

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 294 926**

21 Número de solicitud: 200601282

51 Int. Cl.:

C08B 37/16 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **11.05.2006**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2008**

Fecha de la concesión: **26.01.2009**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **16.02.2009**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **Universidad de Sevilla**
OTRI-Pabellón de Brasil
Paseo de las Delicias, s/n
41012 Sevilla, ES
Consejo Superior de Investigaciones Científicas y
CHIROSEP

72 Inventor/es: **Balbuena Oliva, Patricia;**
Ortiz Mellet, Carmen;
García Fernández, José Manuel y
Duval, Raphaël

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Nuevos derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria, procedimiento de preparación y utilización de los mismos.**

57 Resumen:

Nuevos derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria, procedimiento de preparación y utilización de los mismos.

La presente invención concierne nuevos derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria así como los correspondientes métodos de preparación. La presente invención concierne igualmente la utilización de estos nuevos derivados para la solubilización de sustancias bioactivas, la preparación de catalizadores y fases cromatográficas y la separación de compuestos quirales.

ES 2 294 926 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria, procedimiento de preparación y utilización de los mismos.

Objeto de la invención

La presente invención concierne nuevos derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria así como los correspondientes métodos de preparación. La presente invención concierne igualmente la utilización de estos nuevos derivados para la solubilización de sustancias bioactivas, la preparación de catalizadores y fases cromatográficas y la separación de compuestos quirales.

Más concretamente, la presente invención concierne la funcionalización regioselectiva de dos hidroxilos secundarios contiguos en una única subunidad de α -D-glucopiranosilo de las que componen la estructura ciclooligosacáridica de las ciclodextrinas, HO-2¹ y HO-3¹, mediante la formación de un diéter cíclico, utilizando para ello un derivado de α,α' -dihalo-*o*-xileno como reactivo de alquilación. La presente invención concierne, además de los correspondientes derivados 2¹,3¹-di-*O*-xililenos, los derivados resultantes de modificar selectivamente los restantes hidroxilos así como los que resultan de elaborar selectivamente los dos hidroxilos diferenciados mediante transformaciones químicas. Estos compuestos son utilizables para la solubilización de moléculas orgánicas en medio acuoso, incluyendo sustancias bioactivas. Además, la incorporación selectiva de diversos grupos funcionales permite la aplicación de los nuevos derivados preparados en campos como la catálisis y la cromatografía, particularmente para la separación enantioselectiva.

Estado de la técnica

La metodología descrita en la presente solicitud es especialmente eficaz para acceder a derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria, en particular para acceder a derivados en los que las posiciones O-2¹ y O-3¹ están selectivamente diferenciadas del resto, permitiendo incorporar una variedad de grupos funcionales y sustituyentes. No existe en la literatura ningún otro procedimiento que permita la preparación de este tipo de derivados. Además, los nuevos compuestos objeto de esta solicitud de patente están especialmente adaptados para la solubilización de sustancias bioactivas, la catálisis o la separación cromatográfica, en especial de enantiómeros.

Las ciclodextrinas, o ciclomaltooligosacáridos, son oligosacáridos cíclicos conocidos por la capacidad que poseen de incluir en su cavidad otras moléculas de talla adaptada a la de la cavidad. El carácter generalmente apolar de estas interacciones conduce a incluir preferencialmente estructuras de tipo hidrófobo, permitiendo en particular la solubilización en agua y en medios biológicos de compuestos poco o nada solubles en estos medios y, eventualmente, mejorar su estabilidad. Estas propiedades se utilizan en la actualidad para el transporte de medicamentos.

La capacidad de alojar otras moléculas en la cavidad ha encontrado también numerosas aplicaciones en la separación cromatográfica. Por una parte, diferentes moléculas se incluirán con mayor o menor afinidad en un derivado de ciclodextrina determinado en función de su tamaño y del de la cavidad. Por otra parte, el carácter intrínsecamente quiral de la cavidad de las ciclodextrinas hace que dos enantiómeros de un mismo compuesto químico muestren afinidades diferentes por la misma, lo que hace que las fases cromatográficas que incorporan derivados de ciclodextrinas estén especialmente bien adaptadas para la separación de enantiómeros.

Un tercer campo en el que las ciclodextrinas encuentran aplicación es el de la catálisis. De manera general, los carbohidratos se han utilizado para la preparación de ligandos susceptibles de incorporarse en compuestos organometálicos con actividad catalítica. Al tratarse de compuestos enantioméricamente puros, los catalizadores resultantes son de utilidad práctica en procesos de catálisis asimétrica. A esta facultad se une en el caso de las ciclodextrinas la presencia de una cavidad que puede actuar como un reactor molecular, a la manera del sitio activo de una enzima, favoreciendo la inclusión de determinados sustratos/productos frente a otros e incluso orientaciones determinadas de las moléculas que reaccionan. Se habla en este caso de catálisis supramolecular o enzimas artificiales.

Las ciclodextrinas nativas presentan, no obstante, limitaciones importantes para su aplicación directa en los tres campos comentados. La solubilidad en agua relativamente baja de las ciclodextrinas, y en particular de la más accesible de todas, la β -ciclodextrina (18 g/l, es decir 15 mmol/l, a 25°C) supone un impedimento para su utilización como agentes de solubilización de fármacos. Por otra parte, independientemente del tamaño de la cavidad, las ciclodextrinas no disponen de elementos que permitan discriminar entre diferentes moléculas huéspedes potenciales. Además, no presentan elementos de reconocimiento frente a receptores biológicos en el organismo, por lo que estas entidades no pueden utilizarse para el transporte activo de principios activos a dianas específicas. Las ciclodextrinas nativas no poseen tampoco sitios catalíticos ni grupos funcionales diferenciados que permitan su anclaje en fases cromatográficas estacionarias para su aplicación en cromatografía de gases o en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Para solventar estos problemas, las ciclodextrinas han sido modificadas químicamente, con la incorporación de grupos funcionales y sustituyentes que resulten en mayores solubilidades, mayor capacidad de discriminación entre posibles huéspedes, que permitan el anclaje de elementos de bio reconocimiento, la unión a centros catalíticos o el enlace a fases estacionarias. Algunos de los métodos descritos para la modificación de ciclodextrinas, tales como la metilación, la hidroxipropilación o la sulfobutilación, conducen a mezclas de isómeros de posición y de diastereoisó-

meros que, si bien pueden presentar mayores solubilidades en agua, presentan problemas de falta de homogeneidad y de reproducibilidad en sus propiedades, no siendo apropiados para muchas de las aplicaciones comentadas.

Los métodos de modificación selectiva de ciclodextrinas conocidos se refieren mayoritariamente a la funcionalización de uno, varios o todos los hidroxilos primarios de la ciclodextrina. El hecho de que estos hidroxilos sean estéricamente más accesibles y presenten una mayor nucleofilia que los hidroxilos secundarios facilita su diferenciación. Así, las patentes internacionales WO 95/19994, WO 95/21870, WO 97/33919, WO 2004087768 y WO2005054303 y la patente europea EP 0 403 366 describen derivados de ciclodextrinas en los que una o varias funciones alcohol primario son substituidas por grupos mosacarídicos, oligosacarídicos o glicodendríticos vía un átomo de oxígeno o de azufre o vía un grupo funcional tiourea. Estos derivados de ciclodextrinas ramificados en su cara primaria presentan mayores solubilidades en agua que las ciclodextrinas canónicas y son susceptibles de encapsular compuestos bioactivos como el Taxotero, un agente anticanceroso y antiparasitario como se describe por P. Potier en *Chem. Soc. Rev.*, 21, 1992, pp. 113-119. Se obtienen así complejos de inclusión que permiten aumentar la solubilidad en agua de estos principios activos.

Derivados de ciclodextrinas portando uno o varios substituyentes glicosilos en la cara primaria se describen también en el documento *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2*, 1995, pp. 1479-1487.

El documento WO 97/33919 describe los procedimientos de preparación de tioureido-ciclodextrinas por acomplamiento de 6^L-amino-6^L-desoxiciclodextrinas o de los correspondiente derivados peraminados con isotiocianatos de alquilo o bien de mono u oligosacáridos. También se describen tioureido-ciclodextrinas relacionadas en el documento por Benito *et al.* en *J. Am. Chem Soc.* 2004, 126, 10255-10263.

El documento WO 2004087768 describe la preparación de ciclodextrinas funcionalizadas en su cara primaria con grupos cisteaminilo que, a su vez, permiten la incorporación posterior de una amplia variedad de substituyentes de tipo alquílico o glucídico. También se describe este tipo de derivados en el documento por Gómez-García *et al.*, en *J. Am. Chem Soc.* 2005, 127, 7970-7971.

Tanto la incorporación de substituyentes alquílicos como glucídicos sobre las posiciones hidroxilo primario de las ciclodextrinas conduce a derivados con mayores solubilidades en agua que las ciclodextrinas de partida. La incorporación de mono u oligosacáridos con afinidad por receptores biológicos específicos permite además la vectorización de una sustancia activa incluida a una diana precisa.

La funcionalización selectiva de la cara primaria de las ciclodextrinas permite también la incorporación de grupos catalíticos, en particular de derivados de fósforo adecuados para la coordinación con metales de transición. Los documentos *Chem. Rev.* 2003, 103, pp. 4147-4173 y *Chem. Rev.* 2006, 106, 767-781 recogen revisiones recientes sobre este tema.

La diferenciación regioselectiva o estadística de hidroxilos primarios también permite la introducción de grupos funcionales adecuados para el posterior anclaje de las ciclodextrinas a fases estacionarias, en general mediante uniones de tipo éter o éster, y su aplicación en la separación de moléculas orgánicas, en especial de enantiómeros, usando técnicas como la cromatografía de gases o la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Dependiendo del tipo de moléculas que se vayan a separar, puede resultar ventajoso derivatizar total o parcialmente el resto de hidroxilos no implicados en el anclaje al soporte sólido por ejemplo por metilación o hidroxipropilación. El documento por Snopek y colaboradores titulado *Cyclodextrins in Analytical Separation Methods*, publicado en la serie *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol 3, pp. 515-571 (Pergamon, 1996) recoge una revisión exhaustiva de este tema.

Como se desprende de los documentos mencionados, existe una variedad de métodos que permiten acceder a derivados de ciclodextrinas en los que una, varias o todas las posiciones primarias han sido modificadas, lo que ha permitido desarrollar una amplia serie de aplicaciones. En cambio, no existen métodos que permitan diferenciar de manera cómoda algunos de los hidroxilos situados en la cara secundaria, a pesar de que, como se menciona explícitamente en el documento por Khan *et al.* en *Chem. Rev.* 1998, 98, pp 1977-1996, este tipo de derivados presenta un gran potencial en aplicaciones que impliquen la inclusión de una molécula huésped en la cavidad, ya que se trata de la cara más ancha de la estructura troncocónica.

La dificultad asociada a la funcionalización selectiva de la cara secundaria de las ciclodextrinas se debe a varios factores, entre los que están la mayor congestión estérica en comparación con la cara primaria, la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares que la hacen más rígida y menos flexible, y la posibilidad de que se forme un mayor número de isómeros de posición. No obstante, se han descrito algunos métodos para la preparación de derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados sobre uno o todos los hidroxilos OH-2 que hacen uso de la mayor acidez de estos hidroxilos en comparación con los OH-6 y OH-3. Una revisión de estos métodos puede encontrarse en el documento *Chem. Rev.* 1998, 98, pp 1977-1996.

El documento por Law *et al.* en *Carbohydr. Res.* 2003, 338, pp. 451-453 describe la monosulfonilación selectiva en posición O-2 de la β -ciclodextrina usando como reactivo 1-(p-tolilsulfonil)-(1H)-1,2,4-triazol e hidruro sódico como base en dimetilformamida, con un rendimiento del 42%. Este compuesto puede utilizarse como precursor para la preparación de otros derivados mediante reacciones de desplazamiento nucleofílico, si ben en este caso se produce la

inversión de la configuración en este centro, modificándose la estructura de cicloglucooligosacárido, como ocurre con el correspondiente 2,3-manoepóxido.

Como se describe en el documento *Chem. Rev.* 1998, 98, pp 1977-1996, también se han descrito varios derivados monoalquilados en posición O-2 de ciclodextrinas, por ejemplo mono-2-metil, etil, o alil ciclodextrinas, utilizando disoluciones alcalinas acuosas de los correspondientes sulfatos de dialquilo, pero con rendimientos muy bajos.

El documento por Tarver *et al.* en *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 1819-1827 describe la preparación de derivados per- y mono-(O-2) alquilados con sustituyentes de tipo bencílico. En este caso, los hidroxilos primarios se bloquearon previamente mediante formación de derivados per(O-6) sililados, lo que supone introducir etapas adicionales en la secuencia de reacción. Los compuestos finales selectivamente funcionalizados en la cara secundaria mostraron una potente actividad reversa frente al bromuro de rocuronio, un bloqueante muscular.

El documento por Masurier *et al.* en *Eur. J. Med. Chem.* 2005, 40, 615-623 describe la preparación de nuevos derivados mono(O-2) alquilados de la β -ciclodextrina, con sustituyentes de tipo bencílico, por reacción directa del agente bencilante, un haluro bencílico, con la β -ciclodextrina en dimetilformamida y con hidruro sódico como base, con rendimientos del 16-18%. Los compuestos descritos en este documento incorporan grupos catalíticos y presentan actividad como agentes de descontaminación de organofosforados.

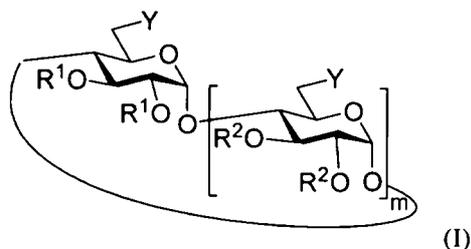
Los antecedentes de derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en varias posiciones secundarias son aún más escasos, sin que se hayan descritos métodos eficientes para ello. En los documentos por Terinashi en *Chem. Commun.* 2000, pp. 1255-1256 y J. *Incl. Phenom Macrocykl. Chem.* 44, pp. 313-316 se describe la síntesis de derivados disulfonilados en O-2^I, O-2^{II} y O-2^I, O-2^{IV} de ciclodextrinas utilizando agentes disulfonilantes rígidos, con rendimientos del orden del 30%. En el documento por Engeldinger *et al.*, en *Chem. Rev.* 2003, 103, 4148-4173, se recogen varios ejemplos de derivados de ciclodextrinas simultáneamente difuncionalizados en la cara secundaria con sustituyentes de tipo sulfonilo y acetal. En este tipo de compuestos, conocidos como "capped cyclodextrins" el sustituyente queda situado sobre la entrada a la cavidad, actuando como un elemento de discriminación, además de permitir transformaciones posteriores. No se han descrito, sin embargo, métodos que permitan la dialquilación regioselectiva de ciclodextrinas en su cara secundaria. Tampoco se conocen derivados de ciclodextrinas en los que los dos hidroxilos secundarios de una misma subunidad de D-glucosa estén simultáneamente diferenciados

Uno de los objetivos de la presente invención es la preparación de derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria, en particular derivados simultáneamente dialquilados con un sustituyente de tipo diéter bencílico, derivados resultantes de la modificación diferencial de los restantes hidroxilos primarios y secundarios, derivados resultantes de la hidrogenólisis selectiva del sustituyente de tipo bencílico introducido en una etapa precedente de la síntesis, y derivados resultantes de incorporar nuevos sustituyentes en las posiciones secundarias liberadas, en particular sustituyentes con actividad catalítica o que permitan el anclaje del sistema a fases estacionarias.

Otro objetivo de la presente invención es el desarrollo de un método eficaz para la funcionalización selectiva de la cara secundaria de las ciclodextrinas comerciales, α -, β - y γ -ciclodextrina, que pueda aplicarse tanto a derivados en los que se ha bloqueado previamente la cara primaria como a la funcionalización directa de las mismas en una sola etapa, con rendimientos superiores al 20%, y preferentemente al 30%, y que proporcione productos bien definidos con un grado de pureza superior al 90%, de preferencia superior al 99%.

