(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 362 940**

(51) Int. Cl.:
C07H 15/04 (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07H 3/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07739277 .7**
(96) Fecha de presentación : **22.03.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2000473**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2008**

(54) Título: **Compuesto de trehalosa y producto farmacéutico que comprende dicho compuesto.**

(30) Prioridad: **27.03.2006 JP 2006-85245**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **15.07.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **15.07.2011**

(73) Titular/es: **OTSUKA CHEMICAL Co., Ltd.**
2-27, Otedori 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0021, JP

(72) Inventor/es: **Nishizawa, Mugio;**
Imagawa, Hiroshi y
Yamamoto, Hirofumi

(74) Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 362 940 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Compuesto de trehalosa y producto farmacéutico que comprende dicho compuesto.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de trehalosa y a un producto farmacéutico que comprende dicho compuesto de trehalosa.

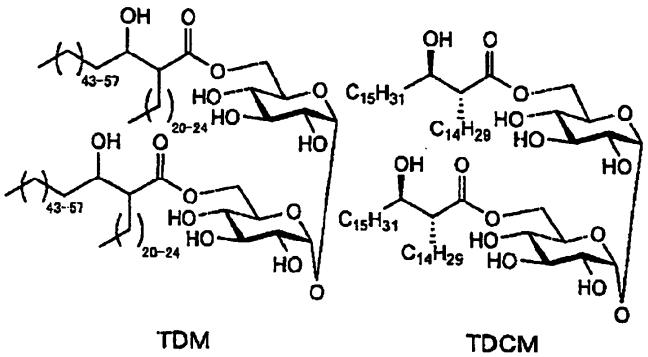
Antecedentes de la técnica

La adenosina está ampliamente distribuida por todo el cuerpo, tal como en el sistema nervioso, y está implicada, a través de receptores de adenosina, en el control de diversas funciones entre células. Los receptores de adenosina se clasifican en los subtipos A1, A2 (2A y 2B) y A3. La distribución tisular y las funciones de los receptores están empezando a ser identificadas.

Entre estos receptores de adenosina, el receptor A3 humano está distribuido por todos los tejidos, tales como pulmón, hígado, placenta, cerebro, aorta, riñón, testículo, corazón, etc. Este receptor se activa por inflamación, hipoxia, isquemia, etc., del tejido mencionado anteriormente. Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, un antagonista del receptor A3 de adenosina se considera útil como un fármaco antiasmático, un agente terapéutico para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una medicina para la protección del cerebro, un antiflogístico, etc.

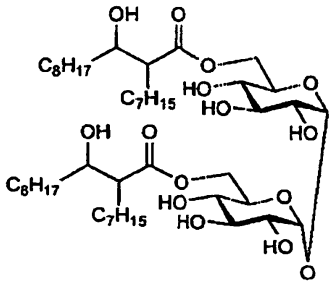
Como antagonista del receptor A3 de adenosina, el documento de patente 1 describe un compuesto que tiene la estructura de pirimidina; el documento de patente 2 describe un compuesto que tiene la estructura de adenina. Como se puede observar en las descripciones de estas publicaciones, los antagonistas convencionales del receptor A3 de adenosina tienen una estructura común con la base de adenosina.

Hasta el momento, el dimicolato de trehalosa (TDM) y el dicorinomicolato de trehalosa (TDCM) son conocidos como diésteres de trehalosa. El TDM está identificado como un glucolípido presente sobre la superficie celular de Mycobacterium tuberculosis, y es conocido que muestra actividad adyuvante inmunitaria y actividad antitumoral. TDCM, un análogo que tiene una cadena de carbono más corta que la de TDM, se aísla de Corynebacterium spp. Se encuentra que TDCM y su estereoisómero muestran, respectivamente, actividad antitumoral y actividad inhibidora de la metástasis del cáncer.



El documento de patente 3 describe diésteres de ácidos grasos de C_7-C_{21} y trehalosa. Sin embargo, los ésteres de diácidos grasos con trehalosa se usan aquí como un tensioactivo. Estos ésteres sólo se mencionan como tensioactivos, junto con monoésteres de ácidos grasos con trehalosa, y alquilidentrehalosa, y con tensioactivos aniónicos, etc.; en la publicación no se describen ejemplos específicos de tales diésteres.

El documento 1 no de patente y el documento 2 no de patente describen además el compuesto de diéster de trehalosa mostrado a continuación.



Sin embargo, el documento 1 no de patente describe simplemente la aplicación de este compuesto como una muestra de medida para FD-MS; el documento 2 no de patente simplemente describe el examen del efecto del compuesto (glucolípido) sobre una membrana fosfolipídica.

Documento 1 de patente: Publicación de patente japonesa sin examinar nº H11-158073

Documento 2 de patente: Publicación de patente japonesa sin examinar nº 2003-519102

Documento 3 de patente: Publicación de patente japonesa sin examinar nº H11-171727 (reivindicación 6, y Ejemplos)

Documento 1 no de patente: Jean-Claude Prome, Germain Puzo, Israel Journal of Chemistry, volumen 17, páginas 172-176, (1978)

Documento 2 no de patente: Y. Kasahara, Y. Ashihara, Clinical Chemistry, volumen 27, nº 11, páginas 1922-1925, (1981).

Exposición de la invención

Problemas que debe resolver la invención

Como se describe anteriormente, un antagonista del receptor A3 de adenosina tiene diversas funciones fisiológicas, y se espera que se use como una medicina; por lo tanto, se espera el desarrollo de un antagonista que tenga una afinidad muy superior por receptores A3 de adenosina.

