte desta decomposição é a

20 quantidade vestigial de água presente no solvente (por exemplo, cloreto de metileno). Um mecanismo possível desta decomposição pode incluir a clivagem do triflato III para produzir o ácido trifílico e o composto inicial (ver a figura 3). O ácido trifílico também promove ainda a

25 decomposição do triflato III para formar o composto VII insaturado no processo autocatalítico. Em alguns exemplos, como um aumento de escala adicional, este processo leva todos os triflatos III a uma decomposição completa durante o estágio final de concentração. Adicionalmente à clivagem do triflato, uma elevada

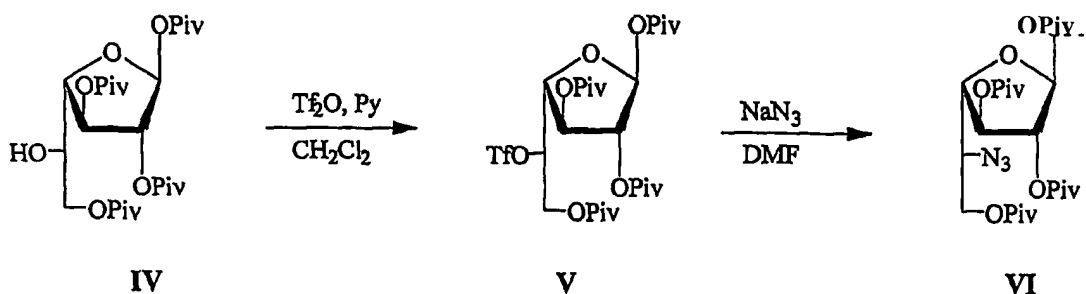
30 temperatura dentro dos frascos e as concentrações maiores

dos componentes contribuem, adicionalmente, na decomposição do triflato.

A decomposição do triflato não-estável pode aumentar muito o pH elevando drasticamente de neutro a cerca de 1 e então, a decomposição se auto-acelera. Inicialmente, esta decomposição é lenta, e nas sínteses em pequenas escalas, a estabilização pode não ser requerida. Por exemplo, a reação de inversão (galacto para altro) pode ser reproduzida em até 500 g sem a estabilização com uma amina secundária ou terciária. Entretanto, para grandes reações com um tempo de trabalho correspondentemente longo, a estabilização é requerida.

Foi descoberto agora que um novo procedimento pode ser utilizado para estabilizar o intermediário III não-estável, bem como estabilizar outros açúcares triflatados. A adição de uma base amina secundária ou uma terciária, durante a etapa de concentração estabiliza o produto, uma vez que o ácido tríflico formado na decomposição inicial é então dissipada para formar o sal IV e não deixar catalizar qualquer decomposição adicional.

Similarmente, o intermediário V não-estável é estabilizado pela combinação com uma base amina secundária ou terciária. Este intermediário é rapidamente
25 convertido na correspondente azida VI.



Devido à estabilização, o composto V pode ser obtido em um rendimento superior. Além disso, a base amina adicionada não afeta a formação do composto VI, de modo que um elevado rendimento de sobreposição pode ser

30 conseguido.

Após a estabilização do açúcar triflato, a porção triflato pode ser removida por solvação do composto e da reação deste com um composto, tal como um nitrato e neutralizada. O produto pode, então, ser extraído com um sistema de solvente, tal como heptano/acetato de etila, e cristalizado a partir de um solvente, tal como heptano. Existem outros procedimentos padrões para o trabalho com o triflato, os quais podem ser contemplados por esta invenção. Por exemplo, o triflato pode ser co-evaporado com tolueno para remover piridina. Entretanto, é preferido realizar um trabalho que permita a produção conveniente em grande escala e uma produção mínima de produtos secundários, tais como àqueles produzidos quando o triflato é aquecido durante o trabalho com o tolueno.

O triflato estabilizado produzido de acordo com a presente invenção pode ser seco e armazenado por um período de tempo para uso futuro sem uma decomposição significativa do mesmo.

