



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 307 776**

(51) Int. Cl.:

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02759906 .7**

(96) Fecha de presentación : **30.08.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1423385**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

(54) Título: **Intermedios para preparar conjugados inhibidores de la neuraminidasa.**

(30) Prioridad: **07.09.2001 AU PR7574**

(73) Titular/es:
BIOTA SCIENTIFIC MANAGEMENT Pty. Ltd.
Level 4, 616 St Kilda Road
Melbourne, VIC 3004, AU

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(72) Inventor/es: **Judkins, Brian David;**
MacDonald, Simon John Fawcett;
Demaire, Derek Anthony;
Inglis, Graham George Adam y
Hamblin, Julie Nicole

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

(74) Agente: **Trullols Durán, María del Carmen**

ES 2 307 776 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).

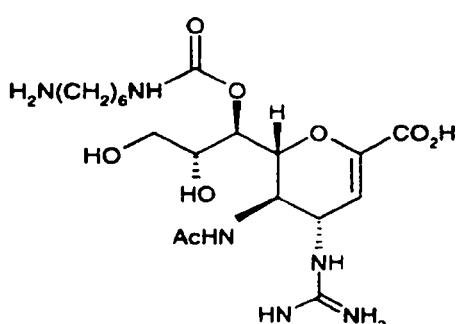
DESCRIPCIÓN

Intermedios para preparar conjugados inhibidores de la neuraminidasa.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, métodos para su preparación y para su uso en la fabricación de conjugados inhibidores de la neuraminidasa.

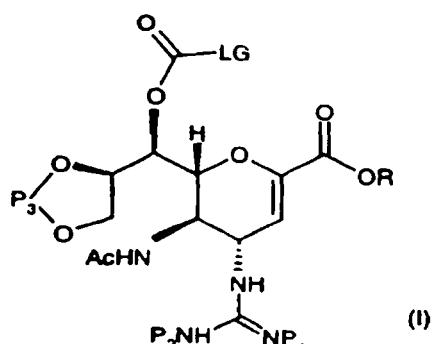
10 El documento WO00/55149 da a conocer compuestos diméricos y su uso como inhibidores de la neuraminidasa. En el documento WO98/21243 se han dado a conocer compuestos poliméricos y su uso como inhibidores de la neuraminidasa. En el documento WO00/55149, se mostró que cuando dos compuestos que se combinan con la neuraminidasa se unen de manera apropiada a través de una región de la molécula que no participa en la combinación con el sitio activo, los dímeros resultantes muestran una mayor actividad antivírica. En Eur. J. Med. Chem 34 (1999) 563-574 se da a conocer la síntesis y la acción inhibitoria de la sialidasa del virus de la gripe en una serie análoga del 4-guanidino-Neu5Ac2en (zanamivir) modificado en la cadena lateral del glicerol.

15 En el documento WO00/55149, se describe el compuesto 7 como un precursor útil para determinados inhibidores diméricos de la neuraminidasa.



Compuesto (7)

35 Hemos encontrado que en un primer aspecto la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



donde

55 R representa un grupo protector de ácido carboxílico;

P₁ y P₂ pueden ser idénticos o distintos y se seleccionan de entre los grupos protectores de aminas;

P₃ representa un grupo protector de 1,2 dioles; y

60 LG representa un grupo saliente, por ejemplo, para-nitrofenol o un derivado del mismo, un haluro, el imidazol o la N-hidroxisuccinimida.

65 R es preferiblemente un alquilo C₁₋₆, difenilmetano o un grupo protector apropiado seleccionado por un experto en la técnica de entre los grupos protectores de ácidos carboxílicos habituales tales como los que se recogen en "Protective groups in organic synthesis", (Grupos protectores en síntesis orgánica) TW Greene y PGM Wuts 1999 (3^a edición), Wiley.

ES 2 307 776 T3

Cuando según la presente invención se utiliza un grupo alquilo, éste puede ser lineal, ramificado o cíclico, por ejemplo el metilo, el etilo, el propilo, el isopropilo, el butilo, el t-butilo, el pentilo, el hexilo o el ciclohexilo, preferiblemente el metilo o el t-butilo.

5 Los grupos protectores de aminas habituales son del tipo de los que se recogen en “Protective groups in organic synthesis”, (Grupos protectores en síntesis orgánica) TW Greene y PGM Wuts 1999 (3^a edición), Wiley, preferiblemente un grupo t-butoxicarbonilo (Boc).

10 Los grupos protectores de los dioles 1,2 son CO (un carbonato cílico) o CHMe (un acetal de metilo) o un grupo protector apropiado seleccionado por un experto en la técnica de entre los grupos protectores de 1,2 diol habituales del tipo de los que se incluyen en “Protective groups in organic synthesis”, (Grupos protectores en síntesis orgánica) TW Greene y PGM Wuts 1999 (3^a edición), Wiley. P₃ representa preferiblemente CO o CHMe.