Explicación de la invención

Constituyen el objeto de la presente invención derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en las posiciones O-2^I y O-3^I simultáneamente, que responden a la fórmula general (I)



en la cual:

- m representa un número entero igual a 5, 6 o 7

ES 2 294 926 B1

- R^1 representa hidrógeno o sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, de tipo alquilo, acilo, o bien ésteres de fósforo tales como fosfito, fosfonito o fosfinito, cíclicos o lineales, tales como:

- (i) un grupo *o*-xilileno cíclico;
- (ii) un grupo alquilo acíclico tal como los grupos bencilo, alilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales; o
- (iii) un grupo acilo tal como los grupos benzoilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales
- (iv) un grupo fosfinito de tipo $-PAR_2$, donde Ar es un sustituyente aromático; o
- (v) un grupo fosfonito cíclico, de tipo $-PR-$, donde R es un sustituyente alifático o aromático como metilo, fenilo o 2-naftilo, pudiendo a su vez estos grupos portar sustituyentes adicionales; o
- (vi) un grupo fosfito, lineal o cíclico, de tipo $-P(OR)_2$, donde R es un sustituyente alifático o aromático como metilo, fenilo o 2-naftilo, pudiendo a su vez estos grupos portar sustituyentes adicionales

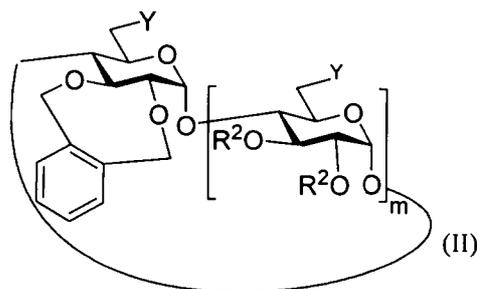
- R^2 representa hidrógeno o sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, pero en cualquier caso diferentes de los R^1 , de tipo alquilo o acilo, tales como:

- (i) un grupo alquilo acíclico tal como los grupos bencilo, alilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales; o
- (ii) un grupo acilo tal como los grupos benzoilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales,

- Y representa sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, tales como:

- (i) un sustituyente oxigenado de tipo OR^3 , R^3 pudiendo ser idéntico a los R^2 , en cuyo caso responde a los tipos de sustituyentes hidrógeno, alquilo o acilo relacionados más arriba, o diferente, en cuyo caso puede además tratarse de un sustituyente de tipo siléter tal como el grupo *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, trimetilsililo o trietilsililo;
- (ii) un grupo halógeno tal como Cl, Br o I;
- (iii) un sustituyente nitrogenado tal como N_3 o NHR^4 , donde R^4 puede ser hidrógeno o bien un grupo alquilo o acilo tal como los mencionados para R^2 ;
- (iv) un grupo ureido o tioureido de fórmula general $NH(C=X)NHR^5$, donde X puede ser O ó S y R^5 puede ser un sustituyente alquílico de 1 a 12 átomos de carbono, lineal o ramificado o bien un elemento de bioconocimiento tal como un derivado de aminoácido, un péptido, un monosacárido o un oligosacárido; o
- (v) un sustituyente de tipo tioéter SR^6 , donde R^6 es un sustituyente de tipo alquílico de 1 a 12 átomos de carbono, lineal o ramificado, que a su vez puede portar otros grupos funcionales, en particular del tipo de los descritos en los puntos (iii) y (iv) precedentes.

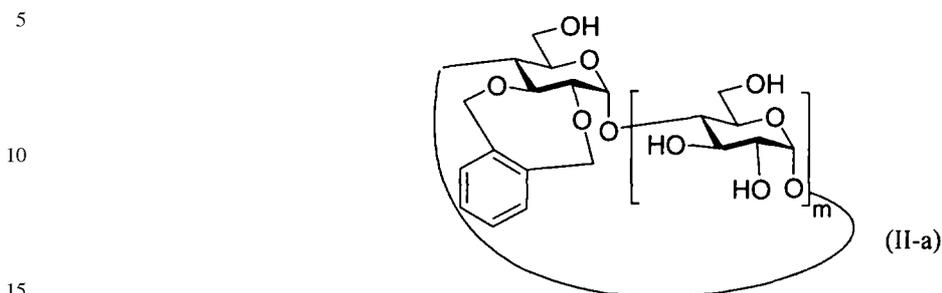
Preferentemente, los R^1 representan un sustituyente *o*-xilileno cíclico y los derivados de ciclodextrinas responden entonces a la fórmula general (II)



en la que m, R^2 e Y tienen el significado expresado más arriba.

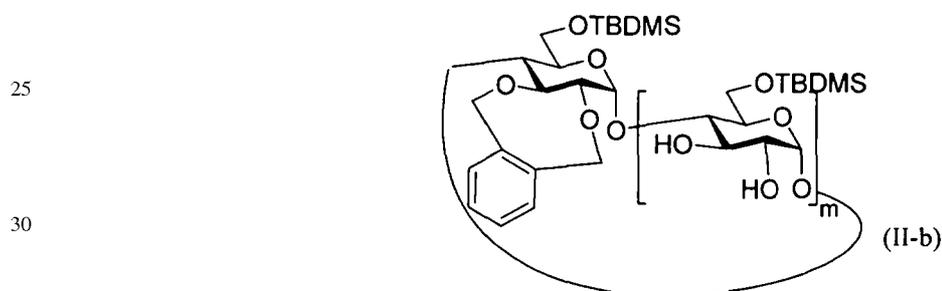
Más preferentemente:

a) R² e Y representan hidrógeno respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (II-a):



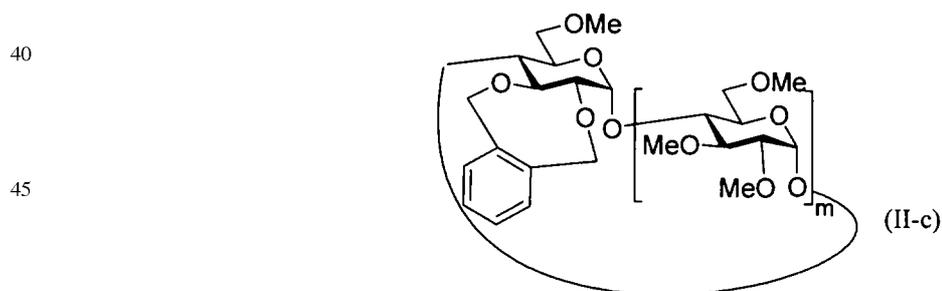
en la que m tiene el significado expresado más arriba, y todavía más preferentemente m es igual a 5, 6 ó 7.

20 b) R² representa hidrógeno e Y representa un grupo *tert*-butildimetilsililoxi (TBDMS), respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (II-b):



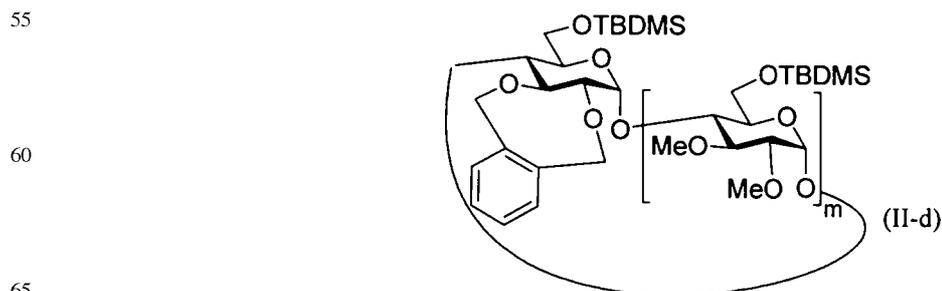
35 en la que m tiene el significado expresado más arriba, y todavía más preferentemente m = 6.

c) R² e Y representan metilo (Me), respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (II-c):



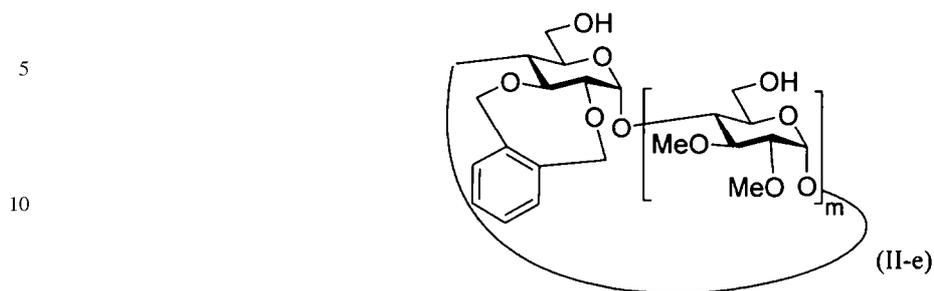
50 en la que m tiene el significado expresado más arriba, y todavía más preferentemente m es igual a 5 ó 6.

d) R² representa Me e Y representa TBDMS, respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (II-d):



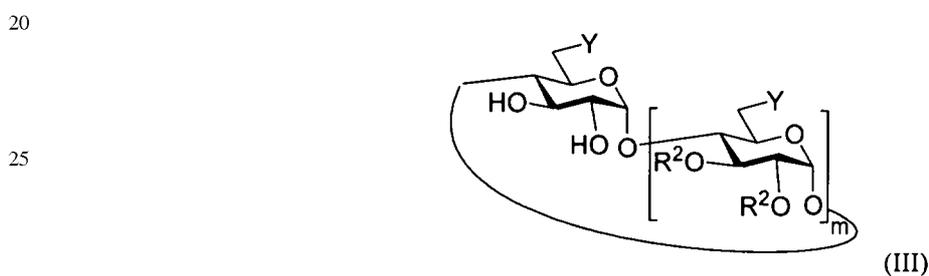
en la que m tiene el significado expresado más arriba, y todavía más preferentemente m = 6.

e) R² representa Me e Y representa hidrógeno, respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (IIe).



15 en la que m tiene el significado expresado más arriba, y todavía más preferentemente m = 6.

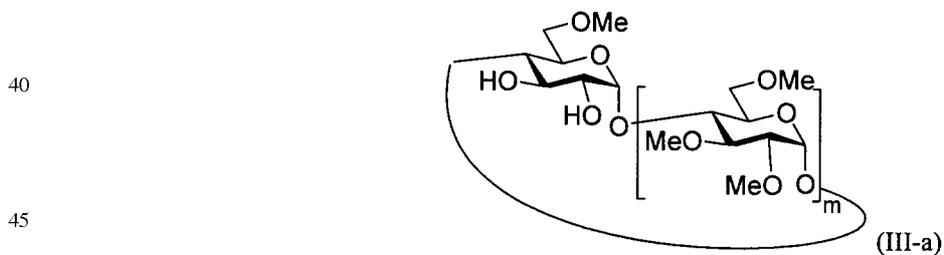
En otro modo preferente de realización de la invención, R¹ representa hidrógeno, respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (III)



en la que m, R² e Y tienen el significado expresado más arriba, siendo R² distinto de hidrógeno.

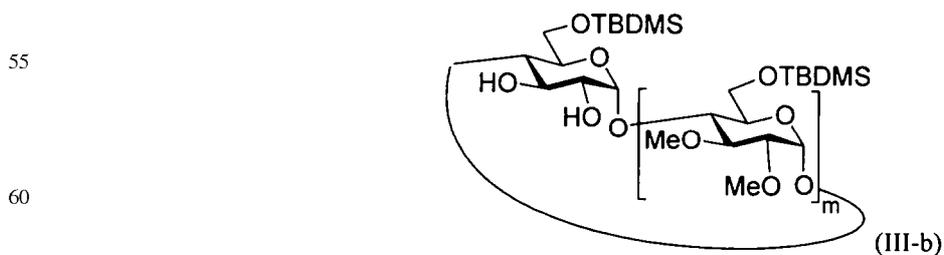
En este modo de realización de la invención y más preferentemente:

35 a) R² e Y representan Me, respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (III-a)



en la que m tiene el significado expresado más arriba, y todavía más preferentemente m es igual a 5 ó 6.

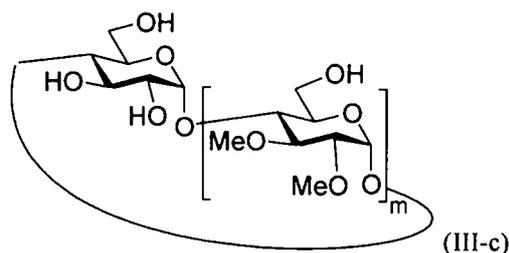
50 b) R² representa metilo e Y representa TBDMSO, respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (III-b)



en la que m tiene el significado expresado más arriba, y todavía más preferentemente m=6.

65

c) R² representa metilo e Y representa hidrógeno, respondiendo entonces los derivados a la fórmula general (III-c)



en la que m tiene el significado expresado más arriba, y todavía más preferentemente m = 6.

En otro modo preferente de realización de la invención, R¹ representa acetilo, R² e Y representan Me y más preferentemente m es igual a 5 ó 6.

En otros modos preferentes de realización de la invención:

a) Y representa un sustituyente que porta un grupo bioreconocible, preferentemente un mono u oligosacárido, teniendo m, R¹ y R² el significado expresado más arriba.

b) R¹ representa un sustituyente con actividad catalítica o susceptible de coordinarse a un metal para originar un centro catalítico, preferentemente un ester de fósforo de tipo fosfonito, fosfinito o fosfito, teniendo R², Y y m el significado expresado más arriba.

c) R¹ representa un sustituyente que permite el anclaje a un soporte sólido para originar una fase cromatográfica estacionaria, preferentemente sustituyentes de tipo alquílico a acílico funcionalizados, teniendo R², Y y m el significado expresado más arriba.

Constituye igualmente un objeto de la presente invención un procedimiento de preparación de derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria, caracterizado porque incluye las siguientes etapas:

a) desprotonación de una ciclodextrina comercial, ó de un derivado sintético de la ciclodextrina con una base, en presencia en un disolvente polar aprótico, a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 minutos y 24 horas, preferentemente con agitación y en atmósfera inerte.

b) reacción de la ciclodextrina o derivado desprotonado obtenido en la etapa anterior mediante adición de un α, α' -dihaloxileno a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 minutos y 8 horas, preferentemente con agitación y en atmósfera inerte.

c) purificación de la ciclodextrina funcionalizada en su cara secundaria obtenida en la etapa anterior.

Opcionalmente, la ciclodextrina de partida es un derivado selectivamente funcionalizado en su cara primaria, preferentemente mediante formación de grupos silil éteres, más preferentemente terc-butildimetilsilil éteres.

La base utilizada es preferentemente el hidruro sódico (NaH), el etilato sódico (NaEtO) o el diisopropilamido de litio (LDA), y se añade en una proporción molar ciclodextrina/base comprendida entre 1:0,5 y 1:3.

En la etapa de desprotonación:

- el disolvente polar aprótico es la N,N-dimetilformamida ó el dimetilsulfóxido
- la temperatura está preferentemente comprendida entre 0°C y 30°C.
- el tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 8 y 20 horas
- la atmósfera inerte es preferentemente de argón ó de nitrógeno.

La etapa de funcionalización se lleva a cabo preferentemente con α, α' -dibromo-*o*-xileno, el cual se añade como sólido ó bien disuelto en un disolvente polar aprótico, preferentemente la N,N-dimetilformamida ó el dimetilsulfóxido, en una proporción molar ciclodextrina/ α, α' -dibromo-*o*-xileno comprendida entre 1:0,5 y 1:3. Esta etapa de funcionalización de lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15 y 30°C y en una atmósfera inerte preferentemente de argón o de nitrógeno.

ES 2 294 926 B1

La etapa de purificación se lleva cabo mediante cristalización o mediante procedimiento cromatográfico.

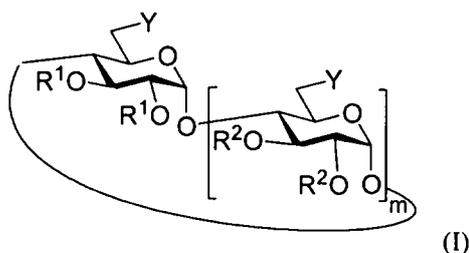
Constituye asimismo objeto de la presente invención la utilización de derivados de ciclodextrinas funcionalizados en su cara secundaria para las siguientes aplicaciones:

- 5
- la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente en forma de solución acuosa, que contenga el derivado de ciclodextrina en proporción comprendida entre 50 mg y 500 mg por dosis unitaria y un vehículo aceptable farmacológicamente.
- 10
- la preparación de un complejo de inclusión que contenga dichos derivados de ciclodextrina y una molécula farmacológicamente activa y en el cual la relación molar derivado de ciclodextrina/molécula farmacológicamente activa está comprendida entre 10:1 y 1:2, pudiendo emplearse posteriormente dicho complejo de inclusión en una composición farmacéutica, preferentemente en forma de solución acuosa, en proporción comprendida entre 100 mg y 750 mg por dosis unitaria junto con un vehículo aceptable farmacológicamente.
- 15
- la preparación de catalizadores, preferentemente de reacciones de hidroformilación, hidrogenación, hidrocianación o alquilación.
 - la preparación de fases cromatográficas para aplicaciones analíticas.
- 20

Descripción detallada de la invención

La presente invención concierne compuestos que responden a la fórmula general siguiente:

25



35

en la cual:

40

- m representa un número entero igual a 5, 6 o 7

- R¹ representa hidrógeno o sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, de tipo alquilo, acylo, o bien ésteres de fósforo tales como fosfito, fosfonito o fosfinito, cíclicos o lineales, tales como:

45

- un grupo *o*-xilileno cíclico;
 - un grupo alquilo acíclico tal como los grupos bencilo, alilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales;
- 50
- un grupo acilo tal como los grupos benzoilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales
- 55
- un grupo fosfinito de tipo -PAr₂, donde Ar es un sustituyente aromático; o
 - un grupo fosfonito cíclico, de tipo -PR-, donde R es un sustituyente alifático o aromático como metilo, fenilo o 2-naftilo, pudiendo a su vez estos grupos portar sustituyentes adicionales; o
- 60
- un grupo fosfito, lineal o cíclico, de tipo -P(OR)₂, donde R es un sustituyente alifático o aromático como metilo, fenilo o 2-naftilo, pudiendo a su vez estos grupos portar sustituyentes adicionales

65

- R² representa hidrógeno o sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, pero en cualquier caso diferentes de los R¹, de tipo alquilo o acylo, tales como:

- un grupo alquilo acíclico tal como los grupos bencilo, alilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales; o

ES 2 294 926 B1

- (ii) un grupo acilo tal como los grupos benzoilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales,

5 .- Y representa sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, tales como:

- (i) un sustituyente oxigenado de tipo OR^3 , R^3 pudiendo ser idéntico a los R^2 , en cuyo caso responde a los tipos de sustituyentes hidrógeno, alquilo o acilo relacionados más arriba, o diferente, en cuyo caso puede además tratarse de un sustituyente de tipo silil éter tal como el grupo *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, trimetilsililo o trietilsililo;

- (ii) un grupo halógeno tal como Cl, Br o I;

- (iii) un sustituyente nitrogenado tal como N_3 o NHR^4 , donde R^4 puede ser hidrógeno o bien un grupo alquilo o acilo tal como los mencionados para R^2 ;

- (iv) un grupo ureido o tioureido de fórmula general $NH(C=X)NHR^5$, donde X puede ser O ó S y R^5 puede ser un sustituyente alquílico de 1 a 12 átomos de carbono, lineal o ramificado o bien un sustituyente de bioreconocimiento tal como un derivado de aminoácido, un péptido, un monosacárido o un oligosacárido; o

- (v) un sustituyente de tipo tioéter SR^6 , donde R^6 es un sustituyente de tipo alquílico de 1 a 12 átomos de carbono, lineal o ramificado, que a su vez puede portar otros grupos funcionales, en particular del tipo de los descritos en los puntos (iii) y (iv) precedentes.