O produto bruto, definido como composto III ou V pode ser isolado pela cristalização a partir da solução, tal como uma solução aquosa/DMF. Esta cristalização é deixada e pode levar até 2 dias. Uma vez que o produto bruto é colhido, ele pode ser dissolvido em soluções, tais como heptano/acetato de etila. Ele pode então ser purificado por lavagem, secagem, concentrado e recristalizado a partir, por exemplo, de heptano, para conduzir ao composto penta-pivaloilado no licor mãe. Esta cristalização também é muito lenta e pode levar até 2 dias. A faixa de rendimento típica nesta etapa é de 30-33%. Para uma reação envolvendo D-galactose, o produto 1,2,3,6-tetrapivaloil- α -D-galactofuranosídeo é um pó cristalino branco tendo alta pureza.

A base amina utilizada para estabilizar o açúcar triflato é uma amina orgânica que pode ser dissolvida no mesmo solvente, no qual o açúcar triflatado é preparado e, não conduz a qualquer reação colateral com o açúcar triflatado. A amina orgânica é, preferivelmente, um

alquil amina secundária ou terciária, mais preferivelmente, um alquil amina terciária.

A amina secundária pode incluir, por exemplo, dialquil amina tendo três ou mais carbonos por cadeia alquila.

5 Dialquil aminas preferidas terão 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono em cada cadeia alquila. A amina terciária pode incluir trialquil aminas tendo um ou mais carbonos por cadeia alquila. As trialquil aminas preferidas terão, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 carbonos em duas ou
10 três cadeias alquila. As cadeias alquilas em ambas as dialquil aminas e trialquil aminas podem se ligar umas com as outras para formar um composto cíclico, bicíclico, ou tricíclico.

Preferivelmente, a base será uma amina secundária ou uma
15 amina terciária impedida. A base pode ser, mas não será limitada a base de Hunig (diisopropiletil amina), trietial amina, tributil amina, diisopropilmetil amina, diisopropilbutil amina, diisopropilpropil amina, tripopil amina, triisopropil amina, triisobutil amina, tri-tert-butil amina, diisobutilmetil amina, diisobutiletil amina,
20 diisobutilpropil amina, diisobutibutil amina, diisopropil amina e di-tert-butil amina. A base orgânica também pode ser uma amina cíclica secundária ou terciária incluindo anéis monocíclicos tais como piridina, morfolina, e anéis
25 bicíclicos ou tricíclicos tais como àqueles na urotropina, ou diazabicycloundecano. Uma base orgânica, particularmente preferida é à base de Hunig.

A estrutura da base amina útil para estabilizar o composto triflatado depende em que posição(ões) no açúcar
30 o triflato está localizado. Os açúcares mais reativos requerem o uso de uma base amina que é menos reativa. Por exemplo, uma vez que a posição C6 do açúcar é mais reativa, o açúcar triflatado na posição C6 não é estabilizado com uma dialquil amina curta (por exemplo,
35 1-3 átomos carbono). Para estas composições, uma base tendo mais carbonos alquila é preferida (por exemplo, diisopropil amina).

A base amina pode ser utilizada em uma quantidade que é um molar de equivalência do açúcar triflatado ou menos, preferivelmente, 0,5 equivalente, mais preferivelmente, 0,2 equivalente.

- 5 A presente invenção é ilustrada ainda de acordo com os exemplos a seguir, os quais não devem ser tomados como limitativos do escopo de proteção da invenção.

EXEMPLO 1:

10 Preparação e estabilização de 3-trifluorometoxi-3-deoxi-1,2,1,8-tetrapivaloil- α -D-galactofuranosídeo.

5 quilogramas de 1,2,3,6-tetrapivaloil- α -D-galactofuranosídeo foram combinados com 1,2 equivalentes (3,3 quilogramas) de anidro trifluorometanosulfônico e 5 equivalentes (3,8 quilogramas) de piridina em 25 litros
15 de cloreto de metileno a 0°C. Cerca de 2 horas, a mistura de reação foi lavada com uma solução de ácido clorídrico fria e, subsequentemente, com uma solução de bicarbonato de sódio até que o pH da mistura torne-se neutro. À solução de cloreto de metileno do triflato foi adicionado
20 0,2 equivalente (230 mL) da base de Hunig, e a solução foi evaporada para resultar no composto titulado. A decomposição deste composto pode ser vista na figura 2 se nenhuma base for adicionada antes da evaporação.