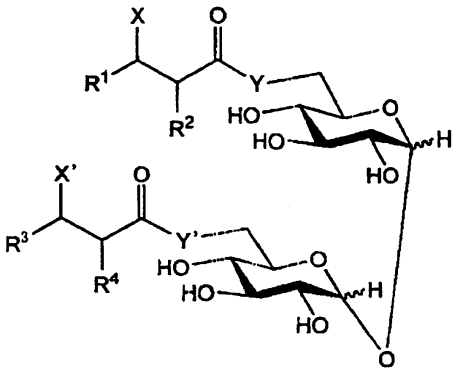
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga afinidad elevada por receptores A3 de adenosina.

Medios para resolver los problemas

Con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente, se ha realizado una intensa investigación para desarrollar un compuesto que muestre afinidad excelente por receptores A3 de adenosina. En consecuencia, se ha encontrado que un diéster recientemente sintetizado de trehalosa y un ácido graso que tiene un número relativamente bajo de carbonos muestra una actividad antagonista notablemente superior frente a receptores A3 de adenosina, en comparación con diésteres de trehalosa y un ácido graso que tiene un número de carbonos relativamente elevado. La presente invención se logra basándose en dichos hallazgos.

La presente invención proporciona un compuesto de trehalosa y un producto farmacéutico que contiene el compuesto de trehalosa según los Apartados 1 a 11.

Apartado 1. Un compuesto de trehalosa representado por la Fórmula General (1):



(1)

en la que X y X' son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, o un grupo alcoxi de C_1-C_6;

Y e Y' son iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de oxígeno o $-NR^5-$, en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6;

R^1 y R^3 representan cada uno un grupo alquilo de C_1-C_7; y R^2 y R^4 representan cada uno un grupo alquilo de C_3-C_6.

Apartado 2. El compuesto de trehalosa según el Apartado 1, en el que X y X' son ambos átomos de hidrógeno.

Apartado 3. El compuesto de trehalosa según el Apartado 1, en el que X y X' son ambos grupos hidroxi.

Apartado 4. El compuesto de trehalosa según el Apartado 1, en el que X y X' son ambos grupos metoxi.

Apartado 5. El compuesto de trehalosa según cualquiera de los Apartados 1 a 4, en el que Y e Y' son ambos átomos de oxígeno.

Apartado 6. El compuesto de trehalosa según cualquiera de los Apartados 1 a 4, en el que Y e Y' son ambos -NH-.

Apartado 7. El compuesto de trehalosa según cualquiera de los Apartados 1 a 6, en el que R^1 y R^3 son ambos grupos n-hexilo.

Apartado 8. El compuesto de trehalosa según cualquiera de los Apartados 1 a 6, en el que R^2 y R^4 son ambos grupos n-pentilo.

Apartado 9. El compuesto de trehalosa según el Apartado 1, que se selecciona de entre el grupo constituido por:

6,6'-bis-[(2-pentilnonanoilamino)]-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-[(2-pentilheptanoil)]-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoilamino]-didesoxi-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-[(2R,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa; y
6,6'-bis-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa.

Apartado 10. Un producto farmacéutico que comprende el compuesto de trehalosa según cualquiera de los Apartados 1 a 9.

Apartado 11. Un antagonista del receptor A3 de adenosina que comprende el compuesto de trehalosa según cualquiera de los Apartados 1 a 9.

En la presente invención, la expresión "grupo alquilo de C_1-C_7" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático de C_1-C_7 de cadena lineal o ramificada, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isoamilo, n-hexilo, n-heptilo, y similar. R^1 ó R^2 es preferentemente un grupo alquilo de C_1-C_7 de cadena lineal, más preferentemente un alquilo de C_2-C_6 de cadena lineal, aún más preferentemente un alquilo de C_3-C_6 de cadena lineal, y más preferentemente n-hexilo.

La expresión "Grupo alquilo de C_1-C_6" y "grupo alquilo de C_3-C_6" se refieren respectivamente a un grupo alquilo que tiene un número de carbono de 1 a 6 y 3 a 6 entre los grupos alquilo de C_1-C_7 mencionados anteriromente. R^3 ó R^4 es preferentemente un grupo alquilo de C_3-C_6 de cadena lineal, más preferentemente un grupo alquilo de C_4-C_6 de cadena lineal, y más preferentemente n-pentilo. R^5 representa preferentemente un grupo alquilo de C_1-C_4, más preferentemente un grupo alquilo de C_1-C_2, y aún más preferentemente metilo.

La expresión "Grupo alcoxi de C_1-C_6" se refiere a un grupo de oxi de hidrocarburo alifático de C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, y similares. Es preferentemente un alcoxi de C_1-C_4, más preferentemente un alcoxi de C_1-C_2, y más preferentemente metoxi.

En la fórmula que representa el compuesto de trehalosa de la presente invención, X y X' son preferentemente ambos átomos de hidrógeno, grupos hidroxi, o grupos metoxi. Además, Y e Y' son preferentemente ambos átomos de oxígeno, o -NH-.

El compuesto representado por la Fórmula (1) puede contener uno o más centros asimétricos, y puede existir como enantiómeros o diastereoisómeros. La presente invención engloba mezclas de los mismos, así como isómeros individuales separados.

La trehalosa tiene tres tipos, tal como α,α'-trehalosa, α,β'-trehalosa, y β,β'-trehalosa. Como compuesto de trehalosa de la presente invención, se prefiere α,α'-trehalosa.

El compuesto representado por la Fórmula (1) y una sal del mismo puede estar presente como solvatos, que todavía caen dentro del alcance de la presente invención. Además, el compuesto representado por la Fórmula (1) según la invención engloba una forma marcada radioactivamente, que es útil para investigación biológica.