La expresión "elemento de bioreconocimiento" designa una estructura molecular complementaria de un receptor biológico, susceptible de ser reconocida por éste y de conducir a una respuesta específica: inducción de la regulación de la biosíntesis de un enzima, inhibición de la actividad enzimática por fijación sobre el sitio activo, inducción de una respuesta inmunitaria, inhibición de procesos de infección bacteriana o vírica, inhibición de un proceso inflamatorio al bloquear el sitio activo de una selectina, etc.

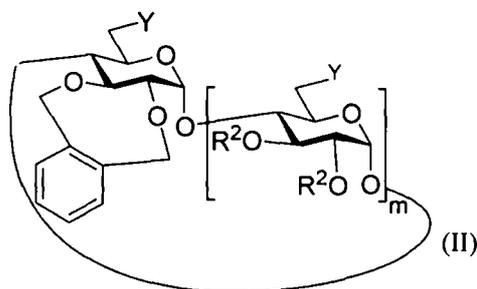
En estos derivados de ciclodextrinas se constata que la funcionalización selectiva en las posiciones O-2¹ y O-3¹ es interesante para modificar las propiedades de complejación de las ciclodextrinas canónicas, actuando los sustituyentes en estas posiciones como elementos de discriminación, así como para incorporar grupos catalíticos o para anclar el sistema a un soporte susceptible de actuar como fase estacionaria en aplicaciones cromatográficas. Es destacable, además, que el método de preparación es aplicable a las tres ciclodextrinas comerciales así como a sus derivados en los que la cara primaria ha sido bloqueada mediante formación de silil éteres, y que transcurre con rendimientos muy superiores a los descritos hasta ahora para este tipo de reacciones, proporcionando compuestos de elevada pureza.

Como reactivo de alquilación simultánea de las posiciones O-2¹ y O-3¹ se utiliza un α,α' -dihaloxileno, de preferencia el α,α' -dibromo-*o*-xileno. El documento por García-Moreno *et al.* en *Org. Lett.* 2006, 8, pp. 297-299 describe la utilización de este reactivo para la protección de dos hidroxilos vecinos en disposición relativa *trans*-diecuatorial en un derivado de monosacárido, con formación de un derivado di-*O*-xilileno cíclico. La presente invención pone de manifiesto la posibilidad de utilizar este reactivo para la protección selectiva de un único sistema *trans*-diólico vecinal en ciclodextrinas de manera eficaz. La reacción tiene lugar en un disolvente polar aprótico, como la N,N-dimetilformamida o el dimetilsulfóxido, en presencia de una base que puede ser hidruro sódico, un alcoholato de un metal alcalino como el etilato sódico o un amiduro como el diisopropilamiduro de litio. Cuando se utilizan las ciclodextrinas comerciales como productos de partida, los compuestos selectivamente funcionalizados en la cara secundaria resultantes responden a la fórmula (I) en la que m representa un número entero igual a 5, 6 o 7, los R^1 representan un grupo *o*-xilileno cíclico $-CH_2(C_6H_4)CH_2-$, R^2 representan hidrógeno e Y representa OH.

La presente invención también contempla la posibilidad de utilizar como compuestos de partida derivados de ciclodextrinas en los que las posiciones primarias OH-6 han sido previamente diferenciadas mediante formación de grupos silil éteres, de preferencia *terc*-butildimetilsilil éteres, que pueden prepararse en una etapa a partir de las ciclodextrinas comerciales. Pueden seguirse para ello los procedimientos descritos en el artículo de revisión de L. Jicsinszky y colaboradores en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Editores J. Szejtli y T. Osa), Pergamon, Oxford, 1996, pp. 57-198. En el caso de utilizar estos derivados como compuestos de partida, los compuestos selectivamente funcionalizados en la cara secundaria resultantes responden a la fórmula (I) en la que m representa un número entero igual a 5, 6 o 7, los R^1 representan un grupo *o*-xilileno cíclico $-CH_2(C_6H_4)CH_2-$, R^2 representan hidrógeno e Y representa OR^3 , donde R^3 es un grupo silil éter, de preferencia el grupo *terc*-butildimetilsililo.

Un aspecto interesante de la presente invención es que los derivados selectivamente funcionalizados en dos posiciones alcohol secundario vecinales con un grupo *o*-xilileno, obtenidos ya sea a partir de las ciclodextrinas naturales, ya sea a partir de derivados selectivamente sililados en las posiciones alcohol primario, pueden transformarse cómodamente en nuevos derivados que mantienen estas dos posiciones selectivamente diferenciadas mediante la modificación de los restantes hidroxilos. Según un procedimiento especialmente ventajoso, la familia de compuestos de la presente

invención obtenidos mediante reacción de *o*-xililación de ciclodextrinas o sus derivados selectivamente sililados en su cara primaria y posterior modificación de los restantes hidroxilos responde a la fórmula siguiente:



En la que m, R² e Y tienen el significado expresado más arriba.

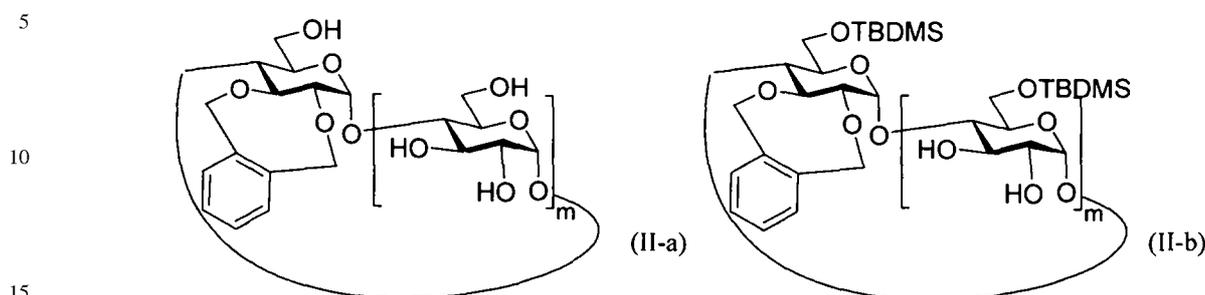
Por ejemplo, los hidroxilos no implicados en la formación del diéter cíclico pueden alquilarse o esterificarse siguiendo los procedimientos descritos para la alquilación ó la acilación de las ciclodextrinas comerciales. Pueden seguirse para este propósito los procedimientos descritos en el artículo de revisión de L. Jicsinszky y colaboradores ya mencionado con anterioridad. Se obtienen en este caso compuestos que responden a la fórmula general (II) en la que m representa un número entero igual a 5, 6 o 7, R² representa un sustituyente alquílico o acílico de 1 a 16 átomos de carbono e Y representa un grupo silil éter o bien un sustituyente alquílico o acílico de 1 a 16 átomos de carbono.

En el caso de los compuestos que portan grupos silil éteres en la cara primaria de la ciclodextrinas, estos grupos pueden hidrolizarse cómodamente en medio ácido acuoso, por ejemplo utilizando ácido trifluoroacético acuoso, regenerando de esta manera los grupos alcohol primario, esto es, Y = OH en la fórmula (II). Cuando esta reacción se lleva a cabo con posterioridad a la alquilación o a la acilación de los hidroxilos de la cara secundaria en los derivados selectivamente funcionalizados con un grupo xilileno, se obtienen compuestos que responden a la fórmula (II) en la que m representa un número entero igual a 5, 6 o 7, R² representa un sustituyente alquílico o acílico de 1 a 16 átomos de carbono e Y representa OH.

Un aspecto especialmente interesante de la presente invención es la posibilidad de diferenciar selectivamente los hidroxilos primarios del resto una vez que se han diferenciado selectivamente los dos hidroxilos secundarios vecinales por introducción del grupo *o*-xilileno cíclico. Puede efectuarse, por ejemplo, una per(C-6)-halogenación selectiva para obtener compuestos que responden a la fórmula general (I) en la que m representa un número entero igual a 5, 6 o 7, R² representa hidrógeno o un sustituyente alquílico o acílico de 1 a 16 átomos de carbono e Y representa un átomo de halógeno como Cl, Br, o I, de preferencia Br o I. Puede emplearse para esta reacción cualquiera de los procedimientos descritos en los documentos por Defaye y colaboradores en *Supramol. Chem.*, 2000, 12, pp. 221-224, *Polish J. Chem.* 1999, 73, pp. 967-971, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, pp. 7365-7368, *Carbohydr. Res.* 1992, 228, pp. 307-314, o *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1991, 30, pp. 78-80.

Los derivados per(C-6)-halogenados mencionados en el párrafo anterior son compuestos de partida muy versátiles, apropiados para la obtención de otros derivados obtenidos por desplazamiento nucleofílico de los grupos halógeno. Así, la reacción con anión azida en un disolvente polar aprótico como la N,N-dimetilformamida o el dimetilsulfóxido conduce a per(C-6) azidociclodextrinas que, mediante reducción, proporcionan las correspondientes per(C-6)amino-ciclodextrinas. Puede seguirse para ello el procedimiento descrito en el documento *Carbohydr. Res.* 1992, 228, pp. 307-314 mencionado más arriba. Si se utiliza como nucleófilo un tiol, por ejemplo un alcanotiol de 1 a 16 átomos de carbono, un tioazúcar, un tiooligosacárido, o un α,ω -aminotiol, por ejemplo la cisteamina, en presencia de trietilamina o carbonato de cesio como base, se obtienen los correspondientes derivados de tipo tioéter o tioéter funcionalizado con grupos amino. Puede seguirse para ello el procedimiento descrito en los documentos *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2, 1995, pp. 1479-1487 y WO 2004087768. Los derivados obtenidos que responden a la fórmula general (II) en la que Y es un sustituyente que porta un grupo amino, pueden transformarse posteriormente mediante reacción con un isocianato o isotiocianato para dar un derivado de urea o tiourea. Puede seguirse para ello los procedimientos descritos en los documentos WO 97/33919, WO 2004087768 y *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7970-7971. Un aspecto interesante de la presente invención es que tanto la formación de tioéteres como la de ureas o tioureas permite la incorporación de marcadores de bioreconocimiento, esto es, de compuestos que son reconocidos específicamente por receptores celulares y que, por tanto, permiten la vectorización de una molécula huésped incluida en la cavidad de la ciclodextrina, en particular de mono y oligosacáridos bioreconocibles, de manera análoga a los compuestos descritos en los documentos citados.

Una serie de compuestos especialmente ventajosos según la presente invención responde a la fórmula II en la cual R^2 representa hidrógeno e Y representan hidrógeno (II-a) o el grupo OSi^tBuMe_2 (OTBDMS; II-b)



en la que m es un número entero igual a 5, 6 o 7.

20 Los compuestos mencionados que responden a la fórmula (II-a) se obtienen directamente en una sola etapa a partir de las ciclodextrinas comerciales por reacción con α,α' -dibromo-*o*-xileno en presencia de una base en un disolvente polar aprótico, obteniéndose con una pureza superior al 95% y con rendimientos del orden del 30%. Los compuestos mencionados que responden a la fórmula (II-b) se obtienen de manera similar y con pureza y rendimiento análogos a partir de las ciclodextrinas selectivamente sililadas en las posiciones alcohol primario con el grupo *tert*-butildimetilsililo. Estos derivados pueden prepararse a partir de las ciclodextrinas comerciales por reacción con cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol en un disolvente polar aprótico, de preferencia la N,N-dimetilformamida. Puede seguirse para ello los procedimientos descritos por Takeo y colaboradores en los documentos *J. Carbohydr. Chem.* 1988, 7, pp. 293-308 y *Carbohydr. Res.* 1989, 187, p.p 203-221, por Fügedi en el documento *Carbohydr. Res.* 1989, 192, pp 366-369, o cualquiera de los procedimientos recogidos en el artículo de revisión de L. Jicsinszky y colaboradores en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Editores J. Szejtli y T. Osa), Pergamon, Oxford, 1996, pp. 57-198.

25

30

Los compuestos de fórmula (II-a) y (II-b) pueden interconvertirse entre sí, es decir, los de fórmula (II-a) pueden ser precursores de los de fórmula (II-b) y viceversa. Así, los compuestos de fórmula (II-a) se transforman en compuestos de fórmula (II-b) por reacción con cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol en un disolvente polar aprótico, de preferencia la N,N-dimetilformamida, siguiendo un procedimiento análogo al descrito en los documentos citados en el párrafo anterior. Por sumarte, el tratamiento de un compuesto de fórmula (II-b) con ácido trifluoroacético acuoso o con un fluoruro de tetraalquilamonio, de preferencia fluoruro de tetrabutilamonio, proporciona el correspondiente compuesto de fórmula (II-a).

35

40

Los compuestos de fórmula (II-a) y (II-b) representan los primeros ejemplos descritos en la bibliografía de derivados de ciclodextrinas en los que los dos hidroxilos secundarios de una misma subunidad de D-glucopiranososa de la ciclodextrina están selectivamente diferenciados del resto. Desde el punto de vista estructural, tanto estos compuestos como los que se mencionan en los párrafos siguientes y que portan el grupo *o*-xilileno pueden considerarse como "capped cyclodextrins", tal como se definió más arriba. Cabe esperar, por tanto, que el sustituyente *o*-xilileno actúe como un elemento de discriminación en procesos de inclusión de moléculas huésped en la cavidad, aumentando la selectividad de complejación. Además, estos derivados pueden servir como compuestos de partida para la preparación de una amplia variedad de derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en la cara secundaria.

45

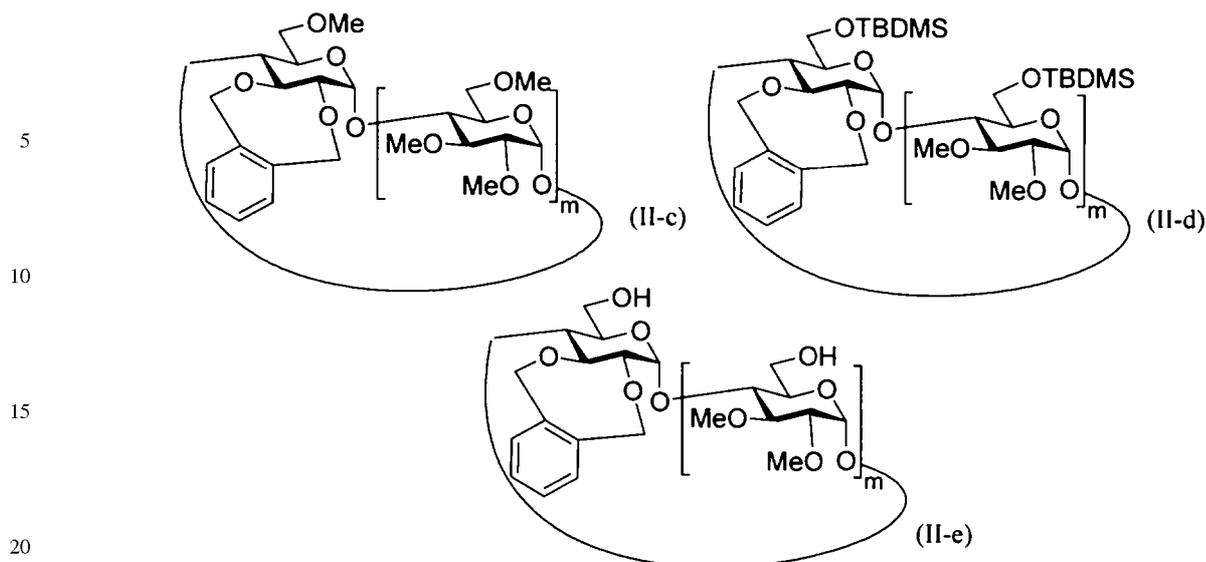
Una serie de compuestos especialmente ventajosos según la presente invención responde a la fórmulas (II-a) y (II-b) en las que R^2 representa metilo (Me) e Y representa Me (II-c), el grupo OSi^tBuMe_2 (II-d), o hidrógeno (II-e).

50

55

60

65



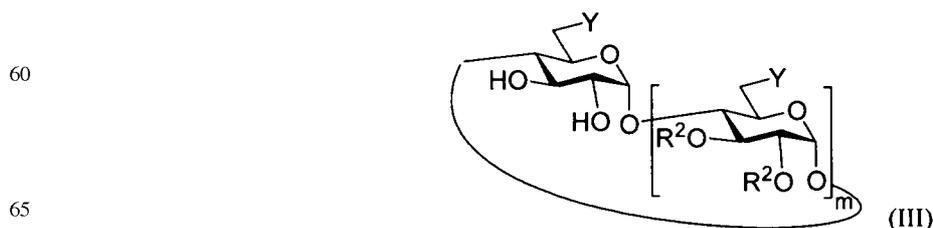
en la que m es un número entero igual a 5, 6 o 7.

25 Los compuestos que responden a las fórmulas (II-c) y (II-d) pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (II-a) y (II-b), respectivamente, por metilación exhaustiva de los grupos hidroxilos libres utilizando cualquiera de los agentes de metilación habituales de grupos hidroxilos, de preferencia el yoduro de metilo en presencia de hidruro sódico en un disolvente polar aprótico, de preferencia la *N,N*-dimetilformamida. Puede seguirse para ello el procedimiento recogido en el artículo de revisión de L. Jicsinszky y colaboradores en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Editores J. Szejtli y T. Osa), Pergamon, Oxford, 1996, pp. 57-198.