EXEMPLO 2:

25 Estabilização da furanose tetrapivaloil.

Seguindo o processo descrito no Exemplo 1, 5 quilogramas de um galactofuranosídeo pivaloilado foram combinadas com 1,2 equivalentes (3,3 quilogramas) de anidro trifluorometanosulfônico e 5 equivalentes (3,8 kg) de
30 piridina em 25 litros de cloreto de metileno a 0°C. Após cerca de 2 horas, a mistura de reação foi lavada com uma solução de ácido clorídrico fria e, subsequentemente, com uma solução de bicarbonato de sódio até que o pH da mistura torne-se neutro. À solução de cloreto de metileno
35 de triflato foi adicionada 0,2 equivalente (230 ml) da base de Hunig e a solução foi evaporada para resultar no composto titulado.

EXEMPLO 3:

Preparação e estabilização de 3-trifluorometoxi-3-deoxi-1,2,1,8-tetrapivaloil- α -D-galactofuranosídeo.

5 quilogramas de 1,2,3,6-tetrapivaloil- α -D-galactofuranosídeo foram combinadas com 1,2 equivalentes (3,3 quilogramas) de anidro trifluorometanosulfônico e 5 equivalentes (3,8 quilogramas) de piridina em 25 litros de cloreto de metileno a 0°C. Após 2 horas, a mistura de reação foi lavada com uma solução de ácido clorídrico
10 fria e, subsequentemente, com uma solução de bicarbonato de sódio até que o pH da mistura torne-se neutro. À solução de cloreto de metileno do triflato foi adicionada 0,2 equivalente (230 mL) da base de Hunig, e a solução foi evaporada para resultar no composto titulado.

15 EXEMPLO 4:

Estabilização da furanose tetrapivaloil.

Seguindo o processo descrito no Exemplo 1; 5 quilogramas de um galactofuranosídeo pivaloilado foram combinadas com 1,2 equivalentes (3,3 quilogramas) de anidro
20 trifluorometanosulfônico e 5 equivalentes (3,8 kg) de piridina em 25 litros de cloreto de metileno a 0°C. Após cerca de 2 horas, a mistura de reação foi lavada com uma solução de ácido clorídrico fria e, subsequentemente, com uma solução de bicarbonato de sódio até que o pH da
25 mistura torne-se neutro. À solução de cloreto de metileno de triflato foi adicionada 0,2 equivalente (230 ml) de trietilamina e a solução foi evaporada para resultar no composto titulado.

Muitas variações da presente invenção serão por si só
30 sugeridas aos técnicos no assunto em vista da descrição detalhada acima. Todas as tais variações óbvias estão dentro do escopo de aplicação pretendida nas reivindicações anexas.

Aqueles técnicos no assunto, em função da presente
35 descrição, apreciarão que muitas alterações podem ser feitas nas configurações específicas que foram descritas aqui e ainda obter um resultado bom ou similar sem fugir

do espírito e do escopo de proteção da invenção.

As patentes acima mencionadas, pedidos de patente, os métodos de teste, as publicações são aqui incorporados por referência em sua íntegra.