Los ejemplos específicos de los compuestos de trehalosa de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

6,6'-bis-N-(2-pentilnonanoilamino)-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-(2-pentilheptanoil)-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2R,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6-O-[(2R,3R)-3-hiroxi-2-pentilnonanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2R,3R)-2-hexil-3-hidroxidecanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2S,3S)-2-hexil-3-hidroxidecanoil]-α,α'-trehalosa
6-O-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-hexildecanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-hexildecanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-(2-butilhexanoil)-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-(2-hexiloctanoil)-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-(2-pentilnonanoil)-α,α'-trehalosa
6-O-[(2R,3R)-2-butil-3-hidroxioctanoil]-6'-O-[(2S,3S)-2-butil-3-hidroxioctanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-N-(2-hexiloctanoilamino)-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa

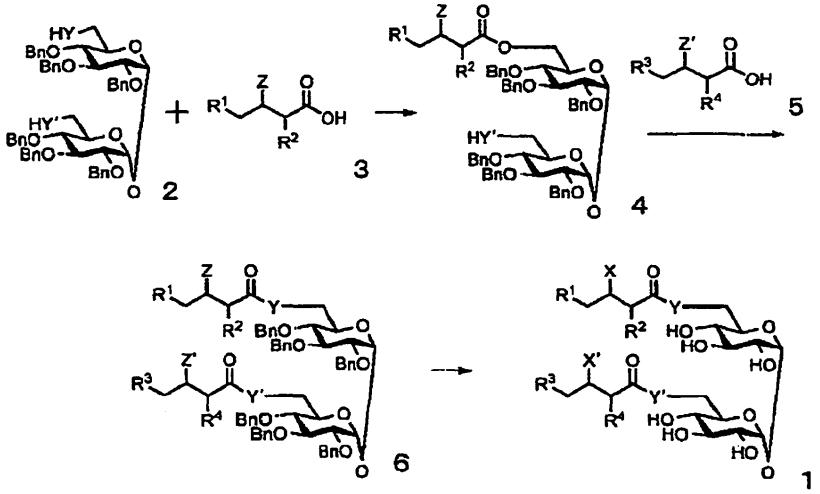
Los ejemplos preferibles de los compuestos de trehalosa de la presente invención incluyen los siguientes compuestos.

6,6'-bis-N-(2-pentilnonanoilamino)-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-(2-pentilheptanoil)-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2R,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-nentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6-O-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa
6,6'-bis-O-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa

Un producto farmacéutico y un antagonista del receptor A3 de adenosina de la presente invención contienen el compuesto de trehalosa mencionado anteriormente.

El compuesto de trehalosa de la presente invención representado por la Fórmula General (1) (denominado a continuación algunas veces como "Compuesto de Trehalosa (1)") se puede producir según, por ejemplo, el siguiente Esquema Sintético 1.

Esquema Sintético 1



En el esquema sintético anterior, Y, Y', y R^1-R^4 tienen el mismo significado como se define anteriormente. Bn representa un grupo bencilo. Z y Z' representan, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_1-C_6, que están

incluidos en las definiciones de X y X', o un grpo –Obn. El esquema anterior sólo muestra el Compuesto de Trehalosa 2, etc., siendo α,α'-trehalosa. Sin embargo, también se pueden sintetizar de la misma manera α,β'- y β,β'-trehalosa.

El Esquema Sintético 1 es un procedimiento para producir Compuesto de Trehalosa (1) mediante una reacción de esterificación o una reacción de amidación de Compuesto de Trehalosa 2, y Compuestos de Ácidos Carboxílicos 3 y 5.

Entre los Compuestos de Trehalosa 2 usados como material de partida, aquel en el que Y e Y' son ambos átomos de oxígeno puede ser cualquiera de los comercialmente disponibles, o se puede sintetizar a partir de una trehalosa, etc., según un método conocido. Por ejemplo, la α,α'-trehalosa se puede obtener fácilmente puesto que es de origen natural. La α,β'- y β,β'-trehalosa se pueden obtener haciendo reaccionar respectivamente, en un disolvente, una mezcla de α- o β-D-glucopiranosa y cloruro de α-D-glucopiranosilo, en el que los grupos hidroxi en las posiciones 2, 3, 4 y 6 están protegidos, en presencia de AgOTf y un tamiz molecular 4A (véase M. Nishizawa et al., Chem. Pharm. Bull., volumen 42 (4), páginas 982-984, 1994). Con respecto a la trehalosa, el grupo hidroxi en la posición 6 y otros grupos hidroxi tienen diferentes reactividades; por lo tanto, el Compuesto de Trehalosa 2 en el que Y e Y' son ambos átomos de oxígeno se puede sintetizar de forma relativamente fácil. Un compuesto de trehalosa en el que Y e Y' son ambos $–NR^5$-, y un compuesto de trehalosa en el que uno de Y e Y' es un átomo de óxigeno y el otro es $–NR^5$-, se puede sintetizar según un procedimiento descrito en el documento (Wang J. et al., Bioorganic Medicinal Chemistry, volumen 12, páginas 6397-6413, 2004), o un procedimiento similar al mismo. Los Compuestos de Ácidos Carboxílicos 3 y 5 utilizables empleados aquí pueden ser cualquiera de los comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar según Esquemas Sintéticos 2 a 4 descritos más tarde.

En la primera etapa del Esquema Sintético 1 (a continuación, cada etapa de los esquemas se denomina secuencialmente como "Etapa 1", etc.), el Compuesto de Trehalosa 4 se obtiene mediante una reacción de esterificación o una reacción de amidación del Compuesto de Trehalosa 2 y el Compuesto de Ácido Carboxílico 3. Después, el Compuesto de Trehalosa 6 se obtiene mediante una reacción de esterificación o una reacción de amidación del Compuesto de Trehalosa 4 y el Compuesto de Ácido Carboxílico 5.