15 Otros grupos salientes serán conocidos para un experto en la técnica para la preparación de carbamatos.

De manera aún más preferible R es metilo o difenilmetano, P₁ y P₂ son Boc, P₃ es CO y LG es para-nitrofenol.

20 Los compuestos de la presente invención ofrecen una ventaja significativa en la rápida preparación de grandes cantidades de conjugados inhibidores de la neuraminidasa, específicamente los que se dan a conocer en el documento WO 00/55149. Los compuestos de la presente invención proporcionan un intermedio habitual de entre los cuales una gran cantidad de conjugados inhibidores de neuraminidasa pueden ser preparados utilizando diferentes grupos ligando muchos de los cuales están disponibles comercialmente. El uso de un intermedio habitual proporciona flexibilidad y capacidad para producir rápidamente grandes cantidades de compuesto.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en la preparación de bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1000, compuestos, preferiblemente de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos pueden prepararse mediante el método de separación y mezcla o mediante síntesis paralela múltiple utilizando o bien química en fase en solución o química en fase sólida, mediante un proceso conocido en la técnica.

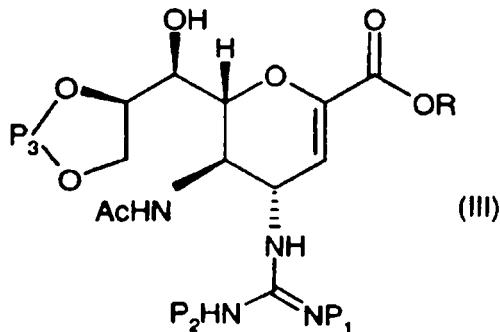
30 Un segundo aspecto de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula (I) en la preparación de conjugados inhibidores de la neuraminidasa, específicamente los que se dan a conocer en el documento WO 00/55149.

35 Un tercer aspecto de la presente invención es el proceso para la preparación de conjugados inhibidores de la neuraminidasa, específicamente los que se dan a conocer en el documento WO00/55149 que comprende el uso de compuestos de fórmula (I).

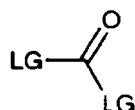
Otro aspecto de la presente invención son los conjugados inhibidores de la neuraminidasa, específicamente los que se dan a conocer en el documento WO00/55149, preparados utilizando compuestos de fórmula (I).

40 Los documentos WO00/55149 y WO98/21243 se incorporan a modo de referencia como si cada publicación individual fuera indicada específicamente e individualmente para ser incorporada en la presente invención a modo de referencia si bien completamente identificadas. De manera específica se incorpora a la presente invención la fórmula genérica de los conjugados inhibidores de la neuraminidasa.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (III);



donde P₁, P₂, P₃ y R son tal y como se describen para los compuestos de fórmula (I), con compuestos de fórmula (II);



5

(III)

- 10 donde cada LG es independientemente tal y como se describe para los compuestos de fórmula (I), en un disolvente y en una base.

La base utilizada es preferiblemente una amina terciaria, por ejemplo la dimetilaminopiridina (DMAP), la 4-pirrolidinopiridina o la 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno, más preferiblemente la DMAP.

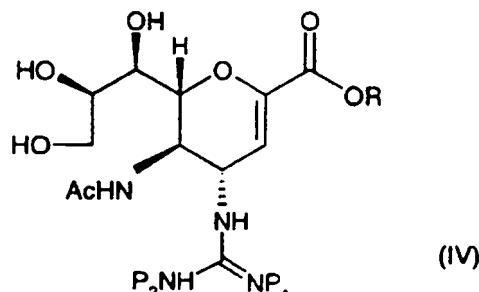
- 15 Preferiblemente se utilizan al menos dos equivalentes de base para el compuesto de fórmula (III).

Preferiblemente el disolvente es la piridina o un disolvente del tipo de la piridina.

- 20 Preferiblemente la reacción debería llevarse a cabo en medio anhidro, por ejemplo mediante destilación azeotrópica de las sustancias iniciadoras, o realizando un secado en un horno antes de llevar a cabo la reacción.

Por ejemplo los compuestos de fórmula (II) pueden ser simétricos o asimétricos por ejemplo el p-nitrofenilcloroformato.

- 25 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (IV);



30

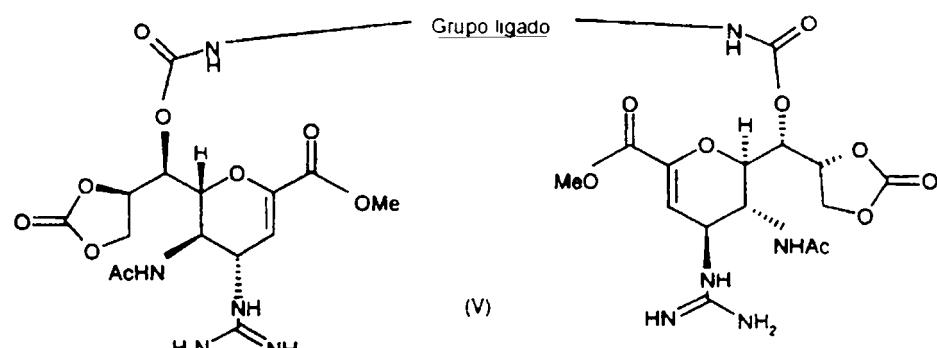
35

40

donde P₁, P₂ y R son tal y como se describe para los compuestos de fórmula (I), con carbonildiimidazoles (CDI) o fosgeno u otros equivalentes del fosgeno.