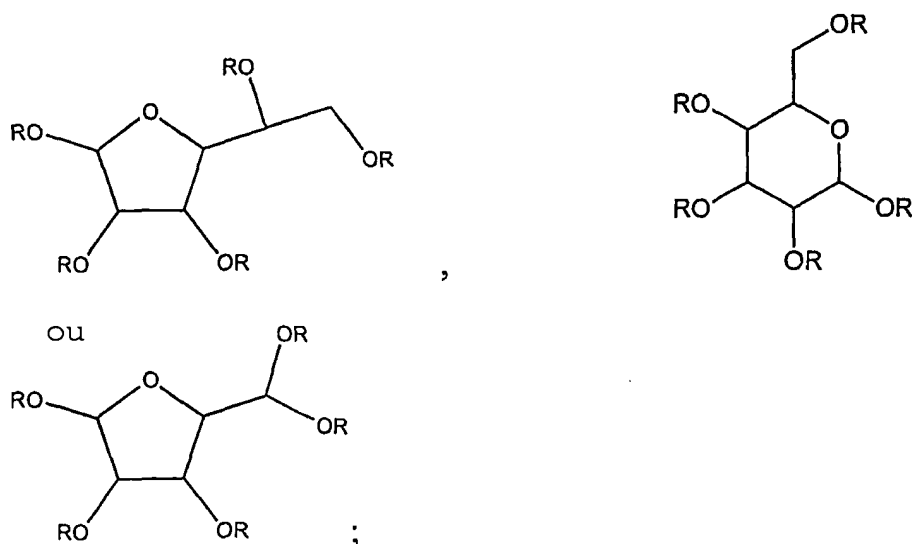
REIVINDICAÇÕES

1. Método para estabilizar um açúcar triflatado, caracterizado pelo fato de compreender:

(a) combinar um açúcar triflatado com uma base orgânica em um solvente; e

(b) remover o solvente, onde o açúcar triflatado é mais estável que um açúcar triflatado não combinado com a alquil-amina secundária ou terciária até a remoção do solvente.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o açúcar triflatado ter a fórmula:



onde pelo menos um R é um triflato,

cada R adicional é, independentemente, um triflato, H, alquila C₁-C₁₂ substituído ou não-substituído, alquenila C₂-C₁₂, alquinila C₂-C₁₂, cicloalquila C₅-C₆, cicloalquenila C₅-C₁₂, arila C₅-C₁₂, heteroarila C₄-C₁₂, arilalquila C₆-C₁₂, heterocíclico C₄-C₁₂, heterocicloalquila C₆-C₁₂, heteroarilalquila C₅-C₁₂, S(=O)₂R², C(=O)R², ou um outro grupo protetor -O-; e

R² é um grupo alquila C₁-C₁₂ substituído ou não-substituído, alquenila C₂-C₁₂, alquinila C₂-C₁₂, cicloalquila C₅-C₆, cicloalquenila C₅-C₁₂, arila C₅-C₁₂, heteroarila C₄-C₁₂, arilalquila C₆-C₁₂, heterocíclico C₄-C₁₂, heterocicloalquila C₆-C₁₂ ou heteroarilalquila C₅-C₁₂.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de o açúcar triflatado ser uma furanose tetrapivaloil.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a base orgânica ser uma amina secundária ou terciária.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de a amina secundária ou terciária ser N,N-diisopropiletil amina; N,N,N-tributil amina, ou N,N,N-trietilamina.

10 6. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a base orgânica ser N,N-diisopropiletil amina.

7. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de 0,1 - 0,3 equivalentes de N,N-diisopropiletil amina ser utilizado.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7 caracterizado pelo fato de a quantidade de N,N-diisopropiletil amina ser de cerca de 0,2 equivalente do açúcar triflatado utilizado.

20 9. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de o açúcar triflatado ser uma piranose.

10. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de o açúcar triflatado ser uma furanose.

25 11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de a furanose ser uma α -D-galactofuranose.

12. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a remoção de solvente compreender a evaporação do solvente em níveis de vestígio.