30 Los compuestos que responden a la fórmula (II-c) pueden considerarse como "capped cyclodextrins" derivadas de las per(2,3,6-tri-*O*-metil)ciclodextrinas. Es conocido que la metilación total o parcial de las ciclodextrinas proporciona derivados con mejores propiedades de solubilidad en agua y también en otros disolventes, en particular disolventes orgánicos, lo que amplía el rango de aplicaciones en farmacología, cosmética, alimentación, catálisis o separaciones analíticas. Pueden consultarse a este respecto los artículos de revisión de Loftsson y colaboradores, de Banerjee y colaboradores y de Davis y colaboradores en *Expert Opin. Drug Deliv.* 2005, 2, pp. 333-351, *Biotechnol. Adv.* 2002, 20, pp. 341-359 y *Nature Rev. Drug Discov.* 2004, 3, pp. 1023-1035, respectivamente. En concreto, el compuesto de fórmula (II-c) con $m = 6$ es un análogo del producto comercial derivado de la β -ciclodextrina TRIMEB, per(2,3,6-tri-*O*-metil)ciclomaltoheptaosa, selectivamente funcionalizado en dos posiciones específicas de la cara secundaria, lo que permite introducir diversidad molecular e incorporar elementos de discriminación, catálisis o de anclaje, por ejemplo, como se discutirá más adelante.

45 Los compuestos que responden a la fórmula (II-e) pueden obtenerse por desililación de los compuestos de fórmula (II-d). Pueden seguirse para ello los procedimientos comentados más arriba para la transformación de los compuestos de fórmula (II-b) en los compuestos de fórmula (II-a). En estos compuestos, la presencia de los grupos hidroxilos libres en la cara primaria de la ciclodextrina puede aportar interacciones adicionales con posibles huéspedes en la cavidad. Además, estos derivados pueden utilizarse como compuestos de partida para la preparación de una amplia variedad de nuevos derivados por sustitución, alquilación o acilación de la funciones alcohol primario mediante procedimientos estándares. Pueden seguirse para ello los procedimientos recogidos en el artículo de revisión de L. Jicsinszky y colaboradores en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Editores J. Szejtli y T. Osa), Pergamon, Oxford, 1996, pp. 57-198.

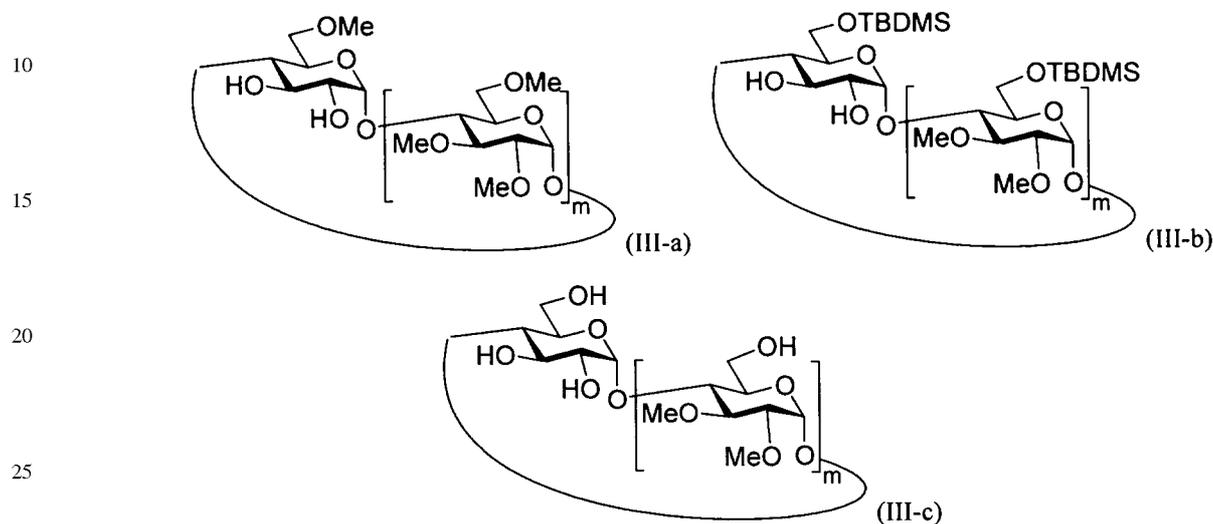
55 Un aspecto especialmente interesante de la presente invención es que el grupo *o*-xilileno, introducido en la primera etapa de diferenciación selectiva de dos hidroxilos vecinales secundarios puede eliminarse en una etapa posterior, tras modificación de los restantes hidroxilos, regenerando el sistema diólico. Una serie de compuestos especialmente ventajosos de la presente invención responden a la fórmula general (I) en la que R^1 representa hidrógeno (III)



en la que m , R^2 e Y tienen el significado expresado más arriba, siendo R^2 distinto de hidrógeno.

Los compuestos que responden a la fórmula general (III) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (II) por hidrogenación catalítica, de preferencia utilizando un catalizador de paladio. Puede seguirse para ello el procedimiento descrito en el documento por García-Moreno *et al.* en *Org. Lett.* 2006, 8, pp. 297-299.

Una serie de compuestos especialmente ventajosos según la presente invención responde a la fórmula (III) en las que R² representa Me e Y representa Me (III-a), el grupo OSi^tBuMe₂ (III-b), o hidrógeno (III-c).



en la que m es un número entero igual a 5, 6 o 7.

Los compuestos que responden a las fórmulas (III-a) y (III-b) pueden prepararse por hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmula (II-c) y (II-d), respectivamente, siguiendo el procedimiento comentado más arriba. Los compuestos de fórmula general (II-c) pueden obtenerse análogamente por hidrogenación de los compuestos de fórmula (II-e) o bien mediante desililación de las posiciones primarias en los compuestos de fórmula (III-b) por cualquiera de los procedimientos comentados más arriba para la desililación de los compuestos de fórmula (II-d).

Los compuestos que responden a las fórmulas (III-a), (III-b) y (III-c) constituyen nuevos ejemplos de derivados parcialmente metilados de ciclodextrinas perfectamente homogéneos y en los que dos hidroxilos secundarios vecinales están diferenciados del resto. Como en el caso de otros derivados parcialmente metilados de ciclodextrinas, estos compuestos presentan buenas propiedades de solubilización en agua así como buenas propiedades de complejación de otras moléculas orgánicas, incluyendo particularmente principios farmacológicamente activos. En los compuestos de fórmula (III-a) y (III-b), únicamente los dos hidroxilos secundarios diferenciados aparecen libres (OH), lo que permite introducir fácilmente diversidad molecular en esta posiciones mediante reacciones estándares de los alcoholes, por ejemplo reacciones de alquilación o acilación. En los compuestos que responden a la fórmula (III-c) es posible llevar a cabo reacciones de funcionalización selectiva de los hidroxilos primarios, en particular reacciones de per(C-6)-halogenación. Para estas transformaciones pueden seguirse los protocolos descritos en los documentos por Defaye y colaboradores en *Supramol. Chem.* 2000, 12, pp. 221-224, *Polish J. Chem.* 1999, 73, pp. 967-971, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, pp. 7365-7368, *Carbohydr. Res.* 1992, 228, pp. 307-314, o *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1991, 30, pp. 78-80. Los correspondientes derivados per(C-6)-halogenados son compuestos de partida muy adecuados para introducir una amplia variedad de substituyentes, en particular todos los substituyentes "Y" indicados en la fórmula general (I). Para estas transformaciones pueden seguirse los protocolos descritos en los documentos *Carbohydr. Res.* 1992, 228, pp. 307-314, WO 97/33919, WO 2004087768 y *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7970-7971. Todos estos derivados resultantes de modificar selectivamente las posiciones primarias en los compuestos de fórmula (III-c) conservarían los dos hidroxilos secundarios vecinales diferenciados libres, por lo que son susceptibles de posteriores transformaciones como se ha comentado más arriba para los compuestos de fórmula (III-a) y (III-b).

Un aspecto especialmente interesante de la presente invención es la posibilidad de incorporar grupos catalíticos en la cara secundaria de las ciclodextrinas a partir de los derivados que responden a la fórmula (III) en los que R² es distinto de hidrógeno e Y es distinto de OH. Según la presente invención, unos compuestos especialmente ventajosos responden a fórmula general (I) en la que R¹ representa un éster de fósforo, de preferencia un grupo fosfinito de tipo -PAr₂, donde Ar es un substituyente aromático, un grupo fosfonito cíclico, de tipo -PR-, donde R es un substituyente alifático o aromático como metilo, fenilo o 2-naftilo, pudiendo a su vez estos grupos portar substituyentes adicionales, o un grupo fosfito, lineal o cíclico, de tipo -P(OR)₂, donde R es un substituyente alifático o aromático como metilo, fenilo o 2-naftilo, pudiendo a su vez estos grupos portar substituyentes adicionales, y en la que R² e Y tienen el significado expresado más arriba. Para introducir los grupos fosforados mencionados a partir de los compuestos de fórmula (III) pueden seguirse los procedimientos descritos para la preparación de este tipo de derivados a partir de sistemas diólicos recogidos en el artículo de revisión por Claver y colaboradores en *Coord. Chem. Rev.* 2004, 248, 2165-2192. Los ésteres de fósforo obtenidos de esta manera a partir de los compuestos de fórmula (III) forman complejos

organometálicos con una variedad de metales de transición, tales como Pd, Rh, Cu o Ni, útiles en aplicaciones catalíticas tales como hidroformilaciones asimétricas, hidrogenaciones asimétricas, hidrocianaciones o alquilaciones arílicas asimétricas. Para la preparación de estos complejos organometálicos y su uso en las aplicaciones catalíticas mencionadas pueden seguirse los procedimientos recogidos en el artículo de revisión por Claver y colaboradores mencionado más arriba.

Un aspecto especialmente interesante de la presente invención es la posibilidad de utilizar la reactividad propia de los grupos hidroxilos secundarios de los derivados que responden a la fórmula (III) en los que R² es distinto de hidrógeno e Y es distinto de OH para anclar estos compuestos sobre soportes sólidos susceptibles de utilizarse como fases cromatográficas estacionarias en aplicaciones analíticas, de preferencia en cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución. Pueden utilizarse para ello los procedimientos recogidos en el artículo de revisión por Snopek y colaboradores en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol 3, pp. 515-571 (Pergamon, Oxford, 1996), siendo los precursores selectivamente diferenciados en la cara secundaria de la invención compatibles con una amplia variedad de soportes, espaciadores y reacciones de acoplamiento.

Los procedimientos descritos en la presente invención para preparar derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria son interesantes porque permiten acceder a los derivados deseados en pocas etapas, con elevada pureza y con rendimientos significativamente mejores que los descritos para transformaciones parecidas. Además, estos procedimientos permiten acceder a derivados en los que dos hidroxilos secundarios vecinos, situados sobre una misma unidad de D-glucopiranososa de la ciclodextrina, están selectivamente diferenciados del resto, para lo cual no existen otros procedimientos descritos en la bibliografía

Se ha evaluado la capacidad para formar complejos de inclusión de los derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en la cara secundaria de la invención mediante experimentos de titración por resonancia magnética nuclear (RMN). Pueden encontrarse numerosos ejemplos de aplicación de esta técnica en la monografía de K. A. Connors "*Binding Constants. The measurement of Molecular Complex Stability*", John Wiley & Sons, 1987, Nueva York, EE.UU. Se observa, de manera general, que los derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en la cara secundaria forman complejos de inclusión con moléculas hidrófobas en agua. Un estudio comparativo de los compuestos de fórmula (II-c), (II-e), (III-a), (III-c) y de los correspondientes derivados per(2,3,6-tri-O-metil)- y per(2,3-di-O-metil)-ciclodextrinas pone de manifiesto que el hecho de presentar dos hidroxilos secundarios diferenciados confiere a los compuestos objeto de esta invención características diferenciales, que en algunos casos resultan en mayores constantes de asociación (por ejemplo, en el caso del octil β-D-glucopiranosido y el compuesto de fórmula (II-c) con m = 6) y en otros en constantes de asociación más débiles (por ejemplo, en el caso del adamantano-2-carboxilato y el compuesto de fórmula (II-c) con m = 6). Este estudio confirma que la incorporación de grupos funcionales diferenciados en la cara secundaria, y en concreto en las posiciones O-2^l y O-3^l, puede utilizarse para introducir elementos de discriminación, permitiendo diseñar receptores adaptados a huéspedes concretos.

Se ha evaluado también la afinidad de los derivados de fórmula general (I) en los que el sustituyente "Y" incorpora un elemento de bioreconocimiento de tipo mono- u oligosacárido por lectinas específicas siguiendo el protocolo ELLA (del inglés Enzyme-Linked Lectin Assay). Pueden encontrarse numerosos ejemplos de aplicación de este protocolo en el artículo de revisión de J. J. Lundquist y E. J. Toon en *Chem. Rev.* 2002, 102, pp. 555-578. Esta técnica mide la capacidad de un ligando mono- u oligosacárido de inhibir la asociación entre una lectina complementaria y un ligando de referencia anclado sobre una microplaca de material plástico. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula general (I) en los que "Y" incorpora sustituyentes α-D-manopiranosilo son reconocidos por la concanavalina A y por la lectina específica de manosa de macrófagos, en tanto que los compuestos de fórmula general (I) en los que "Y" incorpora sustituyentes β-lactosilo son reconocidos por la lectina específica de lactosa de *Arachys hypogaea* o de hepatocitos. Estos derivados bioreconocibles pueden utilizarse para bloquear un determinado receptor biológico, por ejemplo implicado en un proceso de infección o de inflamación, o para el transporte específico de un principio activo o una sonda biológica incluida en la cavidad a una diana biológica específica, como se describe en los documentos *Chem. Eur. J.* 2002, 8, pp. 1982-1990, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, pp. 10255-10263, WO 2004087768, W02005054303 y *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, pp. 7970-7971.

Los derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en la cara secundaria objeto de esta invención son utilizables para solubilizar compuestos hidrófobos en medios acuosos, en particular compuestos farmacológicamente activos, como el ibuprofeno o el naproxeno.

La invención concierne también los complejos de inclusión de los compuestos de fórmula general (I) con moléculas hidrófobas, en particular con compuestos farmacológicamente activos. Estos complejos de inclusión pueden prepararse mediante procedimientos clásicos, por ejemplo por dispersión de la molécula activa en disolución o en estado puro en una disolución acuosa del derivado de ciclodextrina, en presencia o no de un codisolvente, como se describe en el documento WO 9733919.

Modo de realización de la invención

Las características y ventajas de la invención son más evidentes a la vista de los ejemplos siguientes, que tienen un carácter ilustrativo y no limitativo.

ES 2 294 926 B1

Ejemplo 1

Preparación de 2¹,3¹-O-(o-xilileno)ciclomaltoheptaosa (compuesto no. 1)

5 Este compuesto responde a la fórmula general (II-a) en la que m = 6.

A una disolución de β-ciclodextrina (1 g, 0.88 mmol), previamente secada a vacío sobre P₂O₅ a 100°C, en DMSO seco (40 mL) se le añaden 0.88 mmol de la base que se indica en la Tabla 1. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió entonces gota a gota una disolución de α,α'-dibromo-*o*-xileno (232 mg, 0.88 mmol) en DMSO seco (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 7 h y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de CH₃CN-H₂O-NH₄OH 10:1:1 → 6:3:1 como eluyente. Se obtuvo así en compuesto no. 1 con un rendimiento del 25-30%, recuperándose un 55-60% de β-ciclodextrina sin reaccionar.

TABLA 1

Obtención del compuesto no. 1 en función de la base utilizada

Base	Base (mg)	Compuesto no. 1 (mg)	Rendimiento (%)
NaH	33 mg	272	25
EtONa (disolución 0.2 M en EtOH)	5 mL	288	27
LDA (disolución 2 M en THF/ <i>n</i> -heptano)	441 μL	326	30

El compuesto no. 1 presentó las características siguientes:

R_f = 0.42 (6:3:1 CH₃CN-H₂O-NH₄OH).

[α]_D = +124.2 (c 1.0 en DMSO).

Datos de ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ = 7.26-7.12 (m, 4 H, Ph), 5.73-5.61 (m, 7H, OH-6), 5.14, 4.88 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 14.3 Hz, CHPh), 5.05, 4.94 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 14.3 Hz, CHPh), 5.06 (d, 1 H, J_{1,2} = 3.7 Hz, H-1¹), 4.83 (d, 1 H, J_{1,2} = 3.4 Hz, H-1^{II}), 4.82-4.78 (m, 5 H, H-1^{III-VII}), 4.57-4.32 (m, 14 H, OH-2, OH-3), 3.80 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 8.9 Hz, H-3¹), 3.68 (m, 1H, H-6a¹), 3.64-3.48 (m, 16 H, H-6b¹, H-5¹, H-4¹, H-2¹, H-3^{II-VII}, H-5^{II-VII}, H-6a^{II-VII}), 3.35 (t, 1 H, J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5 Hz, H-4^{II}), 3.33-3.35 (m, 12 H, H-4^{III-VII}, H-6b^{II-VII}, H-2^{II}) ¹H TOCSY (Irradiación de H-3¹): δ = 5.06 (d, 1H, J_{1,2} = 3.7, H-1¹), 4.50 (m, 2H, OH-2, OH-3), 3.68 (m, 1H, H-6a¹), 3.58 (m, 1H, H-6b¹), 3.54 (m, 1H, H-5¹), 3.52 (t, 1H, J_{4,5} = 9.5, H-4¹), 3.49 (dd, 1H, J_{2,3} = 8.9, H-2¹).

Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO): δ = 137.1-128.3 (Ph), 102.4 (x3), 102.3, 102.1 (x2) (6C, C-1^{II-VII}), 100.6 (C-1¹), 82.5, 82.1 (x2), 81.8 (x2), 81.7 (6C, C-4^{II-VII}), 81.7 (C-3¹), 81.0 (C-3¹), 79.1 (C-4¹), 73.8 (x2), 73.7 (x4), 73.6 (x3), 73.4 (x3) (12C, C-3^{II-VII}, C-5^{II-VII}), 73.7 (CH₂Ph), 73.2 (C-5¹), 73.0 (CH₂Ph), 73.0, 72.9 (x4), 72.8, 72.7 (x2), 72.6, 72.5 (x2) (12C, C-2^{II-VII}, C-6^{II-VII}), 72.1 (C-6¹).

Datos de espectrometría de masas FABMS: m/z 1259 ([M + Na]⁺).

Datos de análisis elemental: calculado para C₅₀H₇₆O₃₅: C 48.54, H 6.19. Encontrado: C 48.38, H 5.96.

El compuesto no. 1 puede también prepararse, con rendimiento cuantitativo, a partir del derivado selectivamente sililado en las posiciones O-6, cuya preparación se describe más adelante, por tratamiento con agua-ácido trifluoroacético 1:1 a 45°C durante 2 h y posterior coevaporación con agua hasta eliminar las trazas de ácido.

Ejemplo 2

Preparación de heptakis(6-*O*-*terc*-butildimetilsilil)-2¹,3¹-O-(o-xilileno)ciclomaltoheptaosa (compuesto no. 2)

Este compuesto responde a la fórmula general (II-b) en la que m = 6.

A una disolución de heptakis(6-*O*-*terc*-butildimetilsilil)ciclomaltoheptaosa (894 mg, 0.46 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) seca (93 mL) se añade, bajo atmósfera de Argon, NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 111 mg, 2.77 mmol), y la suspensión se agitó a 0°C durante 16 h. Se añade entonces gota a gota una disolución de α,α'-dibromo-*o*-xileno (366 mg, 1.39 mmol) en DMF seca (10 mL) bajo atmósfera de Argon. La mezcla de reacción se agita a 0°C por un periodo adicional de 30 min, se deja luego alcanzar la temperatura ambiente y se agita a esta

ES 2 294 926 B1

temperatura durante 24 h. Se diluye con agua (15 mL) y se extrae la mezcla con éter dietílico (Et₂O; 4 x 15 mL). El extracto orgánico se lava con agua (3 x 10 mL), se seca ((Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de CH₂Cl₂-MeOH 60:1 → 6:1 conteniendo un 0.5% de Et₃N, proporcionando el compuesto no. 2 (306 mg, 33%) y recuperándose un 55% de heptakis (6-*O*-*terc*-butildimetilsilil)ciclomaltoheptaosa sin reaccionar que puede someterse a un nuevo ciclo de transformación en las mismas condiciones.

El compuesto no. 2 presentó las características siguientes:

R_f = 0.34 (9:1 CH₂Cl₂-MeOH).

[α]_D = +133.8 (c 0.73 en CHCl₃)

Datos de ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 7.31-7.26 (m, 4 H, Ph), 5.28, 4.99 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, CHPh), 5.12, 5.07 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 14.7 Hz, CHPh), 5.12 (d, 1 H, J_{1,2} = 3.7 Hz, H-1^I), 5.01-4.94 (m, 6 H, H-1^{II-VII}), 4.11-3.91 (m, 8 H, H-6a^{I-VII}, H-3^I), 3.90-3.82 (m, 6 H, H-3^{II-VII}), 3.79-3.73 (m, 7 H, H-6b^{I-VII}), 3.69-3.64 (m, 8 H, H-5^{I-VII}, H-4^I), 3.59-3.52 (m, 7 H, H-4^{II-VII}, H-2^I), 3.44-3.36 (m, 6 H, H-2^{II-VII}); ¹H TOCSY (Irradiación H-1^I): δ = 4.11 (bd, 1H, J_{6a,6b} = 11.5, H-6a^I), 3.97 (m, 1H, H-3^I), 3.76 (m, 1H, H-6b^I), 3.69 (m, 2H, H-4^I, H-5^I), 3.54 (dd, 1H, J_{2,3} = 8.8, H-2^I).

Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD): δ = 136.3-127.8 (Ph), 102.4, 102.3 (x2), 102.2, 101.9, 101.6 (6C, C-1^{II-VII}), 100.7 (C-1^I), 81.7, 81.0, 80.9, 80.8 (x2), 80.7 (6C, C-4^{II-VII}), 80.8 (C-2^I), 80.4 (C-3^I), 78.4 (C-4^I), 73.7, 73.6, 73.4, 73.3, 73.2 (x2) (6C, C-3^{II-VII}), 73.2 (CH₂Ph), 73.1 73.0 (x2), 72.9 (x3) (6C, C-2^{II-VII}), 72.9 (CH₂Ph), 72.7 (x2), 72.5 (x3), 72.4 (6C, C-5^{II-VII}), 72.1 (C-5^I), 62.2, 62.1, 61.9 (x4) (6C, C-6^{II-VII}), 61.8 (C-6^I).

Datos de espectrometría de masas FABMS: m/z 2059 ([M + Na]⁺).

Datos de análisis elemental: Calculado para C₉₂H₁₇₄O₃₅Si₇: C 54.25, H 8.61. Encontrado: C 53.98, H 8.36.

Ejemplo 3

Preparación de 2^{II-VII}, 3^{II-VII}, 6^{I-VII}-nonadeca-*O*-metil-2^I, 3^I-*O*-(*o*-xilileno)ciclomaltoheptaosa (compuesto no. 3)

Este compuesto responde a la fórmula general (II-c) en la que m = 6.

A una disolución del compuesto no. 2 (192 mg, 0.16 mmol) en DMF seca (12 mL) se añade, a 0°C y bajo atmósfera de Argon, NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 589 mg, 14.73 mmol) y Mel (917 μL, 14.73 mmol). La mezcla de reacción se agita 12 h a temperatura ambiente. Se añade entonces agua (15 mL) y se extrae con Et₂O (4 x 15 mL). El extracto orgánico se lava con agua (3 x 10 mL), se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂-MeOH 20:1, proporcionando el compuesto no. 3 (243 mg, 99%).

El compuesto no. 3 presentó las características siguientes:

R_f = 0.23 (20:1 CH₂Cl₂-MeOH).

[α]_D = +164.3 (c 1.0 en CHCl₃).

Datos de ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.24-7.02 (m, 4 H, Ph), 5.23, 4.73 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 12.8 Hz, CHPh), 5.14, 5.08 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 12.0 Hz, CHPh), 5.14-5.03 (m, 7 H, H-1^{I-VII}), 3.85-3.51 (m, 7H, H-4^{I-VII}), 3.83-3.74 (m, 711, H-6a^I), 3.77-3.76 (m, 7H, H-6b^I), 3.58-3.28 (m, 14 H, H-3/H-5^{I-VII}), 3.20-3.10 (m, 7H, H-2^{I-VII}), 3.70, 3.63, 3.59, 3.57, 3.53, 3.50 (x2), 3.48, 3.45, 3.43, 3.40, 3.35, 3.34 (x2), 3.33, 3.32 (x2), 3.22 (19 s, Me). Datos de ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 7.25-7.13 (m, 4 H, Ph), 5.26-5.14 (m, 7 H, H-1^{I-VII}), 4.98, 4.91 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 14.6 Hz, CHPh), 4.95, 4.92 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 14.5 Hz, CHPh), 3.85 (m, 1H, H-6a^I), 3.79-3.67 (m, 6H, H-6a^{II-VII}), 3.68-3.52 (m, 7H, H-4^{I-VII}), 3.72-3.43 (m, 7H, H-6b^{I-VII}), 3.66-3.44 (m, 7H, H-3^{I-VII}), 3.78-3.41 (m, 811, H-3^{I-VII}, H-2^I), 3.28-3.17 (m, 6H, H-2^{II-VII}), 3.57, 3.53, 3.48, 3.47, 3.44, 3.43, 3.41, 3.38 (x2), 3.36, 3.27 (x3), 3.26 (x3), 3.25, 3.23, 3.17 (19 s, Me). ¹H TOCSY (Irradiación H-6a^I): δ = 5.17 (d, 1H, J_{1,2} = 3.7, H-1^I), 3.78 (t, 1H, J_{2,3} = 9.5, H-3^I), 3.67 (dd, 1H, J_{5,6b} = 4.0, J_{6a,6b} = 11.0, H-6b^I), 3.60 (t, 1H, J_{4,5} = 10.5, H-4^I), 3.57 (m, 1H, H-5^I), 3.44 (dd, 1H, H-2^I).

Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 138.2-126.9 (Ph), 100.4 (C-1^I), 99.2, 99.1, 99.0 (x2), 98.9, 98.8 (6C, C-1^{II-VII}), 82.1 (x5), 82.0 (x2) (7 C, C-2^{I-VII}), 81.9 (x2), 81.8 (x2), 81.7 (x2), 81.6 (7C, C-3^{I-VII}), 80.6, 80.4, 80.3, 80.2 (x2), 79.8, 79.0 (7C, C-4^{I-VII}), 74.6 (CH₂Ph), 72.6 (CH₂Ph), 71.6, 71.4 (x4), 71.3, 71.2 (7C, C-5^{I-VII}), 71.0(x2), 70.9 (x4), 70.7 (7C, C-6^{I-VII}), 61.5 (x3), 61.4, 61.3 (x2), 59.0, 58.9 (x6), 58.7, 58.6 (x2), 58.4 (x3) (19 C, Me). Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, D₂O): δ = 136.7-128.1 (Ph), 98.1 (C-1^I), 97.7, 97.6, 97.5, 97.3, 96.7, 96.2 (6C, C-1^{II-VII}), 81.6, 81.5, 81.2 (x2), 81.0 (x2) (6C, C-3^{II-VII}), 80.5, 80.3, 80.2 (x4) (6 C, C-2^{II-VII}), 79.9 (C-3^I), 79.2 (C-2^I), 77.9 (x2), 77.8, 77.7, 76.9, 76.0, 75.6 (7C, C-4^{I-VII}), 73.3 (CH₂Ph), 72.4 (CH₂Ph), 70.6 (x5), 70.5 (x2) (7C, C-5^{I-VII}), 70.9, 70.8, 70.6, 70.5 (x2), 70.4 (6C, C-6^{I-VII}), 69.5 (C-2^I), 60.2, 60.6 (x2), 60.0 (x2), 59.7, 58.5, 58.4 (x8), 58.3, 58.2, 58.0 (x2) (19 C, Me).

ES 2 294 926 B1

Datos de espectrometría de masas FABMS: m/z 1526 ($[M + Na]^+$).

Datos de análisis elemental: Calculado para $C_{69}H_{114}O_{35}$: C 55.12, H 7.64. Encontrado: C 54.93, H 7.46.

5 Ejemplo 4

Preparación de heptakis(6-O-terc-butildimetilsilil)-2^{II-VII},3^{II-VII}-dodeca-O-metil-2^I,3^I-O-(o-xilileno)ciclomaltoheptaosa (compuesto no. 4)

10 Este compuesto responde a la fórmula general (II-d) en la que $m = 6$.

A una disolución del compuesto no. 2 (114 mg, 0.06 mmol) en DMF seca (4.5 mL) se añade, a 0°C y bajo atmósfera de Argon, NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 134 mg, 3.36 mmol) y MeI (209 mL, 3.36 mmol). La mezcla de reacción se agita 2 h a temperatura ambiente. Se añade entonces agua (10 mL) y se extrae con Et₂O (4 x 10 mL). El extracto orgánico se lava con agua (3 x 5 mL), se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc-éter de petróleo 1:4 → 1:3, proporcionando el compuesto no. 4 (116 mg, 94%).

El compuesto no. 4 presentó las características siguientes:

20 $R_f = 0.34$ (1:3 EtOAc-éter de petróleo).

$[\alpha]_D = +96.9$ (c 1.0 en CHCl₃).

25 Datos de ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.22-7.05$ (m, 4 H, Ph), 5.26, 4.73 (2 d, 2 H, ² $J_{H,H} = 12.7$ Hz, CHPh), 5.18, 5.12 (2 d, 2 H, ² $J_{H,H} = 11.6$ Hz, CHPh), 5.15 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1^I), 5.12 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$ Hz, H-1^{II}), 5.19-5.14 (m, 5 H, H-1^{III-VII}), 4.10-4.01 (m, 7H, H-6a^{I-VII}), 3.79 (m, 1H, H-3^I), 3.79-3.61 (m, 7H, H-4^{I-VII}), 3.61-3.47 (m, 7H, H-6b^{I-VII}), 3.59-3.35 (m, 8H, H-5^{I-VII}, H-2^I), 3.75, 3.70, 3.64, 3.62, 3.57 (x2), 3.56, 3.52, 3.50, 3.49, 3.47, 3.43 (s, 36 H, Me) ¹H TOCSY (Irradiación H-3^I): $\delta = 5.15$ (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1^I), 4.10 (d, 1H, $J_{6a,6b} = 12.2$, H-6a^I), 3.61 (d, 30 1H, H-6b^I), 3.56 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.5$, H-4^I), 3.53 (m, 1H, H-5^I), 3.41 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.0$, H-2^I).

Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.4-126.8$ (Ph), 99.8 (C-1^I), 98.6 (C-1^{II}), 98.2, 98.1 (x2), 98.0, 97.9 (5C, C-1^{III-VII}), 82.3 (C-2^{II}), 82.0 (C-2^I), 82.3, 82.2, 82.0, 81.8 (10 C, C-2/C-3^{III-VII}), 82.0 (2 C, C-3^{II}/C-4^I), 79.2 (C-4^I), 79.0 (C-3^I), 78.8, 78.7, 78.6, 78.5, 78.2 (5C, C-4^{III-VII}), 74.8 (CH₂Ph), 72.4 (CH₂Ph), 72.3 (C-5^I), 72.3, 72.2 (x3), 35 72.0, 71.9 (6C, C-5^{II-VII}), 62.6, 62.3, 62.2 (6C, C-6^{I-VII}), 62.3 (C-6^I), 61.7, 61.5 (x2), 61.4 (x2), 61.3, 58.8, 58.7, 58.6 (x3), 58.8 (12 C, Me).

Datos de espectrometría de masas MALDI: m/z 2226.2 ($[M + Na]^+$).

40 Datos de análisis elemental: Calculado para $C_{104}H_{198}O_{35}Si_7$: C 56.64, H 9.05. Encontrado: C 56.62, H 8.78.

Ejemplo 5

Preparación de 2^{II-VII},3^{II-VII}-dodeca-O-metil-2^I,3^I-O-(o-xilileno)ciclomaltoheptaosa (compuesto no. 5)

45 Este compuesto responde a la fórmula general (II-e) en la que $m = 6$.

Una disolución del compuesto no. 4 (170 mg, 0.08 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA)-H₂O 1:1 (10 mL) se agitó a 45°C durante 2 h. Al cabo de este tiempo, se evapora el disolvente y se eliminan las trazas de ácido por repetidas coevaporaciones con agua. Tras liofilizar una disolución acuosa, se obtiene el compuesto no. 5 (108 mg, 100%) como un sólido blanco.

El compuesto no. 5 presentó las características siguientes:

55 $R_f = 0.47$ (10:1:1 CH₃CN-H₂O-NH₄OH).

$[\alpha]_D = +108.7$ (c 1.0 en H₂O).

60 Datos de ¹H NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.35-7.14$ (m, 4 H, Ph), 5.35 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1^I), 5.30 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1^{II}), 5.25 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1^{III}), 5.22-5.19 (m, 4 H, H-1^{IV-VII}), 5.09, 4.98 (2 d, 2 H, ² $J_{H,H} = 14.7$ Hz, CHPh), 4.85 (bs, 2 H, CH₂Ph), 3.92-3.76 (m, 7H, H-6a^{I-VII}), 3.79-3.68 (m, 7H, H-6b^{I-VII}), 3.79-3.62 (m, 7H, H-5^{I-VII}), 3.67-3.52 (m, 7H, H-4^{I-VII}), 3.78-3.38 (m, 7H, H-3^{I-VII}), 3.39-3.21 (m, 7H, H-2^{I-VII}), 3.60 (x2), 3.55, 3.52, 3.50, 3.49, 3.42, 3.41 (x4) (s, 36 H, 12 Me). ¹H TOCSY (Irradiación H-1^I): $\delta = 3.87$ (d, 1H, $J_{6a,6b} = 13.0$, H-6a^I), 3.80 (m, 1H, H-6b^I), 3.72 (m, 1H, H-5^I), 3.67 (t, 1H, $J_{3,4} = 8.5$, H-3^I), 3.57 (t, 1H, $J_{4,5} = 8.5$, H-4^I), 3.31 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8.5$, H-2^I).

65 Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, D₂O): $\delta = 136.8-128.0$ (Ph), 98.1 (x2), 97.9, 97.6 (4 C, C^{IV-VII}), 97.8 (C-1^{III}), 96.7 (C-1^I), 96.0 (C-1^{II}), 81.9, 81.8, 81.4 (x2), 81.2, 80.9 (6 C, C-3^{III,IV-VII}), 79.9 (C-3^{III}), 80.8, 80.5, 80.4, 80.3, 80.2 (x2) (6 C, C-2^{III,IV-VII}), 80.2 (C-2^{III}), 78.6, 78.3 (x3), 76.8, 75.4, 75.0 (7C, C-4^{I-VII}), 73.3 (CH₂Ph), 73.0 (CH₂Ph), 70.2, 71.9

ES 2 294 926 B1

(x2), 71.8 (x2), 71.6, 70.5 (7C, C-5^{I-VII}), 60.6, 60.5, 60.4 (x2), 60.3 (x2), 60.2 (7C, C-6^{I-VII}), 60.7, 60.6 (x4), 60.3, 59.6, 58.4 (x2), 58.1 (x3) (12 C, Me).