- 45 Compuestos de fórmula (IV) donde R es difenilmetano se conocen en la bibliografía, J Med Chem 1998, 41, 787-797.

- 50 Los conjugados inhibidores de la neuraminidasa de fórmula (V);



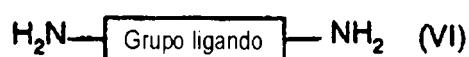
55

60

65

pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (I) con compuestos de fórmula (I) con compuestos de fórmula (VI);

5



- 10 en un disolvente, por ejemplo piridina, y en presencia de una base, por ejemplo la DMAP, llevando a cabo posteriormente, si fuera necesario, una desprotección.

Los métodos de desprotección de los grupos amino y de los grupos éster serán bien conocidos para el experto en la técnica.

15

Cuando según la presente invención se utiliza un haluro, éste representa un grupo fluoruro, un grupo cloruro, un grupo bromuro o un grupo yoduro.

- 20 Los compuestos de fórmula (V) pueden probarse para la actividad de la neuraminidasa mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante análisis de placa, Hayden *et al.* (Antimicrobial Agents Chemother., 1980, 17, 865).

La invención se describirá a continuación en detalle mediante la referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

- 25 Los ejemplos 1 y 2 dan a conocer la preparación de compuestos de fórmula (I). El ejemplo 3 describe la preparación de un conjugado inhibidor de la neuraminidasa de fórmula (V).

En la presente invención se utilizan las siguientes abreviaturas

30 DPM - difenilmetano

SPE - extracción en fase sólida

DMAP - 4-dimetilaminopiridina

35 BOC - t-butoxicarbonilo

EtOAc - etilacetato

40 DCM - diclorometano

THF - tetrahidrofurano

CDI - 1,1'-carbonildiimidazol

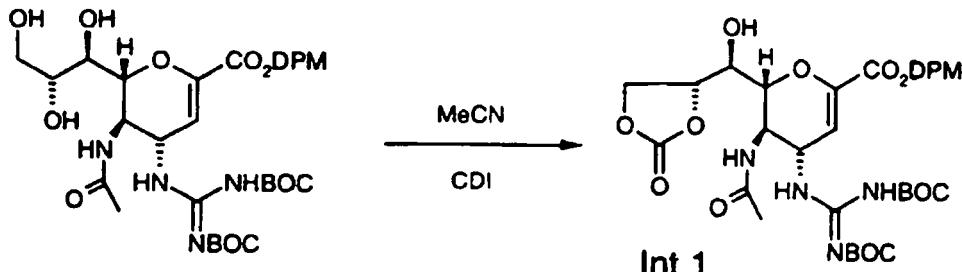
45 LC/MS cromatografía líquida/espectrometría de masas.

Ejemplo 1

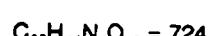
50

Intermedio 1 Benzhidril (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-({{[terc-butoxicarbonil]amino}[(terc-butoxicarbonil)imino]metilamino}-2-{{(S)-hidroxi[(4R)-2-oxo-1,2-dioxolan-4-il]metil}-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato

55



60



ES 2 307 776 T3

Se disolvió benzhidril (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-((E)-[(terc-butoxicarbonil)amino][(terc-butoxicarbonil)imino]metil]amino)-2-[(1R,2R)-1,2,3-trihidroxipropil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato (véase J. Med. Chem. 1998, 41, 787-797) (12,38 g; 17,7 mmoles) en acetonitrilo seco (130 mL) en presencia de nitrógeno a temperatura ambiente. La disolución se agitó y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,87 g; 17,7 mmoles). Tras 16 horas la LC/MS indicó 5 la presencia de triol naciente de manera que se añadió más 1,1'-carbonildiimidazol (un total de 0,493 g; 3 mmoles). Al cabo de unas pocas horas la LC/MS no indicaba la presencia de triol. El disolvente se evaporó y el residuo se pasó por una columna flash sobre sílice, y eludió con una concentración de 1:1 etil acetato/éter de petróleo 40-60°C. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron, luego se trajeron en diclorometano, se secaron 10 con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio 1 como un sólido blanco apagado (11,05 g; 86%).