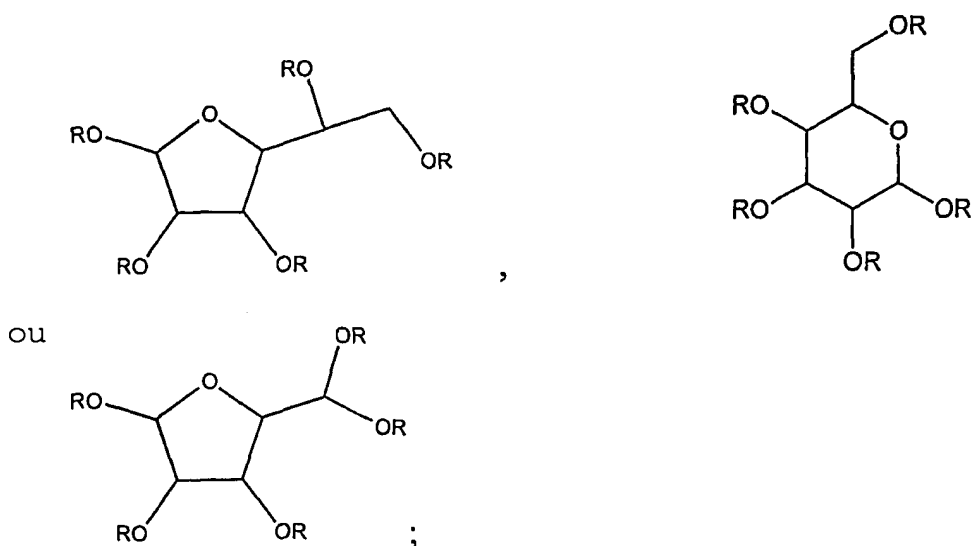
13. Método para aumentar o rendimento da reação de um produto de açúcar, caracterizado pelo fato de compreender:

35 (a) reagir um material inicial de açúcar com um reagente trifluorometanosulfonil em um solvente para produzir um açúcar triflatado;

(b) adicionar uma amina secundária ou terciária ao açúcar triflatado; e

(c) concentrar o solvente para conseguir um triflatado estabilizado.

- 5 14. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de a quantidade da amina secundária ou terciária ser de cerca de 0,2 equivalente de açúcar.
- 10 15. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de a concentração compreender a evaporação do solvente em níveis de vestígio.
16. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o açúcar triflato ser uma furanose.
- 15 17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de compreender ainda: (d) adicionar o nitrito para produzir um furanosídeo, que é um isômero do material inicial de furanosídeo.
18. Método, de acordo com a reivindicação 16, 20 caracterizado pelo fato de o produto de açúcar ser um furanosídeo.
19. Método, Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o produto de açúcar ser um piranosídeo.
- 25 20. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o produto de açúcar ser um isômero do material inicial de açúcar.
21. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de a amina ser N,N- 30 diisopropiletil amina.
22. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de ser produzido, pelo menos 500 g do açúcar triflatado.
23. Composição de açúcar triflatado estabilizada, 35 compreendendo uma alquil amina secundária ou terciária e um açúcar triflatado purificado, caracterizada pelo fato de o açúcar ter a fórmula:



- onde pelo menos um R é um triflato,
 cada R adicional é, independentemente, um triflato, um
 alquila C₁-C₁₂ substituído ou não-substituído, alquenila
 C₂-C₁₂, alquinila C₂-C₁₂, cicloalquila C₅-C₆,
 5 cicloalquenila C₅-C₁₂, arila C₅-C₁₂, heteroarila C₄-C₁₂,
 arilalquila C₆-C₁₂, heterocíclico C₄-C₁₂, hetero-
 cicloalquila C₆-C₁₂, heteroarilalquila C₅-C₁₂, S(=O)₂R²,
 C(=O)R², ou um outro grupo protetor -O-; e
 R² é um grupo alquila C₁-C₁₂ substituído ou não-
 10 substituído, alquenila C₂-C₁₂, alquinila C₂-C₁₂,
 cicloalquila C₅-C₆, cicloalquenila C₅-C₁₂, arila C₅-C₁₂,
 heteroarila C₄-C₁₂, arilalquila C₆-C₁₂, heterocíclico C₄-
 C₁₂, heterocicloalquila C₆-C₁₂ ou heteroarilalquila C₅-C₁₂.
 24. Composição, de acordo com a reivindicação 23,
 15 caracterizada pelo fato de o açúcar triflato ser uma
 furanose tetrapivaloil.
 25. Composição, de acordo com a reivindicação 23,
caracterizada pelo fato de a amina secundária ou
 terciária ser N,N-diisopropiletil amina; N,N,N-tributil
 20 amina, ou N,N,N-trietilamina.
 26. Composição, de acordo com a reivindicação 25,
caracterizada pelo fato de a amina ser N,N-
 diisopropiletil amina.
 27. Composição, de acordo com a reivindicação 26,
 25 caracterizada pelo fato de a quantidade de N,N-

diisopropiletil amina ser de 0,1 - 0,3 equivalentes de açúcar.