Se puede aplicar cualquier método de reacción general a tal reacción de esterificación y de amidación, tal como, por ejemplo, métodos de deshidratación (incluyendo un método de carbodiimida), métodos con anhídridos de ácidos mixtos, métodos con ésteres activados, y similares. En estos métodos, los agentes deshidratantes utilizables pueden ser cualquier agente que se use habitualmente en una síntesis de éster o síntesis de amida a partir de un alcohol o una amina y un ácido carboxílico. Los ejemplos incluyen ácidos minerales, tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, etc.; ácidos orgánicos, tales como ácido paratoluenosulfónico, ácido canfosulfónico, etc.; ácidos de Lewis, tales como fluoruro de boro-eterato, etc., y carbodiimidas. Las condiciones de reacción del método de carbodiimida, que es uno de los métodos de deshidratación, por ejemplo, implican usar, como agente deshidratante, carbodiimidas, tales como diciclohexilcarbodiimida, hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, etc.; y añadir un catalizador, tal como dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinopiridina, etc. A fin de facilitar la reacción, se pueden usar dispositivos, tales como un separador de agua Dean-Stark, que usa, como disolvente, benceno, tolueno, etc.; un extractor Soxhlet que contiene un secante, etc. Los ejemplos de secantes utilizables incluyen sulfato de magnesio anhidro, tamices moleculares (4A, 5A), etc. Las proporciones del compuesto de material de partida, del agente deshidratante, y del catalizador no están limitadas, y se pueden seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo.

La reacción de esterificación o reacción de amidación mencionada anteriormente se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables no están limitados en tanto que el disolvente muestre solubilidad moderada de un compuesto de material de partida, y sea inactivo, no teniendo efectos adversos durante la reacción. Los ejemplos de tales disolventes incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, y cloruro de etileno, etc.; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, monoglima, etc.; e hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno, etc.

La temperatura de la reacción de la esterificación o amidación no está limitada, pero está habitualmente comprendida entre 0ºC y 200ºC, y preferentemente entre la temperatura ambiente y 100ºC. El tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 1 semana, y preferentemente de 1 a 24 horas.

Después de que la reacción haya terminado, la disolución de la reacción mezclada se sometió a tratamientos generales, tales como separación y eliminación del subproducto, secado del producto, destilación del disolvente, etc., y después a purificación según un método general, tal como cromatografía en columna sobre gel de sílice.

En la reacción de la Etapa 1, el grupo HY en la posición 6 de las glucosas en los Compuestos de Trehalosa 4 se pueden esterificar, etc. Por lo tanto, el Compuesto de Trehalosa 4 deseado, en el que se esterificó el grupo HY en la posición 6, se recupera y se purifica después de la reacción. Como alternativa, a fin de mejorar el rendimiento de la reacción, un grupo HY' en la posición 6 del Compuesto de Trehalosa 2 usado como material de partida, que no se desea que se esterifique con el Compuesto de Ácido Carboxílico 3, se puede proteger selectivamente antes de que

se lleve a cabo la reacción. Después, cuando la reacción de esterificación o la reacción de amidación está terminada, tal grupo HY' se puede desproteger selectivamente.

A continuación, en la Etapa 2, el grupo HY' del Compuesto de Trehalosa 2, que no se esterificó en la Etapa 1, se esterifica o amida con el Compuesto de Ácido Carboxílico 5 de la misma manera que en la Etapa 1 anterior.

Cuando el compuesto objetivo es Compuesto de Trehalosa 1, en el que ambas porciones de ácido carboxílico son idénticas, se pueden llevar a cabo en una única etapa dos etapas de reacción de esterificación, etc., en el Esquema de Síntesis 1. Específicamente, el uso de una cantidad de alrededor de 1 mol de Compuesto de Ácido Carboxílico 3 por mol de Compuesto de Trehalosa 2 permite producir, como producto principal, un monoéster o una monoamida, mientras que el uso de una cantidad de 2 moles o más del compuesto de ácido carboxílico permite producir, como producto principal, diésteres, etc., en los que dos de los grupos hidroxi en la posición 6 están esterificados por un compuesto de ácido carboxílico idéntico.

Subsiguientemente, el Compuesto de Trehalosa 6 obtenido en las Etapas 1 y 2 se somete a una reacción de hidrogenación catalítica en una atmósfera de hidrógeno para producir el Compuesto de Trehalosa (1) de la presente invención. Los catalizadores utilizables pueden ser cualquiera de los empleados convencionalmente en una reacción de hidrogenación por contacto, tales como, por ejemplo, óxido de platino, platino sobre carbón, hidróxido de paladio, paladio sobre carbón, níquel Raney, etc. Su cantidad es generalmente de 0,1 a 50% en masa basado en el sustrato, y la presión de hidrógeno es habitualmente de 1 a 1000 atmósferas, y preferentemente de 1 a 3 atmósferas.

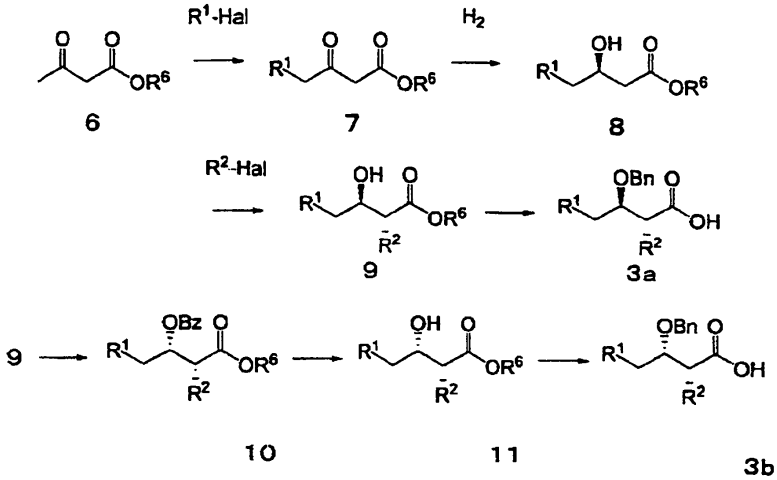
Dicha reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables incluyen cualesquiera disolventes inactivos que no tienen efectos adversos durante la reacción. Los ejemplos incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, etc.; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de metilo, etc.; e hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano, etc. Aunque la temperatura de la reacción no está limitada, habitualmente es de 0ºC a 100ºC, y preferentemente desde la temperatura ambiente hasta 50ºC. El tiempo de reacción es habitualmente de 1 a 50 horas, y preferentemente de 1 a 30 horas.