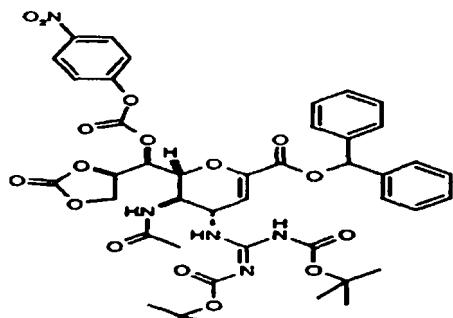
LC/MS (Método azul) $MH^+ = 725$, $T_{ret} = 4,09$ minutos.

15 Ejemplo 1

Benzhidrilo (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-((E)-[(terc-butoxicarbonilo)amino][(terc-butoxicarbonilo)imino]metilo]amino)-2-((S){[4-nitrofenoxi]carbonil}oxi)[(4R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil}-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato

20

25



30

35

Una solución de benzhidril (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-((E)-[(terc-butoxicarbonil)amino][(terc-butoxicarbonil)imino] metil]amino)-2-((S)-hidroxi[(4R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirano-6-carboxilato (Intermedio 1) (143 mg, 0,197 mmol) en piridina seca (3 mL) que contenía 4-dimetilaminopiridina (120 mg, 0,987 mmol) 40 se trató con 4-nitrofenilclorofórmato (199 mg, 0,982 mmol) a 22°C. La mezcla se agitó a 22°C durante 17 h, luego se extrajo la piridina en el vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía SPE (cartucho de 5 g) eludiendo con ciclohexano - etilacetato (4:1:2:1) para conseguir el Ejemplo 1 como una resina amarilla pálida (99 mg, 56%).

45

NMR_δ (CDCl_3) 11,30 (1H brd, NH), 8,62 (1H brd, NH), 8,23 (2H, AA'BB', HC's aromáticos), 7,52 (2H, AA'BB', HC's aromáticos), 7,43-7,30 (10Hm, HC's aromáticos), 6,95 (1Hs, HC), 6,76 (1H brd, NH), 6,05 (1Hd, HC), 5,56 (1Hdd, HC), 5,22 (1Hdt, HC), 5,00 (1Hdt, HC), 4,72 (1Hdd, HC), 4,59 (1Hdd, HC), 4,48 (1Hq, HC), 4,25 (1Hdd, HC), 1,92 (3Hs, H₃C), 1,48 (9Hs, terc-butilo), y 1,43 (9Hs, terc-butilo).

50

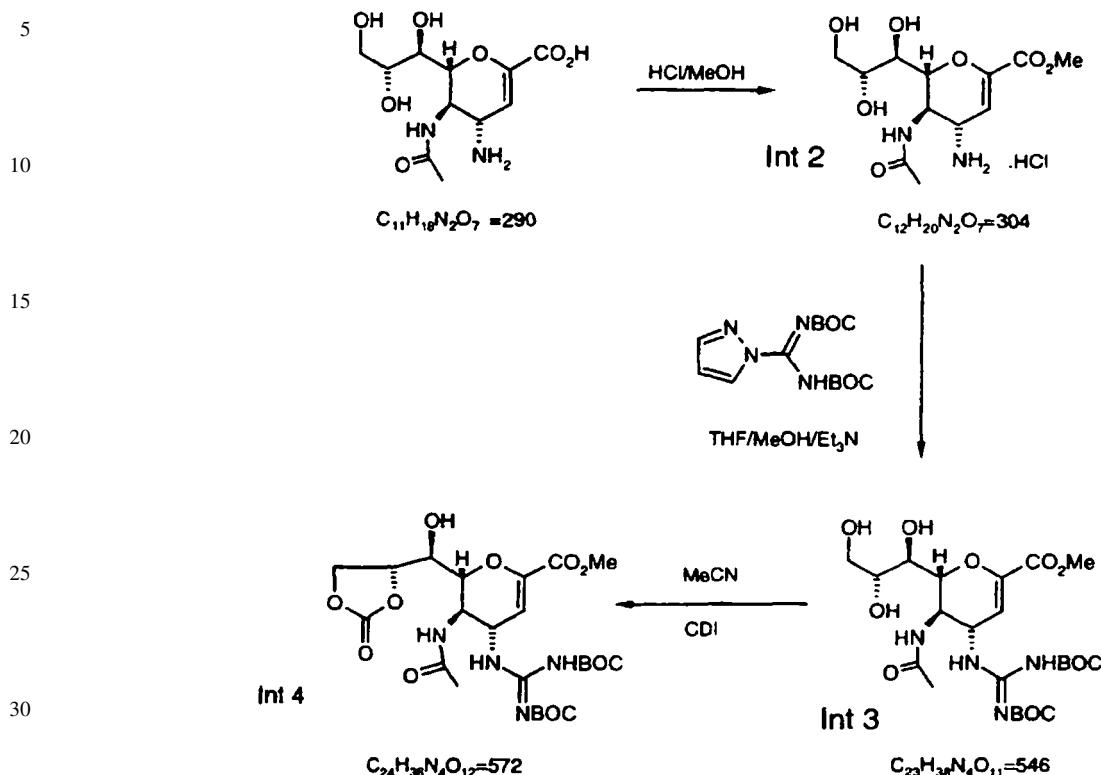
LC/MS $R_t = 4,19$ mm. ($MH^+ = 890$, $MH = 888$).