Datos de espectrometría de masas MALDI: m/z 2226.2 ([M + Na]⁺).

5

Datos de análisis elemental: Calculado para C₁₀₄H₁₉₈O₃₅Si₇: C 56.64, H 9.05. Encontrado: C 56.62, H 8.78.

Ejemplo 6

10 *Preparación de 2^{II-VII},3^{II-VII},6^{I-VII}-nonadeca-Q-metilciclomaltoheptaosa (compuesto no. 6)*

El compuesto no. 6 responde a la fórmula general (III-a) en la que m = 6.

15 Una disolución del compuesto no. 4 (243 mg, 0.16 mmol) en una mezcla EtOAc-MeOH 1:1 conteniendo un 10% de ácido fórmico (1.6 mL), se hidrogenó en presencia de Pd sobre carbono (10%; 80 mg) a 1 atm durante 16 h. Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre celita y la disolución se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de CH₃CN-H₂O 10:1 → CH₃CN-H₂O-NH₄OH 10:1:0.5, obteniéndose el compuesto no. 6 (177 mg, 82%).

20 El compuesto no. 6 presentó las características siguientes:

$R_f = 0.42$ (10:1:0.5 CH₃CN-H₂O-NH₄OH).

$[\alpha]_D = +158.7$ (c 1.0 en CHCl₃).

25

30 Datos de ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.09-4.98$ (m, 6 H, H-1^{II-VII}), (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1^I), 4.91 5.04 (bs, 1H, OH), 4.29 (bs, 1H, OH), 3.89-3.73 (m, 7H, H-6a^{I-VII}, H-3^I), 3.72-3.42 (m, 7H, H-6b^{I-VII}), 3.67-3.42 (m, 15 H, H-4/H-5^{I-VII}, H-2^I), 3.57-3.40 (m, 6H, H-3^{II-VII}), 3.23-3.12 (m, 6H, H-2^{II-VII}), 3.67, 3.63, 3.61 (x2), 3.60, 3.57 (x2), 3.48 (x2), 3.47 (x2), 3.44, 3.38, 3.37 (x2), 3.36 (x3), 3.34 (19 s, Me). ¹H TOCSY (Irradiación H-6a^I): $\delta = 4.91$ (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1^I), 3.80 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.5$, H-3^I), 3.65 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 3.7$, $J_{6a,6b} = 10.3$, H-6b^I), 3.61 (dd, 1H, H-2^I), 3.54 (m, 1H, H-5^I), 3.44 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.5$, H-4^I). Datos de ¹H NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 5.18-5.14$ (m, 6 H, H-1^{II-VII}), 4.94 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1^I), 3.80-3.64 (m, 8H, H-6a^{I-VII}, H-3^I), 3.66-3.63 (m, 6H, H-4^{II-VII}), 3.66-3.43 (m, 9 H, H-6b^{I-VII}, H-4^I, H-5^I, H-2^I), 3.29-3.21 (m, 6H, H-2^{II-VII}), 3.52, 3.49 (x5), 3.43, 3.40 (x4), 3.27 (x4), 3.26 (x4) (19 s, Me). ¹H TOCSY (Irradiación H-1^I): $\delta = 3.79$ (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$, H-3^I), 3.64 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 11.5$, H-6a^I), 3.57 (m, 1H, H-6b^I), 3.50 (m, 1H, $J_{4,5} = 9.5$, H-4^I, H-5^I), 3.45 (dd, 1H, H-2^I).

35

40 Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): $\delta = 102.4$ (C-1^I), 100.8, 99.9, 99.7, 99.4, 98.9, 98.8 (6C, C-1^{II-VII}), 83.4 (C-4^I), 83.2, 82.9, 82.6, 82.5, 82.4, 82.1, 82.0, 81.9, 81.7 (x3) (12 C, C-2/C-3^{II-VII}), 81.0, 80.9, 80.7, 81.2, 80.0, 79.2 (6C, C-4^{II-VII}), 74.2 (C-3^I), 71.6 (C-2^I), 71.6, 71.4, 71.3 (x3), 71.2 (6C, C-5^{II-VII}), 71.2, 71.1, 71.0(x2), 70.9 (x2) (6C, C-6^{II-VII}), 70.9 (C-6^I), 70.3 (C-5^I), 61.7, 61.5, 61.4, 61.3, 61.1, 60.9, 60.2, 59.0 (x6), 58.5 (x4), 58.3 (19 C, Me). Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, D₂O): $\delta = 100.3$ (C-1^I), 98.2, 97.6, 97.4, 97.1, 96.9, 96.8 (6C, C-1^{II-VII}), 81.5, 81.2, 81.1, 80.9 (x2), 80.7, 80.4, 80.2 (x2), 80.0 (x2) (12C, C-2^{II-VII}, C-3^{II-VII}), 77.8, 77.3 (x3), 77.0 (x2), 76.6 (7C, C-4^{I-VII}), 73.0 (C-3^I), 71.8 (C-2^I), 70.8 (x4), 70.7, 70.6, 70.5, 70.4 (x3), 70.2 (14C, C-5^{I-VII}, C-6^{I-VII}), 60.3, 59.8 (x2), 59.7, 59.5, 59.4, 58.9, 58.4 (x6), 58.2 (x3), 58.1 (x2), 58.0 (19 C, Me).

45

Datos de espectrometría de masas ESI: m/z 1423 ([M + Na]⁺). Calculado para C₆₁H₁₀₈O₃₅: C 52.28, H 7.77. Encontrado: C 52.32, H 7.78.

Ejemplo 7

50

Preparación de 2^I,3^I-di-Q-acetil-2^{II-VII},3^{II-VII},6^{I-VII}-nonadeca-Q-metilciclomaltoheptaosa (compuesto no. 7)

El compuesto no. 7 responde a la fórmula general I en la que m = 6, R¹ representa acetilo (Ac) y tanto R² como Y representan metilo (Me).

55

60 Una disolución del compuesto no. 6 (80 mg, 0.06 mmol) en 1:1 Ac₂O:piridina (1 mL) se agitó a 45°C durante 4 d. Al cabo de este tiempo se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 5 mL). El extracto orgánico se lavó sucesivamente con H₂SO₄ 2 M (3 x 5 mL) y NaHCO₃ aq. (2 x 5 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂-MeOH 20:1 como eluyente, obteniéndose el compuesto no. 7 (77 mg, 89%).

El compuesto no. 7 presentó las características siguientes:

$R_f = 0.18$ (20:1 CH₂Cl₂-MeOH).

65

$[\alpha]_D = +145.2$ (c 1.0 en CHCl₃).

ES 2 294 926 B1

Datos de ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.51$ (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.6$, $J_{3,4} = 9.4$, H-3^I), 5.21 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1^I), 5.15-4.98 (m, 6H, H-1^{II-VII}), 4.76 (dd, 1H, H-2^I), 3.98 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 3.5$, $J_{5,6b} = 10.9$, H-6a^I), 3.87-3.71 (m, 13H, H-4^{I-VII}, H-6a^{II-VII}, H-5^I), 3.60-3.44 (m, 13H, H-5^{II-VII}, H-6b^{I-VII}), 3.53-3.48 (m, 6H, H-3^{II-VII}), 3.63, 3.62, 3.60, 3.58, 3.55, 3.53, 3.48, 3.46 (x4), 3.42, 3.37, 3.35 (x6) (19 s, Me), 3.17-3.05 (m, 6H, H-2^{II-VII}). ^1H TOCSY (Irradiación H-1^I): $\delta = 5.51$ (dd, 1H, H-3^I), 4.76 (dd, 1H, H-2^I), 3.98 (dd, 1H, H-6a^I), 3.86 (m, 1H, H-5^I), 3.75 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.5$, H-4^I), 3.55 (d, 1H, H-6b^I).

Datos de ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.7$, 170.2 (CO), 99.5, 99.3, 98.9 (x4) (6C, C-1^{II-VII}), 98.2 (C-1^I), 82.7, 82.4, 82.1, 82.0, 81.9, 81.8 (6C, C-2^{II-VII}), 81.7 (x3), 81.5 (x2), 81.2 (6C, C-3^{II-VII}), 80.7, 80.6, 80.4 (x2), 79.6 (6C, C-4^{II-VII}), 78.6 (C-4^I), 71.8, 71.6, 71.5 (x2), 71.4, 71.3, 71.2, 71.0 (x2), 70.9 (x2), 70.8 (12C, C-5/C-6^{II-VII}), 71.4 (C-2^I), 70.6 (C-6^I), 69.7 (C-3^I), 61.6 (C-5^I), 61.61.5 (x2), 61.4, 61.2, 60.3, 59.1, 59.0, 58.9 (x6), 58.7 (x2), 58.6 (x2), 58.3 (x2) (19 C, Me), 21.0, 20.8 (OAc).

Datos de espectrometría de masas ESI: m/z 1507.7 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); 1523.7 ($[\text{M} + \text{K}]^+$).

Datos de análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{65}\text{H}_{112}\text{O}_{37}$: C 52.55, H 7.60. Encontrado: C 52.46, H 7.71.

Ejemplo 8

Preparación de 2^I,3^I-*O*-(*o*-xilileno)ciclomaltohexaosa (compuesto no. 8)

Este compuesto responde a la fórmula general (II-a) en la que $m = 5$.

A una disolución de α -ciclodextrina (1 g, 1.03 mmol), previamente secada a vacío sobre P_2O_5 a 100°C, en DMSO seco (40 mL) se le añaden 1.03 mmol de la base que se indica en la Tabla 2. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió entonces gota a gota una disolución de α, α' -dibromo-*o*-xileno (272 mg, 1.03 mmol) en DMSO seco (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 7 h y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OH}$ 10:1:1 \rightarrow 6:3:1 como eluyente. Se obtuvo así en compuesto no. 8 con un rendimiento del 23-28%, recuperándose un 55-60% de α -ciclodextrina sin reaccionar.

TABLA 2

Obtención del compuesto no. 7 en función de la base utilizada

Base	Base (mg)	Compuesto no. 1 (mg)	Rendimiento (%)
NaH	41 mg	254	23
EtONa (disolución 0.2 M en EtOH)	6 mL	288	26
LDA (disolución 2 M en THF/ <i>n</i> -heptano)	515 μL	310	28

El compuesto no. 8 presentó las características siguientes:

$R_f = 0.54$ (6:3:1 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OH}$).

$[\alpha]_D = +152.2$ (c 1.0 en DMSO).

Datos de ^1H NMR (500 MHz, D_2O , 333 K): $\delta = 7.70$ -7.63 (m, 4 H, Ph), 5.48 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1^I), 5.46, 5.40 (2 d, 2 H, $^2J_{\text{H,H}} = 14.6$ Hz, CHPh), 5.43, 5.30 (2 d, 2 H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.7$ Hz, CHPh), 5.37-5.28 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 4.41-3.98 (m, 26 H, H-3^{I-VI}, H-6a^{I-VI}, H-6b^{I-VI}, H-5^{I-VI}, H-2^I, H-4^I), 3.98-3.88 (m, 5 H, H-2^{II-VI}), 3.91-3.78 (m, 5 H, H-4^{II-VI}). ^1H TOCSY (Irradiación H-1^I): $\delta = 4.29$ (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 12.5$, H-6a^I), 4.25 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 3.0$, H-6b^I), 4.21 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$, H-3^I), 4.14 (m, 1 H, H-5^I), 4.05 (dd, 1 H, H-2^I), 4.03 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$, H-4^I).

Datos de ^{13}C NMR (125.7 MHz, D_2O , 333 K): $\delta = 136.9$ -128.6 (Ph), 102.0, 101.9, 101.8, 101.7, 101.6 (5 C, C-1^{II-VI}), 100.9 (C-1^I), 82.5, 82.0, 81.9 (x2), 81.8 (5 C, C-4^{II-VI}), 80.8 (C-3^I), 80.4 (C-4^I), 79.5 (C-2^I), 74.2, 74.0 (x2), 73.8, 73.6 (5 C, C-3^{II-VI}), 73.8 (CH_2Ph), 72.8, 72.7 (x3), 72.5 (5 C, C-5^{II-VI}), 72.7 (CH_2Ph), 72.3, 72.2 (x2), 72.1, 71.9 (5 C, C-2^{II-VI}), 61.0 (x6) (6 C, C-6^{I-VI}).

Datos de espectrometría de masas ESI: m/z 1113.2 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Datos de análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{O}_{30}$: C 49.16, H 6.19. Encontrado: C 48.99, H 5.95.

ES 2 294 926 B1

Ejemplo 9

*Preparación de 2^{II-VII},3^{II-VII},6^{I-VI}-hexadeca-O-metil-2^I,3^I-O-(*o*-xilileno)ciclomaltohexaosa (compuesto no. 9)*

5 Este compuesto responde a la fórmula general (II-c) en la que m = 5.

A una disolución del compuesto no. 8 (122 mg, 0.11 mmol) en DMF seca (6.7 mL) se añade, a 0°C y bajo atmósfera de Argon, NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 363 mg, 9.08 mmol) y MeI (565 μ L, 9.08 mmol). La mezcla de reacción se agita 12 h a temperatura ambiente. Se añade entonces agua (15 mL) y se extrae con Et₂O (4 x 15 mL). El extracto orgánico se lava con agua (3 x 10 mL), se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂-MeOH 20:1, proporcionando el compuesto no. 9 (137 mg, 94%).

El compuesto no. 9 presentó las características siguientes:

15

R_f = 0.28 (20:1 CH₂Cl₂).

[α]_D = +162.6 (c 1.0 en CHCl₃).

20

Datos de ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.19-6.96 (m, 4 H, Ph), 5.28, 4.71 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 12.6 Hz, CHPh), 5.19-5.14 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 16.5 Hz, CHPh), 5.07-4.92 (m, 6 H, H-1^{I-VI}), 3.86-3.62 (m, 15 H, H-6^{I-VI}, H-6b^{I-VI}, H-3^I, H-4^I, H-5^I, 3.76-3.47 (m, 6 H, H-4^{II-VI}, H-2^I, 3.57-3.26 (m, 10 H, H-3^{II-VI}, H-5^{II-VI}), 3.19-3.05 (m, 5 H, H-2^{II-VI}, 3.71, 3.62, 3.56, 3.53, 3.49, 3.48, 3.44, 3.42, 3.38, 3.37(x2), 3.36, 3.34 (x2), 3.33, 3.19 (16 s, 48 H, Me) ¹H TOCSY (Irradiación H-6a^I): δ = 5.01 (d, 1 H, J_{1,2} = 4.0, 11-1^I), 3.79 (t, 1 H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5, H-3^I), 3.76 (m, 1 H, H-5^I), 3.70 (t, 1 H, J_{4,5} = 9.0, H-4^I), 3.64 (dd, 1 H, J_{6a,6b} = 12.5, H-6b^I), 3.52 (dd, 1 H, H-2^I). Datos de ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 7.20-7.09 (m, 4 H, Ph), 5.26, 4.94 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 15.6 Hz, CHPh), 4.91, 4.59 (2 d, 2 H, ²J_{H,H} = 12.7 Hz, CHPh), 5.16-4.92 (m, 6 H, H-1^{I-VI}), 3.92 (dd, 1 H, J_{5,6a} = 3.9, J_{6a,6b} = 10.9, H-6a^I), 3.78-3.60 (m, 14 H, H-6a^{I-VI}, H-6b^{I-VI}, H-5^I, H-3^I), 3.59-2.56 (m, 16 H, H-3^{II-VI}, H-4^{I-VI}, H-5^{II-VI}), 3.24-2.94 (m, 5 H, H-2^{II-VI}) 3.77, 3.53, 3.48, 3.42, 3.40, 3.37, 3.32, 3.29 (x2), 3.28 (x4), 3.26, 3.25, 3.09 (16 s, 48 H, Me). ¹H TOCSY (Irradiación H-6a^I): δ = 5.01 (d, 1 H, J_{1,2} = 4.0, H-1^I), 3.80 (m, 1 H, H-5^I), 3.72 (d, 1 H, J_{6a,6b} = 12.5, H-6b^I), 3.60 (t, 1 H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0, H-3^I), 3.42 (m, 1 H, H-2^I), 3.29 (m, 1 H, H-4^I).

25

30

35

40

Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 138.3-126.7 (Ph), 102.0 (C-1^I), 100.2, 100.1 (x2), 100.0 (x2) (5 C, C-1^{II-VI}), 82.5 (x2), 82.4, 82.3 (x2) (5 C, C-4^{II-VI}), 82.4 (C-3^I), 82.3 (x3), 82.2 (x2) (5 C, C-2^{II-VI}), 82.09 (C-4^I), 81.4, 81.2 (x4) (5 C, C-3^{II-VI}) 78.7 (C-2^I), 75.1 (CH₂Ph), 72.7 (CH₂Ph), 71.7, 71.5 (x2), 71.4 (x4), 71.3, 71.2 (x2), 71.1, 70.9 (12 C, C-5^{I-VI}, C-6^{I-VI}), 61.8 (x4), 61.7, 59.0, 58.9 (x5), 58.1, 58.0, 57.9 (x2), 57.8 (16 C, Me). Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, D₂O): δ = 137.6-126.8 (Ph), 100.7 (C-1^I), 99.2, 99.0, 98.8, 98.7, 98.6 (5 C, C-1^{II-VI}), 84.1 (C-3^I), 82.2, 81.6 (x2), 81.3, 81.2, 81.1 (x3), 81.0 (x4), 80.7, 80.6 (x3), 80.1 (16 C, C-2^{II-VI}, C-3^{II-VI}, C-4^{I-VI}), 78.6 (C-2^I), 75.6 (CH₂Ph), 73.1 (CH₂Ph), 71.0 (x5), 70.9, 70.8 (x4), 70.7, 70.6 (12 C, C-5^{I-VI}, C-6^{I-VI}), 61.9, 61.6, 61.3 (x2), 60.4, 58.3 (x6), 57.9, 57.8, 57.6, 57.5, 57.1 (16 C, Me).