Después de las reacciones de cada etapa, la disolución resultante se somete a tratamientos generales, tales como la separación del catalizador por filtración, la destilación del disolvente, etc., y después a purificación según un método general, tal como extracciones con disolventes, cromatografía en columna sobre gel de sílice, etc.

El Compuesto de Ácido Carboxílico 3, usado como compuesto de material de partida en el Esquema Sintético 1, se puede producir según, por ejemplo, los siguientes Esquemas Sintéticos 2 a 4. En los Esquemas Sintéticos 2 a 4, el Compuesto de Ácido Carboxílico 3 se describe como un compuesto objetivo. El Compuesto de Ácido Carboxílico 5, que también se usa como un compuesto de material de partida, se puede producir de la misma manera que el Compuesto de Ácido Carboxílico 3.

Entre los Compuestos de Ácido Carboxílico 3 usados como material de partida en el Esquema Sintético 1, los Compuestos de Ácido Carboxílico 3a y 3b usados para obtener un compuesto en el que el grupo X es finalmente un grupo hidroxi se pueden sintetizar según, por ejemplo, el Esquema Sintético 2 a continuación.

Esquema Sintético 2



En el esquema sintético anterior, R^1, R^2 y Bn tienen los mismos significados como se define anteriormente. R^6 representa un grupo alquilo de C_1-C_6; Hal representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.; Bz representa un grupo benzoílo; Z y Z' representan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_1-C_6, los cuales están ambos incluidos en las definiciones de X y X', o un grupo –Obn. El esquema anterior sólo muestra el (R)-Compuesto 8; sin embargo, el (S)-compuesto se puede sintetizar también como se

explica más abajo. Por lo tanto, en el Esquema Sintético 2 anterior se pueden sintetizar cuatro isómeros ópticos en las posiciones 2 y 3.

El Esquema Sintético 2 es un procedimiento para producir un compuesto de ácido carboxílico en el que el grupo Z es un grupo .OBn. El compuesto de ácido carboxílico producido se usa como Compuesto de Ácido Carboxílico 3 ó 5, que se usan como materiales de partida en el Esquema Sintético 1, para producir Compuesto de Trehalosa (1) en el que el grupo X es finalmente un grupo hidroxi.

El Éster Acetoacético 6 utilizable, empleado como material de partida, puede ser, puesto que tiene una estructura relativamente simple, cualquiera de los comercialmente disponibles, o se puede sintetizar según un método conocido.

La Etapa 1 del Esquema Sintético 2 es un procedimiento para sintetizar el Compuesto 7 sometiendo al Éster Acetoacético 6 a una reacción con haluro de alquilo en presencia de un compuesto básico. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de yoduros metálicos, tales como yoduro de sodio, yoduro de potasio, etc. Los ejemplos preferibles de R^6, que es un grupo protector para grupos carboxilo, incluyen metilo, etilo, isopropilo, grupo t-butilo, etc.

Se pueden utilizar cualesquiera compuestos básicos conocidos. Se prefieren hidruro de sodio, hidruro de potasio, n-butil-litio, y bases fuertes similares. Se pueden usar en combinación.

La proporción de Éster Acetoacético 6 y un haluro de alquilo no está limitada, y se selecciona adecuadamente a partir de un amplio intervalo. Sin embargo, habitualmente es de 1 a 5 moles, y preferentemente 1 a 1,5 moles de haluro de alquilo por mol de Éster Acetoacético 6. Además, la proporciones de Éster Acetoacético 6 y un compuesto básico no está limitada, y se selecciona de forma adecuada a partir de un amplio intervalo. Sin embargo, habitualmente es de 1 a 1,5 moles, y preferentemente de 2 a 3 moles del compuesto básico por mol de Éster Acetoacético 6.

La reacción en la Etapa 1 se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables incluyen cualesquiera disolventes inactivos que no tengan efectos adversos durante la reacción. Los ejemplos incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, monoglima, etc.; e hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, etc. Aunque la temperatura de la reacción no está limitada, habitualmente es de -20ºC a 100ºC, y preferentemente de -10ºC hasta la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente de 30 minutos a 30 horas, y preferentemente de 1 a 10 horas.

En la siguiente Etapa 2, el Compuesto 7 se reduce añadiendo una pequeña cantidad de una base, tal como trietilamina, etc., para sintetizar el Compuesto 8.

El Compuesto 8 ópticamente activo se produce según una reacción de hidrogenación asimétrica, usando como catalizador un ligando asimétrico o un complejo del mismo. Los ligandos asimétricos o complejos del mismo utilizables pueden ser cualquiera de aquellos en tanto que se usen en una reacción de hidrogenación asimétrica. Los ejemplos incluyen un complejo a base de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (por ejemplo, un complejo de BINAP con rutenio ópticamente activo); complejos diamínicos, tales como complejos de 1,2-dianilinoetano con rutenio ópticamente activos, etc.; complejos de bis(oxazolinil)piridina con rodio, etc. Entre estos catalizadores, el uso de (R)-dicloro(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil)rutenio (en lo sucesivo denominado como "BINAP-Ru") para la reducción facilita la producción del (R)-Compuesto 8 con un rendimiento óptico elevado; el uso de (S)-BINAP-Ru facilita la producción del (S)-Compuesto 8 con un rendimiento óptico elevado. La cantidad usada es una cantidad catalítica, y la proporción es habitualmente de 0,0001 a 0,5 moles, y preferentemente de 0,001 a 0,1 moles por mol de Compuesto 7.