55

60

65

Ejemplo 2



Intermedio 2

Hidrocloruro de metilo (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-amino-2-[(1R,2R)-1,2,3-trihidroxipropil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato

40 Se añadió cloruro de acetileno (75 mL; 1,05 moles) gota a gota y con agitación sobre metanol (7500 mL) a 0-
 5°C en presencia de nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos más y luego se mantuvo
 45 a 10°C como ácido (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-amino-2-[(1R,2R)-1,2,3-trihidroxipropil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-
 carboxílico trihidrato (véase J. Med. Chem. 1998, 41, 787-797) y se añadió (250 mg; 726 mmoles) en porciones. La
 mezcla se agitó a aproximadamente 60°C durante 5 horas y luego se enfrió a aproximadamente 20°C y se mantuvo en
 agitación continua a esta temperatura durante toda la noche. Se extrajo el disolvente y el residuo se evaporó dos veces
 50 de nuevo con metanol (2x500 mL) para obtener una mezcla de espuma y resina. Ésta se redissolvió en metanol (-1000
 mL), se evaporó y el residuo se trituró posteriormente con DCM y se reevaporó. Se repitió el proceso de trituración
 con DCM. El residuo se secó durante la noche en un horno de vacío a aproximadamente 30°C, se trituró y se secó de
 nuevo durante la noche para obtener el Intermedio 2 como un polvo blanco (264,2 g).

LC/MS (Método Naranja) $MH^+ = 305$, $T_{ret} = 0.54$ minutes.

Intermedio 3

55 Metil (2*R*,3*R*,4*S*)-3-(acetilamino)-4-(([(terc-butoxicarbonil)amino][(terc-butoxicarbonil)imino]metil]amino-2-[(1*P*,2*P*)-1,2,3-trihidroxipropl 3,4-dihydro-2*H*-piran-6-carboxilato-

Se añadió el hidrocloruro de amino éster del Intermedio 2 (211,6 g; 0,62 moles) en porciones sobre metanol (2100 mL) agitando en presencia de nitrógeno en un reactor de 10 litros para obtener una solución marrón claro. Se añadió THF (2100 mL). Se añadió trietilamina (86,5 mL; 0,62 moles) gota a gota con agitación y posteriormente se añadió gota a gota una disolución de N,N'-bis-t-butiloxicarbonil-1-guanilpirazol (201,3 g; 0,649 mmoles) en THF (2100 mL), de manera bastante rápida, manteniendo la temperatura de reacción a aproximadamente 22°C. Se agitó la mezcla en presencia de nitrógeno a aproximadamente 22°C durante 45 horas, se filtró posteriormente para eliminar una pequeña cantidad de sólido y el filtrado se evaporó a sequedad. Tras dejarlo reposar durante la noche el residuo resinoso de color amarillo se trituró con acetato de etilo (2500 mL) por rotación en evaporador rotatorio para proporcionar un sólido blanco fino que se filtró. El filtrado se evaporó y se secó en alto vacío para obtener una espuma (~ 333 g). Se disolvió la espuma en 3% metanol/DCM (~ 700 mL) y se purificó en una columna Biotage de 2,5 kg precondicionada

ES 2 307 776 T3

interiormente y eluyó con 3% metanol/DCM. Las fracciones más puras se hicieron reaccionar y se evaporaron, posteriormente se secaron a aproximadamente 30°C para obtener el Intermedio 3 como un sólido blanco (192,8 g; 49,4% rendimiento corregido para la presencia de pirazoles) La RMN mostró la presencia de ~ 54 moles de pirazol en % (~ el 13% en peso).

5

LC/MS (Método Naranja) $MH^+ = 547$, $T_{ret} = 5,07$ minutos.

Intermedio 4

10 *Metil (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-({[terc-butoxicarbonil]amino}[terc-butoxicarbonil]imino]metil]amino-2-{(S)-hidroxi[(4R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil}-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato*

15 Se disolvió el Intermedio 3 (423,2 g; aprox. 0,77 moles) (contaminado con ~ 13% de pirazol) en acetonitrilo seco (4750 mL) y se mezcló en presencia de nitrógeno en un reactor de 10 litros. Se añadió CDI (135,6 g; 0,84 moles) en porciones utilizando un circulador para controlar el ligero desprendimiento de calor y para mantener la temperatura de reacción a aproximadamente 22°C. La mezcla se agitó a esta temperatura en presencia de nitrógeno durante la noche. Al cabo de 22 horas el disolvente se extrajo y la resina amarilla residual se disolvió en acetato de etilo (3500 mL) y se devolvió al reactor. La disolución se lavó dos veces con ácido hidroclórico diluido (2x1250 mL; 1M) en el reactor, posteriormente una vez con agua (1000 mL), posteriormente una vez con salmuera (800 mL). La disolución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y se secó en alto vacío para obtener una espuma blanca (378 g). La espuma se disolvió en DCM (~ 1000 mL) y la disolución se introdujo en dos lechos para una columna Biottage de 2,5 mg precondicionada interiormente y eluyó con una mezcla de hexano/acetato de etilo 1:1 para obtener, tras la evaporación y el secado, el Intermedio 4 como un sólido blanco (total 292,1 g; ~76% con respecto a una cantidad corregida de material iniciador).