Datos de espectrometría de masas ESI: m/z 1321.4 ([M + Na]⁺); 1337.3 ([M + K]⁺).

Datos de análisis elemental: Calculado para C₆₀H₉₈O₃₀: C 55.46, H 7.60. Encontrado: C 55.37, H 7.55.

45

Ejemplo 10

Preparación de 2^{II-VII},3^{II-VII},6^{I-VII}-hexadeca-O-metilciclomaltohexosa (compuesto no. 10)

50 El compuesto no. 10 responde a la fórmula general (III-a) en la que m = 5.

Una disolución del compuesto no. 9 (116 mg, 0.09 mmol) en una mezcla EtOAc-MeOH 1:1 conteniendo un 10% de ácido fórmico (5.5 mL), se hidrogenó en presencia de Pd sobre carbono (10%; 45 mg) a 1 atm durante 16 h. Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre celita y la disolución se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de CH₃CN-H₂O 10:1 \rightarrow CH₃CN-H₂O-NH₄OH 10:1:0.5, obteniéndose el compuesto no. 10 (100 mg, 94%).

55

El compuesto no. 10 presentó las características siguientes:

60

R_f = 0.50 (10:1:1 CH₃CN-H₂O-NH₄OH).

[α]_D = +166.7 (c 1.0 en CHCl₃).

65

Datos de ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.99-4.91 (m, 6 H, H-1^{II-VI}, OH), 4.85 (d, 1 H, J_{1,2} = 3.4, H-1^I), 3.94 (bs, 1 H, OH), 3.87 (t, 1 H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.1, H-3^I), 3.82-3.57 (m, 13 H, H-5^I, H-6a^{I-VI}, H-6b^{I-VI}), 3.76-3.41 (m, 19 H, H-3^{II-VI}, H-4^{I-VI}, H-5^{I-VI}, H-2^I, H-4^I), 3.19-3.08 (m, 5 H, H-2^{II-VI}), 3.62, 3.61, 3.56, 3.55, 3.53 (x2), 3.42, 3.41, 3.40, 3.38, 3.35, 3.34, 3.33 (x4) (16 s, 48 H, Me) ¹H TOCSY (Irradiación H-3^I): δ = 4.85 (d, 1 H, H-1^I), 3.80 (m, 1 H, H-5^I), 3.64 (d, 1 H, J_{6a,6b} = 10.5, H-6a^I), 3.58 (dd, 1 H, J_{5,6B} = 4.0, H-6b^I), 3.49 (m, 1 H, H-2^I), 3.43 (t, 1 H, J_{3,4} = J_{4,5} =

ES 2 294 926 B1

9.5, H-4^I). Datos de ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 5.11-5.08 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 4.89 (d, 1 H, $J_{1,2}$ = 3.9, H-1^I), 3.83 (t, 1 H, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 9.3, H-3^I), 3.80-3.55 (m, 23 H, H-4^{II-VI}, H-3^{II-VI}, H-6a^{I-VI}, H-6b^{I-VI}, H-5^I), 3.47 (m, 1 H, H-4^I), 3.45 (m, 1 H, H-2^I), 3.28-3.13 (m, 5 H, H-2^{II-VI}), 3.55 (x2), 3.50 (x3), 3.49, 3.44 (x2), 3.38 (x3), 3.28 (x5) (7 s, 48 H, Me). ¹H TOCSY (Irradiación H-3^I): δ = 4.90 (d, 1 H, H-1^I), 3.80 (m, 1 H, H-5^I), 3.62 (m, 2 H, H-6a^I, H-6b^I), 3.47 (t, 1 H, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 10.5, H-4^I), 3.45 (dd, 1 H, H-2^I).

Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 102.9 (C-1^I), 100.7, 100.4, 100.2, 100.0, 99.8 (5 C, C-1^{II-VI}), 83.4 (C-2^I), 82.9, 82.6, 82.5 (x2), 82.4 (x4), 82.3, 82.2, 82.1, 81.3, 81.1, 80.3, 79.9 (15 C, C-2^{II-VI}, C-3^{II-VI}, C-4^{II-VI}), 81.1 (C-4^I), 74.4 (C-3^I), 72.4, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 71.3, 71.2 (x4), 70.8, 70.7 (12 C, C-5^{I-VI}, C-6^{I-VI}), 61.9, 61.8 (x2), 61.5, 60.3, 60.1, 59.1, 59.0 (x5), 57.9, 57.8, 57.7, 57.3 (16 C, Me). Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, D₂O): δ = 101.1 (C-1^I), 99.8, 98.5, 98.4 (x2), 98.1 (5 C, C-1^{II-VI}), 81.8 (C-2^I), 81.6, 81.4, 80.9 (x3), 80.4, 80.3 (x2), 80.2 (x5), 80.1, 79.7, 78.7 (16 C, C-2^{II-VI}, C-3^{II-VI}, C-4^{I-VI}), 73.2 (C-3^I), 71.4, 71.1, 71.0 (x2), 70.9 (x2), 70.8, 70.7 (x4), 70.4 (12 C, C-5^{I-VI}, C-6^{I-VI}), 60.9, 60.4 (x2), 60.2, 58.9, 58.4 (x4), 58.3 (x3), 57.7 (x2), 57.5, 57.4 (16 C, Me).

Datos de espectrometría de masas ESI: m/z 1219.4 ([M + Na]⁺); 1235.4 ([M + K]⁺).

Ejemplo 11

Preparación de 2^I,3^I-di-O-acetil-2^{II-VII},3^{II-VII},6^{I-VII}-hexadeca-O-metilciclomaltohexosa (compuesto no. 11)

El compuesto no. 11 responde a la fórmula general I en la que m = 5, R¹ representa acetilo (Ac) y tanto R² como Y representan metilo (Me).

Una disolución del compuesto no. 10 (40 mg, 0.04 mmol) en 1:1 Ac₂O:piridina (0.8 mL) se agitó a 45°C durante 4 d. Al cabo de este tiempo se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 5 mL). El extracto orgánico se lavó sucesivamente con H₂SO₄ 2 M (3 x 5 mL) y NaHCO₃ aq. (2 x 5 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂-MeOH 20:1 como eluyente, obteniéndose el compuesto no. 7 (45 mg, 85%).

El compuesto no. 11 presentó las características siguientes:

R_f = 0.30 (20:1 CH₂Cl₂-MeOH).

$[\alpha]_D = +148.8$ (c 1.6 en CHCl₃).

Datos de ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.61 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 10.9, $J_{3,4}$ = 9.3, H-3^I), 5.11 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.3, H-1^I), 5.11-4.92 (m, 5 H, H-1^{II-VI}), 4.76 (dd, 1H, H-2^I), 3.95 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 3.5, $J_{6a,6b}$ = 10.8, H-6a^I), 3.89-3.67 (m, 7 H, H-6a^{II-VII}, H-5^I, H-4^I), 3.66-3.42 (m, 21 H, H-3^{II-VI}, H-4^{II-VI}, H-5^{II-VI}, H-6b^{I-VII}), 3.64, 3.60, 3.58, 3.57, 3.52, 3.47 (x3), 3.45, 3.44, 3.43, 3.38, 3.37 (x3), 3.36 (12 s, 48 H, Me), 3.16-3.04 (m, 5 H, H-2^{II-VI}). ¹H TOCSY (Irradiación H-3^I): δ = 5.11 (d, 1 H, H-1^I), 4.76 (dd, 1 H, H-2^I), 3.94 (dd, 1 H, H-6a^I), 3.85 (m, 1 H, H-5^I), 3.79 (t, 1 H, $J_{4,5}$ = 9.5, H-4^I), 3.60 (d, 1 H, H-6b^I).

Datos de ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 170.5 (CO), 100.4, 100.3, 100.0 (x3) (5 C, C-1^{II-VI}), 99.8 (C-1^I), 82.7 (x3), 82.5 (x2) (5 C, C-3^{II-VI}), 82.4, 82.3, 82.2, 81.5, 81.3 (5 C, C-2^{II-VI}), 81.1, 81.0 (x2), 80.8, 80.2 (5 C, C-4^{II-VI}), 79.7 (C-4^I), 71.7, 71.6 (x3), 71.5 (x2), 71.4 (x2), 71.3, 71.2, 71.1 (11 C, C-5^{II-VI}, C-6^{II-VI}), 70.8 (C-6^I), 71.2 (C-2^I), 69.3 (C-3^I), 62.1, 61.8 (x2), 61.7, 60.3, 59.1 (x2), 59.0 (x4), 58.9, 57.89, 57.8, 57.7, 57.6 (16 C, Me), 21.1, 20.9 (OAc).

Datos de espectrometría de masas ESI: m/z 1303.5 ([M + Na]⁺); 1319.5 ([M + K]⁺).

Ejemplo 12

Preparación de 2^I,3^I-O-(o-xilileno)ciclomaltooctaosa (compuesto no. 12)

Este compuesto responde a la fórmula general (II-a) en la que m = 7.

A una disolución de γ -ciclodextrina (1 g, 0.77 mmol), previamente secada a vacío sobre P₂O₅ a 100°C, en DMSO seco (35 mL) se le añaden 0.77 mmol de la base que se indica en la Tabla 3. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió entonces gota a gota una disolución de α,α' -dibromo-o-xileno (102 mg, 0.39 mmol) en DMSO seco (2.3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 7 h y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de CH₃CN-H₂O-NH₄OH 10:1:1 \rightarrow 6:3:1 como eluyente. Se obtuvo así en compuesto no. 8 con un rendimiento del 23-31%, recuperándose un 55-60% de γ -ciclodextrina sin reaccionar.

ES 2 294 926 B1

TABLA 3

Obtención del compuesto no. 12 en función de la base utilizada

Base	Base (mg)	Compuesto no. 1 (mg)	Rendimiento (%)
NaH	30 mg	248	23
EtONa (disolución 0.2 M en EtOH)	4.4 mL	290	27
LDA (disolución 2 M en THF/ <i>n</i> -heptano)	385 μ L	333	31

El compuesto no. 12 presentó las características siguientes:

$R_f = 0.52$ (6:3:1 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OH}$).

$[\alpha]_D = +154.8$ (*c* 0.91 en 1-120).

Datos de ^1H NMR (500 MHz, D_2O): $\delta = 7.10-6.96$ (m, 4 H, Ph), 5.28 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1^I), 5.20, 4.73 (2 d, 2 H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, CHPh), 5.16, 5.09 (2 d, 2 H, $^2J_{\text{H,H}} = 14.0$ Hz, CHPh), 5.12-4.98 (m, 7 H, H-1^{II-VIII}), 4.13-4.03 (m, 7 H, H-5^{II-VIII}), 3.97-3.62 (m, 27 H, H-3^{I-VIII}, H-6a^{I-VIII}, H-6b^{I-VIII}, H-5^I, H-4^I, H-2^I), 3.63-3.47 (m, 14 H, H-2^{II-VIII}, H-4^{II-VIII}). ^1H TOCSY (Irradiación H-1^I): $\delta = 3.93$ (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.3$, H-3^I), 3.92 (m, 2 H, H-6a^I, H-5^I), 3.89 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.5$, H-6b^I), 3.79 (m, 1 H, H-2^I), 3.75 (m, 1 H, H-4^I).

Datos de ^{13}C NMR (125.7 MHz, D_2O): $\delta = 136.2-128.0$ (Ph), 102.3, 102.2, 102.0, 101.7, 101.6, 101.0 (x2) (7 C, C-1^{II-VIII}), 100.3 (C-1^I), 81.7, 81.1, 80.5, 80.0, 79.8, 79.6, 79.2, 79.1 (7 C, C-4^{II-VIII}), 79.1 (C-2^I), 78.4 (C-3^I), 73.8 (CH₂Ph), 73.7, 73.5, 73.2, 72.9 (x2), 72.8, 72.7, 72.6, 72.5 (x2), 72.3, 72.1, 72.0 (x3), 71.9 (x3), 71.8 (x3), 71.7 (22 C, C-2^{II-VIII}, C-3^{II-VIII}, C-5^{II-VIII}), 60.5 (x2), 60.3 (x3), 60.1 (x2), 59.9 (8 C, C-6^{II-VIII}).

Datos de espectrometría de masas ESI: m/z 1421.3 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Datos de análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{86}\text{O}_{40}$: C 48.07, H 6.19. Encontrado: C 47.95, H 6.06.

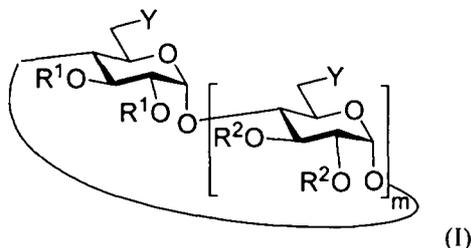
Ejemplo 13

Inclusión del ibuprofeno en la 2^{II-VII},3^{II-VII}-dodeca-O-metil-2^I,3^I-O-(α -xilileno)ciclomaltoheptaosa (compuesto no. 5)

Se dispersan 30.94 mg de ibuprofeno sólido puro (enenatiómero *S*) en 5 mL de una disolución 5 mM del compuesto no. 5 en agua desmineralizada, agitándose la suspensión a 25°C durante 48 h en un vial herméticamente cerrado. Al cabo de este tiempo, se filtra el sólido restante, se liofiliza la disolución y se determina la proporción de compuesto no 5:ibuprofeno a partir de la integral para los correspondientes protones en ^1H RMN utilizando D_2O como disolvente. Se obtiene una relación molar 1:0.8, o lo que es lo mismo, se solubilizan 0.825 mg/mL de iuprofeno en agua, lo que supone un aumento de 16.5 veces en relación con la solubilidad del ibuprofeno en ausencia del derivado de ciclodextrina (0.05 mg/mL).

REIVINDICACIONES

1. Derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria, **caracterizados** porque están
5 funcionalizados en las posiciones O-2¹ y O-3¹ simultáneamente, respondiendo a la fórmula general (I)



en la cual:

.- m representa un número entero igual a 5, 6 o 7

.- R¹ representa hidrógeno o sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, de tipo alquilo, acylo, o bien ésteres de fósforo tales como fosfito, fosfonito o fosfinito, cíclicos o lineales, tales como:

- (i) un grupo *o*-xilileno cíclico;
- (ii) un grupo alquilo acíclico tal como los grupos bencilo, alilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales; o
- (iii) un grupo acilo tal como los grupos benzoilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales
- (iv) un grupo fosfinito de tipo -PAR₂, donde Ar es un sustituyente aromático; o
- (v) un grupo fosfonito cíclico, de tipo -PR-, donde R es un sustituyente alifático o aromático como metilo, fenilo o 2-naftilo, pudiendo a su vez estos grupos portar sustituyentes adicionales; o
- (vi) un grupo fosfito, lineal o cíclico, de tipo -P(OR)₂, donde R es un sustituyente alifático o aromático como metilo, fenilo o 2-naftilo, pudiendo a su vez estos grupos portar sustituyentes adicionales

.- R² representa hidrógeno o sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, pero en cualquier caso diferentes de los R¹, de tipo alquilo o acylo, tales como:

- (i) un grupo alquilo acíclico tal como los grupos bencilo, alilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales; o
- (ii) un grupo acilo tal como los grupos benzoilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo u homólogos de hasta 16 átomos de carbono, pudiendo portar el sustituyente ramificaciones así como otros grupos funcionales,

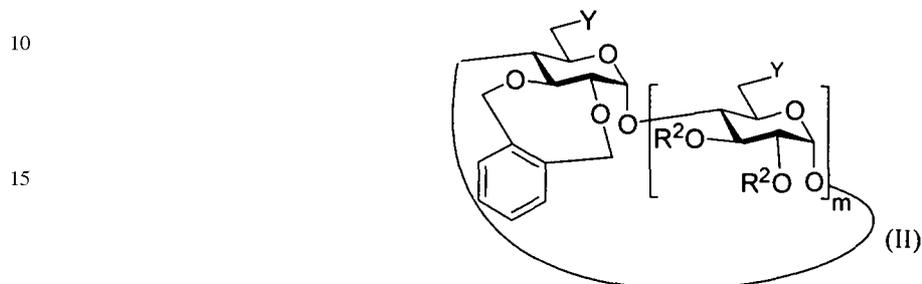
.- Y representa sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, tales como:

- (i) un sustituyente oxigenado de tipo OR³, R³ pudiendo ser idéntico a los R², en cuyo caso responde a los tipos de sustituyentes hidrógeno, alquilo o acilo relacionados más arriba, o diferente, en cuyo caso puede además tratarse de un sustituyente de tipo siléter tal como el grupo *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, trimetilsililo o trietilsililo;
- (ii) un grupo halógeno tal como Cl, Br o I;
- (iii) un sustituyente nitrogenado tal como N₃ o NHR⁴, donde R⁴ puede ser hidrógeno o bien un grupo alquilo o acilo tal como los mencionados para R²; o
- (iv) un grupo ureido o tioureido de fórmula general NH(C=X)NHR⁵, donde X puede ser O ó S y R⁵ puede ser un sustituyente alifático de 1 a 12 átomos de carbono, lineal o ramificado o bien un elemento de bioreconocimiento tal como un derivado de aminoácido, un péptido, un monosacárido o un oligosacárido; o

ES 2 294 926 B1

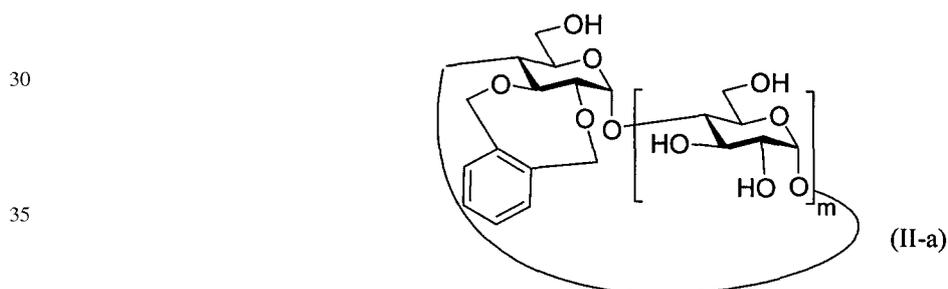
- (v) un sustituyente de tipo tioéter SR^6 , donde R^6 es un sustituyente de tipo alquílico de 1 a 12 átomos de carbono, lineal o ramificado, que a su vez puede portar otros grupos funcionales, en particular del tipo de los descritos en los puntos (iii) y (iv) precedentes.