La reacción en la Etapa 2 se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables pueden ser cualquiera de aquellos que no tengan efectos adversos durante la reacción. Los ejemplos incluyen metanol, etanol, isopropanol, y alcoholes similares; tetrahidrofurano, éter dietílico, monoglima, y éteres similares.

Aunque la temperatura de la reacción no está limitada, habitualmente está comprendida entre 0ºC y 200ºC, y preferentemente entre 0ºC y 50ºC. El tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 5 días, y preferentemente de 1 hora a 30 horas.

La reacción se lleva a cabo en una atmósfera de hidrógeno usando un recipiente resistente a la presión. La presión de hidrógeno es habitualmente de 1 a 200 atmósferas, y preferentemente de 2 a 100 atmósferas.

A continuación, en la Etapa 3, el Compuesto 8 se alquila con un haluro de alquilo en presencia de un compuesto básico, para producir el Compuesto 9. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de yoduros metálicos, tales como yoduro de sodio, yoduro de potasio, etc. Los ejemplos preferibles del compuesto básico incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, n-butil-litio, LDA (diisopropilamiduro de litio), y bases fuertes similares. Estos se pueden usar en combinación.

El producto producido en la reacción tiene principalmente una conformación anti del grupo hidroxi del Compuesto 9 y el grupo alquilo recientemente introducido. Específicamente, el (R)-Compuesto 8 produce el (RR)-Compuesto 9, y el (S)-Compuesto 8 produce el (SS)-Compuesto 9, respectivamente, con una diastereoselectividad elevada de 97% o más.

La proporción de Compuesto 8 y un haluro de alquilo no está limitada, y se puede seleccionar de forma adecuada a partir de un intervalo amplio. Un haluro de alquilo se emplea habitualmente en una proporción de 1 a 5 moles, y preferentemente de 1 a 2 moles por mol de Compuesto 8. La proporción de Compuesto 8 y un compuesto básico no está limitada, y se puede seleccionar de forma adecuada a partir de un amplio intervalo. Sin embargo, habitualmente es de 1 a 10 moles, y preferentemente de 2 a 4 moles del compuesto básico por mol de Compuesto 8.

Dicha reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables incluyen cualesquiera disolventes inactivos que no tengan efectos adversos durante la reacción. Los ejemplos incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, monoglima, y éteres similares; y tolueno, xileno, e hidrocarburos aromáticos similares. Aunque la temperatura de la reacción de tal reacción no está limitada, habitualmente es de -78ºC a 50ºC, y preferentemente de -78ºC a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente de 1 a 30 horas, y preferentemente de 30 minutos a 5 horas.

A continuación, en la Etapa 4, el Compuesto 9 se somete a una reacción de eterificación reductora, y después el producto resultante se somete a hidrólisis para sintetizar el Compuesto de Ácido Carboxílico 3a. Específicamente, el Compuesto 9 se trata en primer lugar con trimetilclorosilano en presencia de un compuesto básico, para dar éter silílico. A continuación, se añaden benzaldehído y trietilsilano al éter silílico obtenido, que se somete a una reacción de eterificación reductora a una temperatura baja en presencia de triflato de trimetilsililo como catalizador para producir un compuesto que tiene un grupo hidroxi bencilado. Posteriormente, cuando R^6 es un grupo t-butilo, un incremento, después de la reacción, de la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente permite liberar el grupo t-butilo, haciendo posible producir el Compuesto 3a objetivo en una cazuela.

En la reacción de sililación como el primer proceso de la reacción, el agente de trimetilsililación utilizable puede ser cualquiera de aquellos empleados habitualmente en una reacción de trimetilsililación. Los ejemplos incluyen clorotrimetilsilano y haluros de trimetilsilano similares; hexametildisilazanos; y bis(trimetilsilil)urea, etc. La proporción de Compuesto 9 y un agente de sililación no está limitada, y se puede seleccionar de una amplia variedad. El agente de sililación se usa habitualmente en una proporción de 1 a 5 moles, preferentemente 1 a 2 moles por mol de Compuesto 9.

Los ejemplos de un compuesto básico utilizable aquí incluyen cualesquiera compuestos inorgánicos o compuestos orgánicos que se usan en una reacción de sililación habitual. Los ejemplos preferibles son aminas orgánicas, tales como trietilamina, piridina, etc. La proporción de Compuesto 9 y un compuesto básico no está limitada, y se puede seleccionar de un amplio intervalo. El compuesto básico se usa habitualmente en una proporción de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 2 moles por mol de Compuesto 9.

Posteriormente, la Etapa 4 se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Un catalizador preferible es triflato de trimetilsililo. La cantidad usada es una cantidad catalítica. Específicamente, es de 0,01 a 0,8 moles por mol de Compuesto 9.

En la reacción de eterificación reductora como la segunda etapa de la reacción, la proporción de benzaldehído, trietilsilano y Compuesto 9 no está limitada, y se puede seleccionar de un amplio intervalo. El trietilsilano y un reactivo de Compuesto 9 se usan cada uno habitualmente en una proporción de 1 a 10 moles, y preferentemente 1 a 2 moles por mol de benzaldehído.