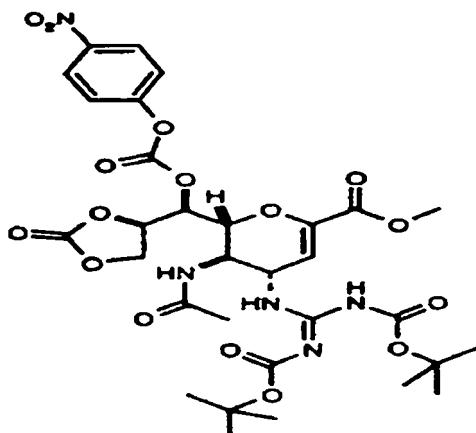
20

LC/MS (Método Naranja) $MW = 573$, $T_{ret} = 5,85$ minutos.

Ejemplo 2

30 *Metil (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-({(E)-[(terc-butoxicarbonil)amino][terc-butoxocarbonil]imino]metil]amino-2-{(S)-{[(4-nitrophenoxy)carbonyl]oxi}[(4R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil}-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato*

35



40

45

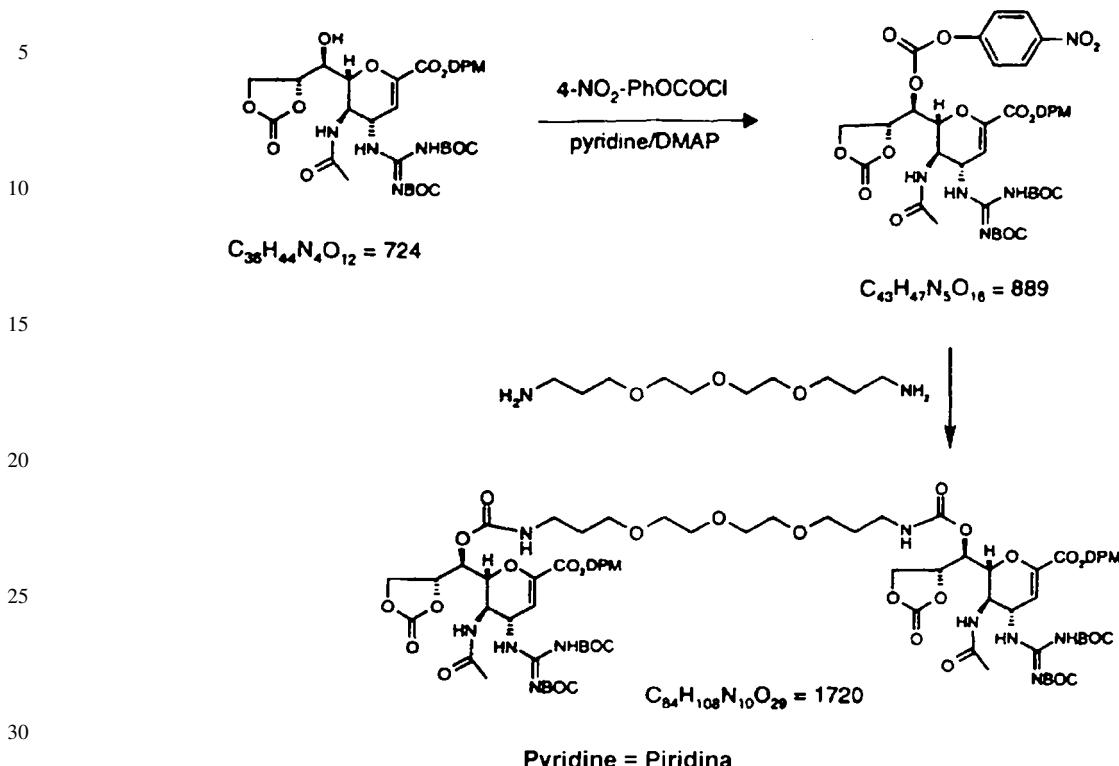
50

55 Se trató una disolución de metil (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-({[(terc-butoxicarbonil)amino][terc-butoxicarbonil]imino]metil]amino-2-{(S)-hidroxi[(4R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil}-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato (113 mg, 0,197 mmol) en piridina seca (3 mL) que contenía 4-dimethylaminopiridina (120 mg, 0,982 mmol) con 4-nitrofenilcloruro (199 mg, 0,987 mmol) a 22°C. La mezcla se agitó a 22°C durante 17 h, luego se extrajo la piridina en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía SPE (cartucho de 5 g) eludiendo con ciclohexano-etil acetato (4:1-2:1) para obtener el Ejemplo 2 como una resina amarillo pálido (96 mg, 66%).