5 2. Derivados de ciclodextrinas de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque los R^1 representan un sustituyente o-xilileno cíclico y respondiendo a la fórmula general (II)



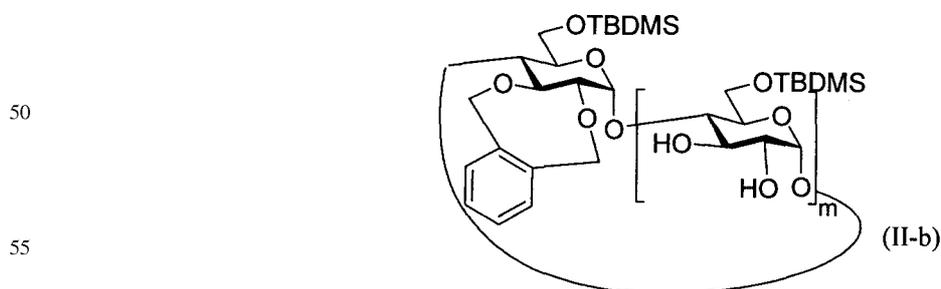
20 en la que m, R^2 e Y tienen el significado expresado más arriba.

25 3. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 2 **caracterizados** porque R^2 e Y representan hidrógeno y respondiendo a la fórmula general (II-a)



40 en la que m tiene el significado expresado más arriba.

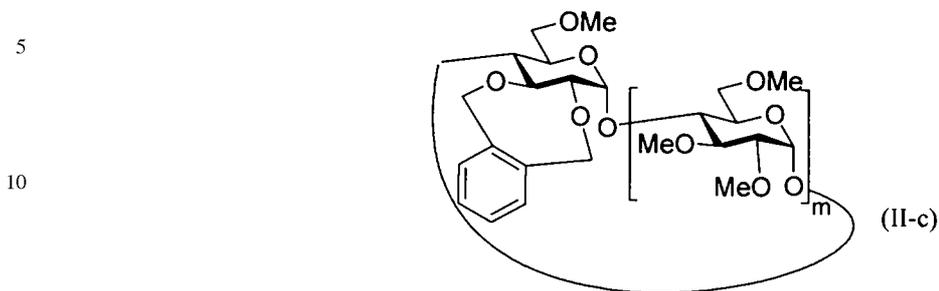
45 4. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 2 **caracterizados** porque R^2 representa hidrógeno e Y representa un grupo *tert*-butildimetilsililoxi (TBDMSO), respondiendo a la fórmula general (II-b).



60 en la que m tiene el significado expresado más arriba.

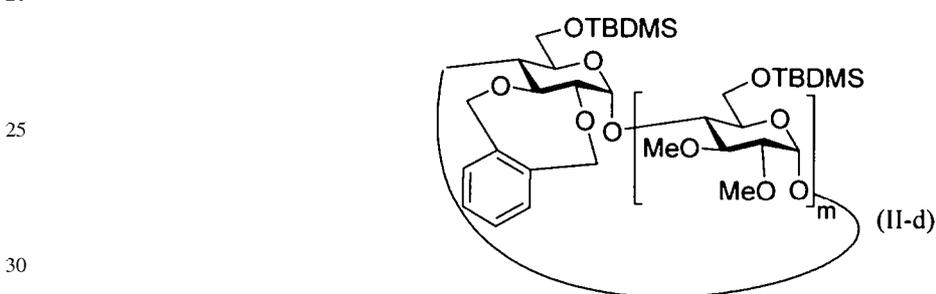
65

5. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 2 **caracterizados** porque R² e Y representan metilo (Me), respondiendo a la fórmula general (II-c).



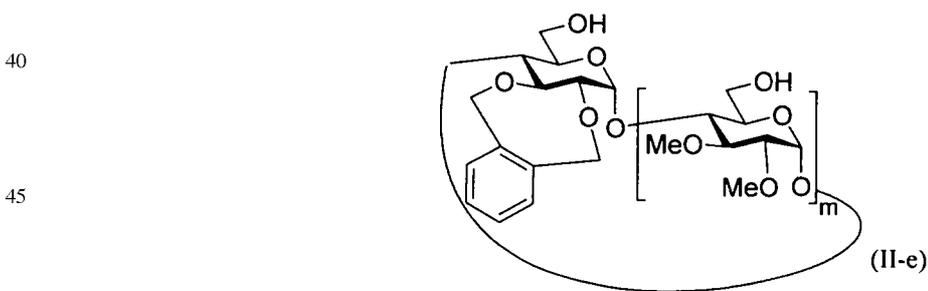
15 en la que m tiene el significado expresado más arriba.

6. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 2 **caracterizados** porque R² representa Me e Y representa TBDMS, respondiendo a la fórmula general (II-d).



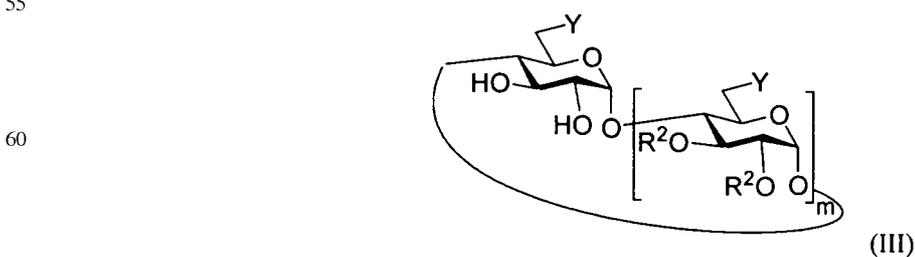
en la que m tiene el significado expresado más arriba.

7. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 2 **caracterizados** porque R² representa Me e Y representa hidrógeno, respondiendo a la fórmula general (II-e).



50 en la que m tiene el significado expresado más arriba.

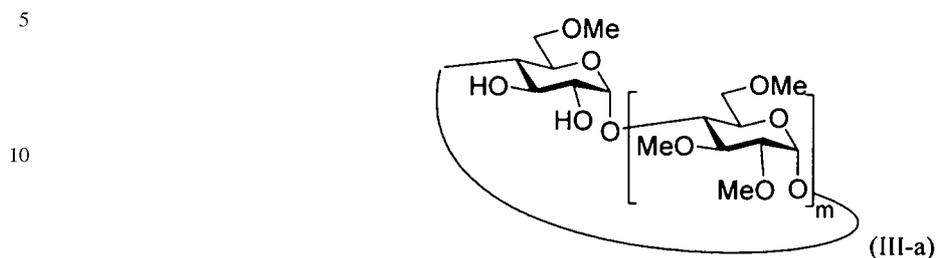
8. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque R¹ representa hidrógeno y respondiendo a la fórmula general (III)



en la que m, R² e Y tienen el significado expresado más arriba, siendo R² distinto de hidrógeno.

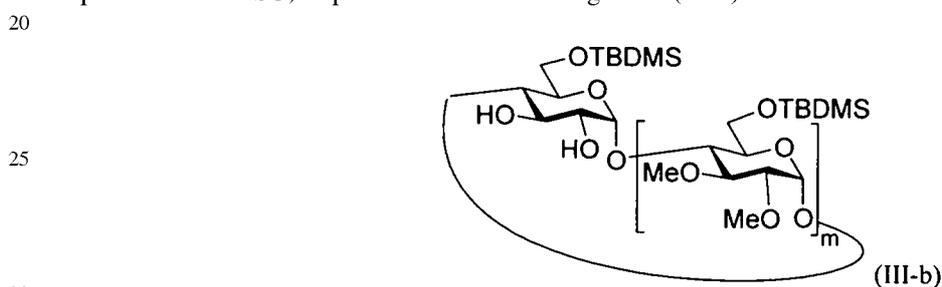
ES 2 294 926 B1

9. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 8 **caracterizados** porque R² e Y representa Me, respondiendo a la fórmula general (III-a)



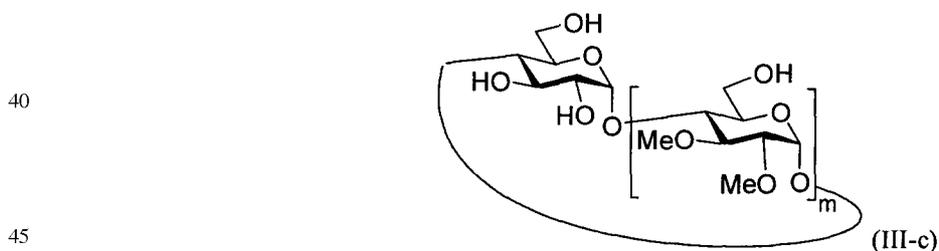
15 en la que m tiene el significado expresado más arriba.

10. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 8 **caracterizados** porque R² representa metilo e Y representa TBDMSO, respondiendo a la fórmula general (III-b)



30 en la que m tiene el significado expresado más arriba.

11. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 8 **caracterizados** porque R² representa metilo e Y representa hidrógeno, respondiendo a la fórmula general (III-c)



45 en la que m tiene el significado expresado más arriba.

50 12. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 3 **caracterizado** porque m = 6.

13. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 4 **caracterizado** porque m = 6.

14. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 5 **caracterizado** porque m = 6.

55 15. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 6 **caracterizado** porque m = 6.

16. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 7 **caracterizado** porque m = 6.

60 17. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 8 **caracterizado** porque m = 6.

18. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 9 **caracterizado** porque m = 6.

19. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 11 **caracterizado** porque m = 6.

65 20. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado** porque R¹ representa acetilo, R² e Y representan Me y m = 6.

ES 2 294 926 B1

21. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 3 **caracterizado** porque $m = 5$.

22. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 5 **caracterizado** porque $m = 5$.

5 23. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 9 **caracterizado** porque $m = 5$.

24. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado** porque R^1 representa acetilo, R^2 e Y representan Me y $m = 5$.

10 25. Derivado de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 3 **caracterizado** porque $m = 7$.

26. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque Y representa un sustituyente que porta un grupo bioreconocible, preferentemente un mono u oligosacárido, y en los que m , R^1 y R^2 tienen el significado expresado más arriba.

15 27. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque R^1 representa un sustituyente con actividad catalítica o susceptible de coordinarse a un metal para originar un centro catalítico, preferentemente un ester de fósforo de tipo fosfonito, fosfinito o fosfito, y en los que R^2 , Y y m tienen el significado expresado más arriba.

20 28. Derivados de ciclodextrina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque R^1 representa un sustituyente que permite el anclaje a un soporte sólido para originar una fase cromatográfica estacionaria, preferentemente sustituyentes de tipo alquílico a acílico funcionalizados, y en los que R^2 , Y y m tienen el significado expresado más arriba.

25 29. Procedimiento de preparación de derivados de ciclodextrinas selectivamente funcionalizados en su cara secundaria, **caracterizado** porque incluye las siguientes etapas:

30 a) desprotonación de una ciclodextrina comercial, ó de un derivado sintético de la ciclodextrina con una base, en presencia en un disolvente polar aprótico, a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 minutos y 24 horas, preferentemente con agitación y en atmósfera inerte.

35 b) reacción de la ciclodextrina o derivado desprotonado obtenido en la etapa anterior mediante adición de un α, α' -dihaloxileno a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 minutos y 8 horas, preferentemente con agitación y en atmósfera inerte. c) purificación de la ciclodextrina funcionalizada en su cara secundaria obtenida en la etapa anterior.

40 30. Procedimiento de preparación de derivados de ciclodextrinas según la reivindicación 29, **caracterizado** porque la ciclodextrina de partida es un derivado selectivamente funcionalizado en su cara primaria, preferentemente mediante formación de grupos silil éteres, más preferentemente terc-butildimetilsilil éteres.

45 31. Procedimiento de preparación de derivados de ciclodextrinas según la reivindicaciones 29 y 30, **caracterizado** porque la base es preferentemente el hidruro sódico (NaH), el etilato sódico (NaEtO) o el diisopropilamido de litio (LDA), y se añade en una proporción molar ciclodextrina/ base comprendida entre 1:0,5 y 1:3.

50 32. Procedimiento de preparación de derivados de ciclodextrinas según la reivindicaciones 29-31, **caracterizado** porque en la desprotonación:

- el disolvente polar aprótico es la N,N-dimetilformamida ó el dimetilsulfóxido

- la temperatura está preferentemente comprendida entre 0°C y 30°C.

- el tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 8 y 20 horas

55 - la atmósfera inerte es preferentemente de argón ó de nitrógeno.

33. Procedimiento de preparación de derivados de ciclodextrinas según la reivindicaciones 29-32, **caracterizado** porque la funcionalización se lleva a cabo preferentemente con α, α' -dibromo-*o*-xileno, el cual se añade como sólido ó bien disuelto en un disolvente polar aprótico, preferentemente la N,N-dimetilformamida ó el dimetilsulfóxido, en una proporción molar ciclodextrina/ α, α' -dibromo-*o*-xileno comprendida entre 1:0,5 y 1:3.

60 34. Procedimiento de preparación de derivados de ciclodextrinas según la reivindicación 33, **caracterizado** porque la funcionalización se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15 y 30°C y en una atmósfera inerte preferentemente de argón o de nitrógeno.

65 35. Procedimiento de preparación de derivados de ciclodextrinas según la reivindicaciones 29-34, **caracterizado** porque la purificación se lleva cabo mediante cristalización o mediante procedimiento cromatográfico.

ES 2 294 926 B1

36. Utilización de derivados de ciclodextrinas funcionalizados en su cara secundaria para la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente en forma de solución acuosa, que contenga el derivado de ciclodextrina en proporción comprendida entre 50 mg y 500 mg por dosis unitaria y un vehículo aceptable farmacológicamente.

5 37. Utilización de derivados de ciclodextrinas funcionalizados en su cara secundaria para la preparación de un complejo de inclusión que contenga dichos derivados de ciclodextrina y una molécula farmacológicamente activa y en el cual la relación molar derivado de ciclodextrina/molécula farmacológicamente activa está comprendida entre 10:1 y 1:2.

10 38. Utilización de derivados de ciclodextrinas según la reivindicación 37, **caracterizada** porque el complejo de inclusión se emplea en una composición farmacéutica, preferentemente en forma de solución acuosa, en proporción comprendida entre 100 mg y 750 mg por dosis unitaria junto con un vehículo aceptable farmacológicamente.

15 39. Utilización de derivados de ciclodextrinas funcionalizados en su cara secundaria para la preparación de catalizadores, preferentemente de reacciones de hidroformilación, hidrogenación, hidrocianación o alquilación.

40. Utilización de derivados de ciclodextrinas funcionalizados en su cara secundaria para la preparación de fases cromatográficas para aplicaciones analíticas.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 294 926

② Nº de solicitud: 200601282

③ Fecha de presentación de la solicitud: 11.05.2006

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **C08B 37/16** (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	P. BALBUENA et al., "The o-xylylene protecting group in carbohydrate chemistry", Poster P003, 13th European Carbohydrate Symposium, 21-26 agosto 2005, Bratislava, Eslovaquia [recuperado el 21.02.2008]. Recuperado de Internet: <URL:http://www.eurocarb.sk/abstracts/p003.pdf>, ver compuest	1-4,12,13
Y		1. 29-35
Y	M. GARCIA-MORENO et al., "Intramolecular Benzyl protection delivery: A practical synthesis of DMDP and DGDP from d-fructose", Org. Lett., 2006 [accesible en línea el 18.12.2005], vol.8, nº 2, páginas 297-299, ver esquema 3.	29-35
X	T. CAROFIGLIO et al., "Synthesis of 6I-amino-6I-deoxy-2I-VII,3I-VII-tetradeca-O-methyl-cyclomaltoheptaose", Carbohydr. Res., 2004, vol. 339, páginas 1361-1366, ver esquemas 1 y 2.	1
Y		29-35
X	FR 2839313 A1 (CHELATOR) 07.11.2003, página 4, línea 1 - página 5, línea 19; ejemplos.	1,26,37, 38,40
X	WO 2004087768 A1 (CNRS, UNIV. J. FOURIER, CSIC, UNIV. SEVILLA) 14.10.2004, reivindicaciones.	1,8,17,26, 36-38
A	P. ZHANG et al., "Formation of amphiphilic cyclodextrins via hydrophobic esterification at the secondary hydroxyl face", Tetrahedron Lett., 1991, vol. 32, nº 24, páginas 2769-2770.	1-40
A	E. ENDELINGER et al., "Capped cyclodextrins"; Chem. Rev., 2003, vol. 103, nº 11, páginas 4147-4173, ver apartado 2.2.	1-40

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

27.02.2008

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/1