Dicha reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables incluyen cualesquiera disolventes inactivos que no tienen efectos adversos durante la reacción. Los ejemplos incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, monoglima, etc.; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloruro de etano, etc.; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno, etc.; acetonitrilos; y DMF, etc.

Aunque la temperatura de la reacción en esta etapa no está limitada, habitualmente es de -20ºC a 100ºC, y preferentemente de 0ºC a 50ºC. El tiempo de reacción es habitualmente de 5 minutos a 24 horas, y preferentemente de 30 minutos a 10 horas. Además, aunque la temperatura de la reacción en el procedimiento no está limitada, habitualmente es de -80ºC a 50ºC, y preferentemente de -80ºC a 0ºC. El tiempo de reacción es habitualmente de 5 minutos a 24 horas, y preferentemente de 30 minutos a 10 horas.

En la Etapa 5, se puede sintetizar el Compuesto 10, que tiene un grupo hidroxi que está estéricamente invertido. Especialmente, el Compuesto 8 se somete a una reacción de Mitsunobu con azodicarboxilato de dialquilo, trifenilfosfina y ácido benzoico.

Los ejemplos de azodicarboxilato de dialquilo utilizable incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, etc. Las proporciones de azodicarboxilato de dialquilo, trifenilfosfina y ácido benzoico por mol de Compuesto 9 no están limitadas, y se pueden seleccionar de forma adecuada a partir de un amplio intervalo. Habitualmente, el azodicarboxilato de dialquilo, la trifenilfosfina y el ácido benzoico se usan cada uno en una proporción de 1 a 3 moles, preferentemente 1 a 1,5 moles por mol de Compuesto 9.

Dicha reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables son cualesquiera de aquellos usados convencionalmente en la reacción de Mitsunobu. Los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, clorobenceno, etc.

La temperatura de la reacción es habitualmente de -50 a 50ºC, y preferentemente de -30ºC a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente de 10 minutos a 10 horas, y preferentemente de 30 minutos a 3 horas.

En la Etapa 6, el grupo –Obz del Compuesto 10 se desprotege para sintetizar el Compuesto 11. Específicamente, la hidrólisis que usa un reactivo de alquilestaño se lleva a cabo según un método, tal como Salomon, etc. (Salomon, C.J.; Mata, E.G.; Mascaretti, O.A., J. Org. Chem., 1994, volumen 59, páginas 7259-7266).

Los ejemplos de reactivo de alquilestaño utilizable incluyen óxido de bistributilestaño, óxido de bistrietilestaño, etc. La proporción de tal reactivo de estaño es habitualmente de 1,5 a 2 moles, y preferentemente de aproximadamente 1,2 moles por mol de Compuesto 10.

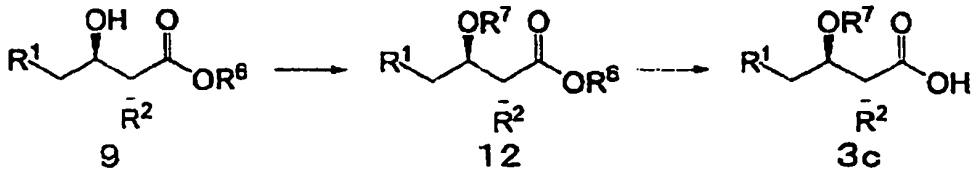
Dicha reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente. Para ello, se puede usar cualesquiera disolventes convencionales, tales como, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, clorobenceno, etc. La temperatura de la reacción está habitualmente comprendida entre 100ºC y 130ºC, y preferentemente entre 100ºC y 120ºC. El tiempo de reacción es habitualmente de 10 a 50 horas, y preferentemente de 10 a 20 horas.

Después de que las reacciones están terminadas en cada etapa, los compuestos objetivos se recuperan y purifican según procedimientos conocidos, tales como cromatografía en columna sobre gel de sílice, destilación a vacío, etc.

A continuación, en la Etapa 7, el Compuesto de Ácido Carboxílico 3b objetivo se produce a partir del Compuesto 11 en las mismas condiciones que aquellas aplicadas para producir el Compuesto de Ácido Carboxílico 3a a partir del Compuesto 9.

Entre los Compuestos de Ácido Carboxílico 3 usados como material de partida en el Esquema Sintético 1, el Compuesto de Ácido Carboxílico 3c, en el que el grupo Z es un grupo alcoxi de C_1-C_6, se puede producir, por ejemplo, según el siguiente Esquema Sintético 3.

Esquema Sintético 3



En el esquema sintético anterior, R^1, R^2 y R^6 tienen el mismo significado como se define anteriormente. R^7 representa un grupo alquilo de C_1-C_6. Aunque en el esquema anterior sólo se muestra el compuesto (2R,3R) como el Compuesto 9, los (2S,3S)-compuestos se pueden sintetizar también como se explica en el Esquema 2. Además, las conformaciones en la posición 3 de los Compuestos 9 y 12 mantenidas estéricamente se pueden invertir como se describe más tarde. En consecuencia, en el Esquema Sintético 3 se pueden producir cuatro isómeros ópticos como los Compuestos de Ácido Carboxílico 3c.

El Esquema Sintético 3 es un procedimiento para producir un compuesto de ácido carboxílico utilizando, como material de partida el Compuesto 9 usado en el Esquema Sintético 2. El compuesto de ácido carboxílico producido se usa como Compuestos de Ácido Carboxílico 3 ó 5, que son materiales de partida en el Esquema Sintético 1, para producir el Compuesto de Trehalosa (1) en el que el grupo X es finalmente un grupo alcoxi de C_1-C_6.