60 NMR _{δ} ($CDCl_3$) 11,3 (1Hs, NH), 8,58 (1H brd, NH), 8,26 (2H, AA'BB', HC's aromáticos), 7,56 (2H, AA'BB', HC's aromáticos), 6,82 (1H brd, NH), 5,93 (1Hd, =CH), 5,54 (1Hdd, CH), 5,20 (1Hdt, CH), 5,10 (1Hdt, CH), 4,78 (2Hm, 2x CH), 4,44 (1H brq, CH), 4,28 (1Hdd, CH), 3,82 (3Hs CH_3), 1,91 (3Hs, CH_3), y 1,48 (18Hs, 2x terc butilo). LCMS Rt = 3.87 min.

65 ($MH^+ = 738$, $MH^- = 736$).

Ejemplo 3



35 El benzhidril (2R,3R,4S)-3-(acetilamino)-4-({[(terc-butoxicarbonil)amino][(terc-butoxicarbonil)imino]metil}amino)-2-{(S)-hidroxil[(4R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil}-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato (0,4 g; 0,55 mmoles) se separó mediante destilación azeotrópica 4 veces a partir de tolueno seco y el sólido seco se disolvió en piridina secada en un tamiz molecular (1,6 mL). La disolución se trató con 4-dimetilaminopiridina (0,17 g; 1,4 mmoles). A ésta se le añadió 4-nitrofenilcloroformato (0,12 g; 0,6 mmoles) en presencia de nitrógeno. Se produjo un leve desprendimiento de calor, aumentando la temperatura de 24°C a 27°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y al cabo de esas 3 horas la LC/MS indicó ausencia de material iniciador y la presencia de nitrofenilcarbonato (ejemplo 1) $MH^+ = 890$. A esta mezcla se le añadió 4,7,10-trioxa-1,13,tri decanodiamina (60,7 mg; 0,276 mmoles) en piridina seca (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de dichas 3 horas la LC/MS indicó la ausencia del compuesto nitro 2 y la presencia del producto 3 a $(M + 2 H^+)/2 = 861$. Los compuestos volátiles se extrajeron en vacío a 40°C y el aceite naranja resultante se introdujo a un cartucho SPE de 10 g de Si y eluyó con DCM (5x), éter (5x) y EtOAc (5x). El producto eluyó en las fracciones de EtOAc como un sólido blanco (0,2 g; 22%).

El producto puede desprotegerse utilizando técnicas habituales.

Nota: El 4-nitrofenilcloroformato debería ser blanco sin trazas de color amarillo

LC/MS Detalles - Método Azul

Espectrómetro de masas Micromass Platform II operando en modo de electrospray de iones positivos, rango de masas 100-1000 umda.

Column: 3.3 cm x 4.6 mm ID, 3 Pm ABZ ± PLUS

Velocidad de flujo: 3 mL/min

Volumen de inyección: 5 μ l

Disolvente A: acetonitrilo 95% + ácido fórmico 0,05%

Disolvente B: ácido fórmico 0.1% + acetato de amonio 10 mMolar

Gradiente: 0% A/0.7 min, 0-100% A/3.5 min, 100% A/1.1 min, 100-0% A/0.2 min

ES 2 307 776 T3

LC/MS Detalles - Método Naranja

Instrumento: Micromass Platform II

5 Modo de Ionización: Electrospray + ve

Rango: 100-1000 uma

10 Columna: 50 mm x 2,1 mm Phenomenex Luna C18, 5 um.

10 Caudal: 1,0 mL/min

Vol Iny: 5 ul

15 Detector de haz de diodos: 220-300 nm

Fase Móvil: A-agua + 0,05% v/v de TFA

20 B - Acetonitrilo + 0,05% v/v de TFA.

Gradiente	Tiempo	% A	% B
	0	100	0
	8	5	95
	8.1	100	0

30 Se entiende que la presente invención cubre todas las combinaciones de los subgrupos específicos y preferidos descritos anteriormente.

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones que siguen, aunque el contexto lo requiera de otra manera, se entenderá que la palabra “comprender”, y variaciones como “comprende” y “que comprende” se refieren a la inclusión de una parte íntegra especificada o a una etapa o un grupo de partes íntegras pero no a la exclusión de cualquier otra parte íntegra o de cualquier otro paso o de cualquier otro grupo de partes íntegras o de cualquier otro grupo de pasos.

35 La solicitud de la que forman parte esta descripción y reivindicaciones puede utilizarse como base de prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden referirse a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente memoria descriptiva. Pueden adoptar la forma de reivindicaciones de composición, de proceso o de uso y pueden incluir a modo de ejemplo y sin limitación las siguientes reivindicaciones.