28. Composição, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de a quantidade ser de cerca de 5 0,2 equivalente de açúcar.

29. Composição, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de o açúcar triflato ser uma piranose.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 23, 10 caracterizada pelo fato de o açúcar triflato ser uma furanose.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de a furanose ser uma α -D-galactofuranose.

1/3

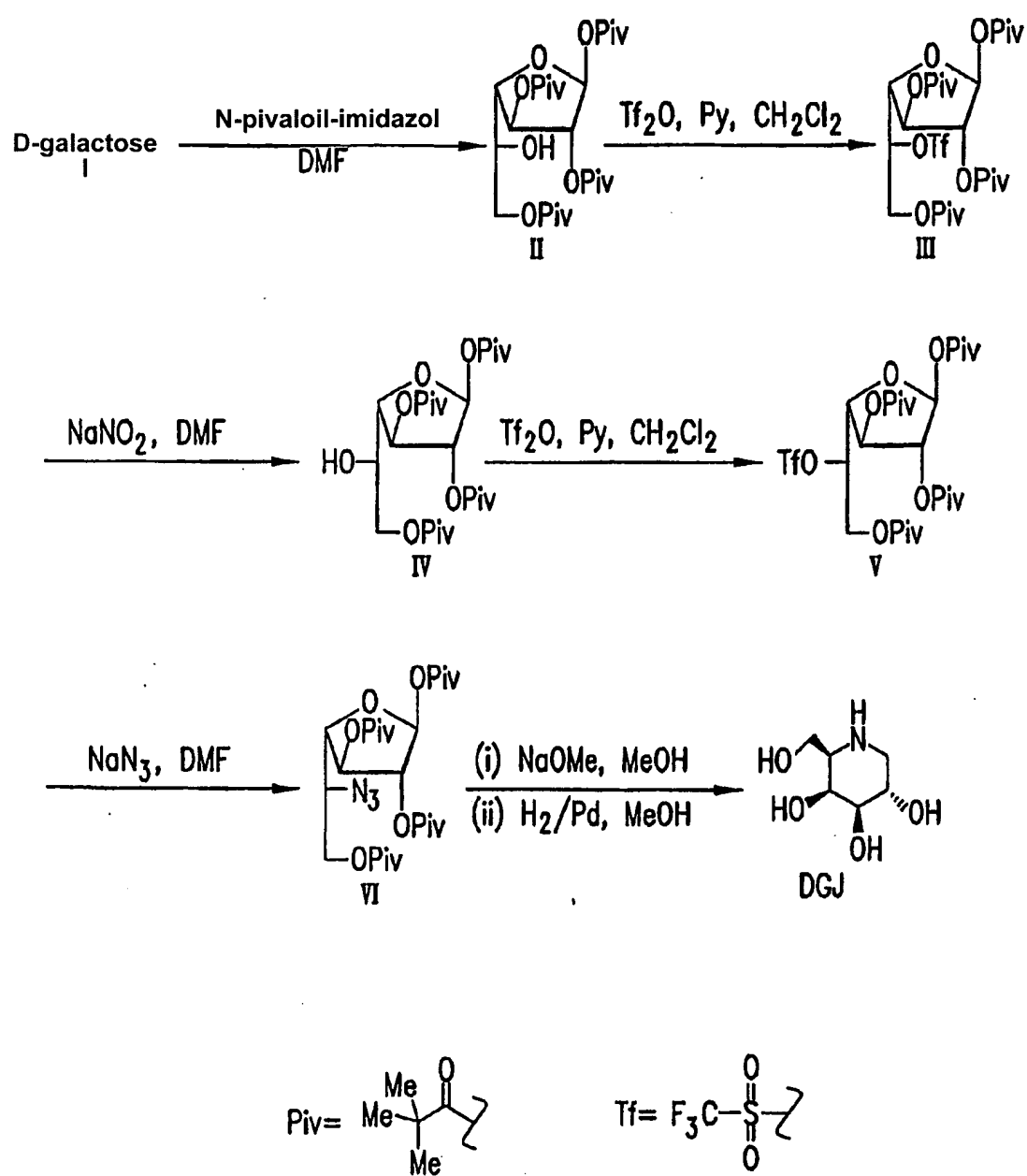


FIG.1

2/3

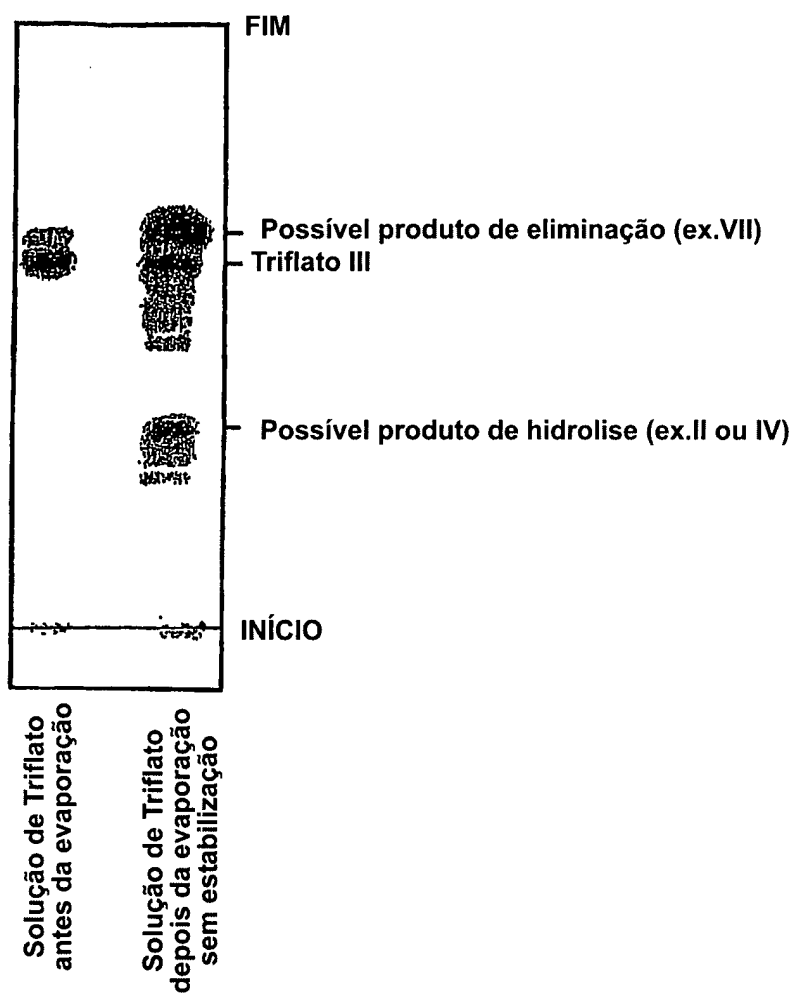


FIG.2

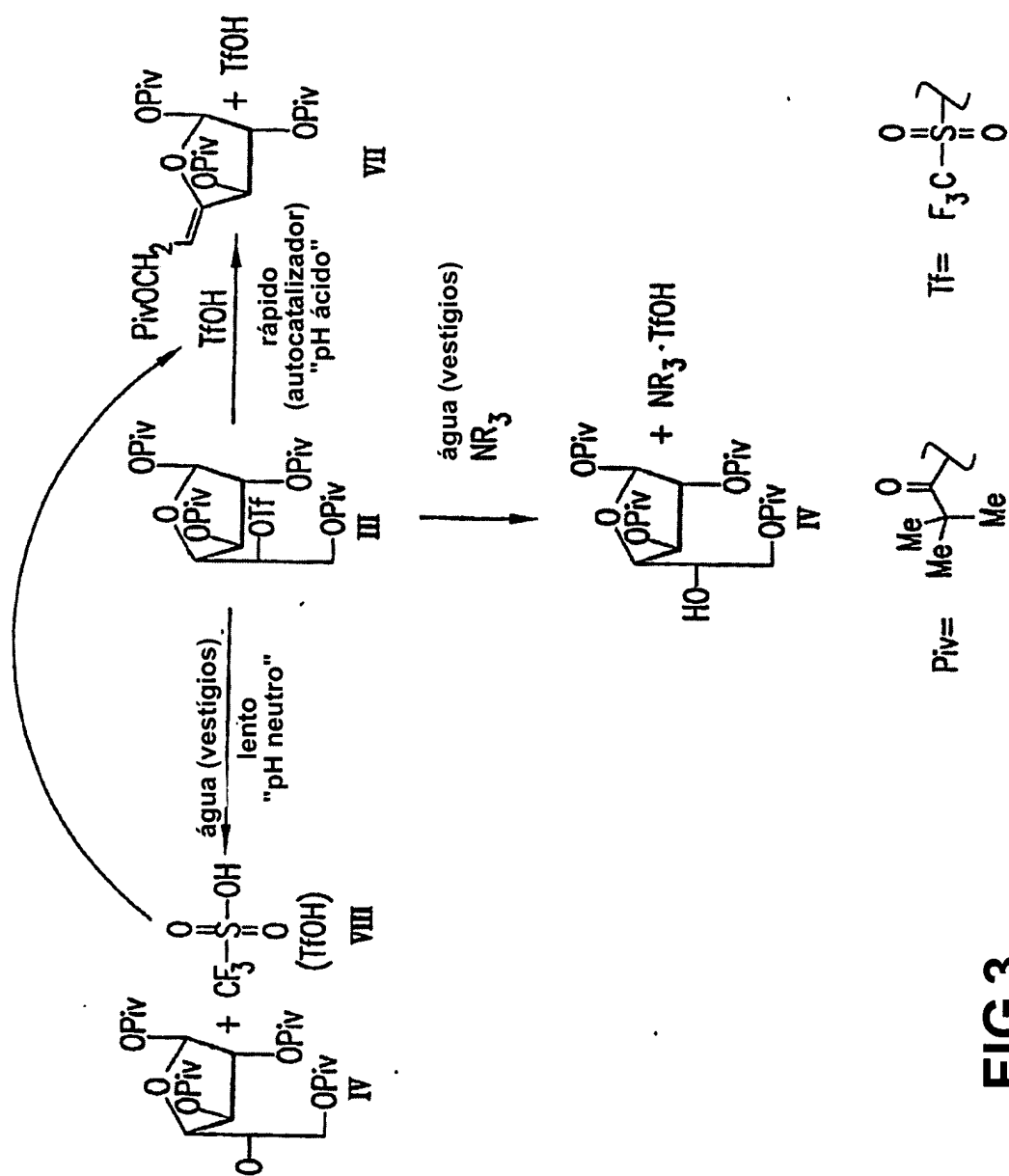


FIG.3

RESUMO

"MÉTODO PARA ESTABILIZAR UM AÇÚCAR TRIFLATADO, MÉTODO PARA AUMENTAR O RENDIMENTO DA REAÇÃO DE UM PRODUTO DE AÇÚCAR E COMPOSIÇÃO DE AÇÚCAR TRIFLATADO ESTABILIZADA".

- 5 São descritos novos processos para a síntese de açúcares triflatados. Estes açúcares são úteis para a produção de compostos, tais como D-1-deoxinojirimicina (DNJ) e D-1-deoxigalactonojirimicina (DGJ). Em particular, é descrito um método de estabilização em escala multi-quilograma
- 10 para a síntese de açúcares imino.