Referencias citadas en la descripción

45 La lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para el interés del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se haya tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden eludirse posibles errores u omisiones y la OPE declina cualquier responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 0055149 A [0002] [0002] [0003] [0011] [0013] [0014] [0015] [0016]
- WO 9821243 A [0002] [0016].

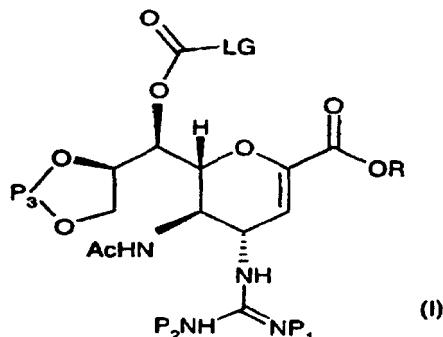
Publicaciones que no corresponden a patentes citada en la descripción

- *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, vol. 34, 563-574 [0002]
- TW GREENE; PGM WUTS. Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley, 1999 [0005] [0007] [0008]
- *J Med Chem.*, 1998, vol. 41, 787-797 [0024]
- HAYDEN *et al.* Antimicrobial. Agents *Chemother.*, 1980, vol. 17, 865 [0028]
- *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 787-797 [0033] [0039].

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

5



20

donde

R representa un grupo protector de ácido carboxílico;

25

P₁ y P₂ pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan de entre grupos protectores de aminas;

30

P₃ representa un grupo protector de 1,2 dioles; y

35

LG representa un grupo saliente.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R es un alquilo C₁₋₆ o difenilmetano.

40

3. Compuesto según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, donde P₁ y/o P₂ es/son un grupo carbonilo t-butoxi (Boc).

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde P₃ es CO ó CHMe.

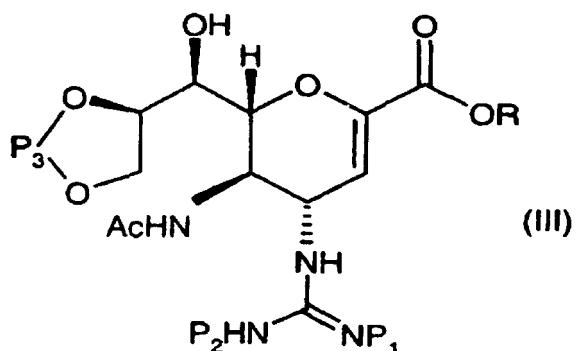
45

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde LG es el paranitrofenol o un derivado del mismo, un haluro, el imidazol o la N-hidroxisuccinimida.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R es el metilo o el difenilmetano, P₁ y P₂ son Boc, P₃ es CO y LG es el para-nitrofenol.

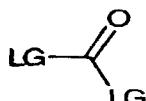
50

7. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III);



65

donde P₁, P₂, P₃ y R son tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula (II);



5

donde cada LG es tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en un disolvente y una base.

10

8. Proceso según la reivindicación 7, en el que la reacción se lleva a cabo en medio anhidro.

15

9. Proceso según la reivindicación 7 o según la reivindicación 8, en el que el disolvente es la piridina o un disolvente del tipo de la piridina.

20

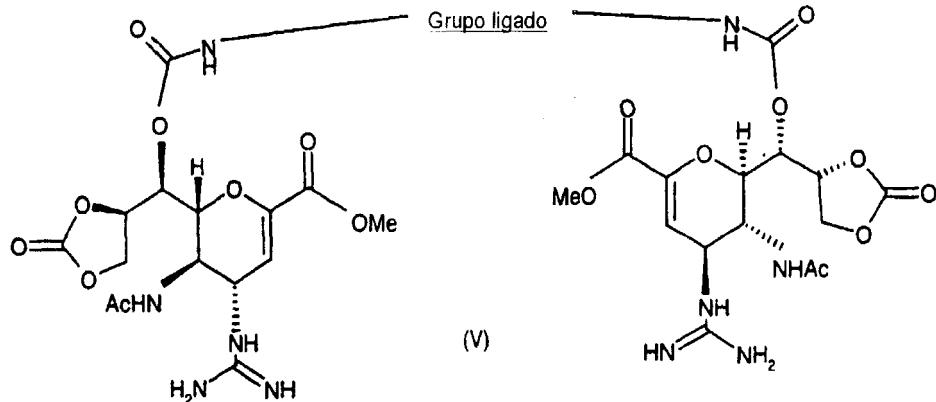
10. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la base es una amina terciaria.

11. Proceso según la reivindicación 10, en el que la amina terciaria es la dimetilaminopiridina (DMAP), la 4-pirrolidinopiridina o el 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno.

25

12. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la preparación de un conjugado inhibidor de la neuraminidasa de fórmula (V);

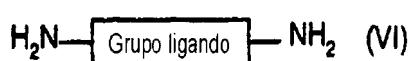
25



40

13. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V) según se define en la reivindicación 12, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I) tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula (VI);

45



50

en un disolvente y en presencia de base seguido, en caso necesario, de una desprotección.

55

60

65