La Etapa 1 del Esquema Sintético 3 implica la eterificación de un grupo hidroxi de Compuesto 9. En esta etapa, se puede utilizar una reacción de eterificación alquílica, que se lleva a cabo usando un sulfonato de alquilo en presencia de un compuesto básico. El uso de los reactivos mencionados anteriormente retiene la conformación estérica en la posición 3. Los ejemplos de sulfonatos de alquilo utilizables incluyen ésteres alquílicos de ácido trifluorometanosulfónico, ésteres alquílicos de ácido p-toluenosulfónico, etc. Los ejemplos de reactivos de eterificación metílica utilizables incluyen trifluorometanosulfonato de metilo, p-toluenosulfonato de metilo, etc. La proporción de Compuesto 9 y el sulfonato de alquilo no está limitada, y se puede seleccionar de un amplio intervalo.

El sulfonato de alquilo se usa habitualmente en una proporción de 1 a 5 moles, y preferentemente 1 a 1,5 moles por mol de Compuesto 9.

Los compuestos básicos utilizables pueden ser cualquiera de un compuesto inorgánico o un compuesto orgánico. Se prefieren bases orgánicas, tales como 2,6-t-butilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, etc. La proporción de Compuesto 9 y el compuesto básico no está limitada, y se ajusta adecuadamente. Sin embargo, habitualmente está en una proporción de 1 a 5 moles, y preferentemente 1 a 2 moles de compuesto básico por mol de Compuesto 9.

Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables pueden ser cualesquiera disolventes inactivos que no tengan efectos adversos durante la reacción. Los ejemplos incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloruro de etano, etc.; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno, etc.

Aunque la temperatura de la reacción no está limitada, habitualmente está comprendida entre -20ºC y 100ºC, y preferentemente entre la temperatura ambiente y 50ºC. El tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 2 días, y preferentemente de 1 hora a 30 horas.

Aparte de la reacción de eterificación alquílica anterior, cuando se invierte la conformación estérica en la posición 3, un grupo hidroxi se puede p-toluenosulfonilar, etc., para formar un grupo saliente, y después se puede llevar a cabo una reacción S_N2 usando un alcóxido de C_1-C_6 deseado. Se pueden aplicar a la reacción cualesquiera condiciones conocidas para una reacción S_N2.

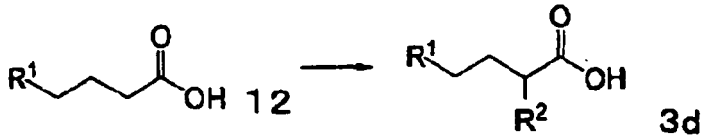
Si el Compuesto 12 obtenido en la Etapa 1 anterior es un compuesto en el que R^6 es t-C_4H_9 o prenilo, el Ácido Carboxílico 3c se puede producir descomponiendo un grupo éster usando triflato de trimetilsililo como catalizador. En esta reacción, la proporción de Compuesto 12 y triflato de trimetilsililo no está limitada, y se puede seleccionar de un amplio intervalo. El triflato de trimetilsililo aquí se usa habitualmente en una proporción de 0,05 a 2 moles, y preferentemente 0,1 a 0,7 moles por mol de Compuesto 12.

Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Los disolventes utilizables incluyen cualesquiera disolventes inactivos que no tienen efectos adversos durante la reacción. Los ejemplos incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloruro de etano, etc.; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.; e hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno, etc. Aunque la temperatura de la reacción no está limitada, habitualmente es de -20ºC a 200ºC, y preferentemente desde la temperatura ambiente hasta 50ºC. El tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 2 días, y preferentemente 1 hora a 30 horas.

Después de que las reacciones hayan terminado en cada etapa, los compuestos objetivos se recuperan y se purifican según procedimientos conocidos, tales como cromatografía en columna sobre gel de sílice, destilación a vacío, etc.

Entre los Compuestos de Ácido Carboxílico 3 usados como material de partida en el Esquema Sintético 1, el Compuesto de Ácido Carboxílico 3d en el que el grupo Z es un átomo de hidrógeno se puede sintetizar según, por ejemplo, el Esquema Sintético 4 a continuación. Si es necesario, se puede hacer referencia a Creger, J. Am. Chem. Soc., volumen 92, páginas 1397-98, 1970.

Esquema Sintético 4



En el esquema sintético anterior, R^1 y R^2 tienen el mismo significado como se define anteriormente.

El Esquema Sintético 4 es un procedimiento para obtener el Compuesto de Ácido Carboxílico 3d sometiendo al Compuesto 12 a una reacción de alquilación general. El Compuesto 12 usado como material de partida aquí puede ser cualquiera de los comercialmente disponibles.

La reacción de alquilación se puede llevar a cabo según cualquier procedimiento conocido. Los ejemplos incluyen el método descrito en Creger, J. Am. Chem. Soc., 92, páginas 1397-1398, 1970. Más específicamente, se añade una base fuerte a una disolución del Compuesto 12, restando de él un átomo de hidrógeno en la posición 2, y sometiendo a la disolución resultante a una reacción con el haluro de alquilo correspondiente.

Los ejemplos de disolventes utilizables incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc. Los ejemplos de bases fuertes utilizables incluyen hidruro de sodio, etc. Adicionalmente, se puede utilizar diisopropilamiduro de litio en combinación para llevar a cabo una reacción de intercambio entre protones y litio. Aunque la proporción de

Compuesto 12 y la base fuerte se puede seleccionar de un amplio intervalo, la base fuerte se usa habitualmente en una proporción de 0,9 a 1,2 moles por mol de Compuesto 12. La temperatura de calentamiento para esto es habitualmente alrededor de -80ºC a alrededor de 60ºC, y preferentemente alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 60ºC. El tiempo de reacción es alrededor de 30 minutos a alrededor de 6 horas.

Posteriormente, se añade un haluro de alquilo a la disolución mixta de la reacción. Aunque la proporción de Compuesto 12 y el haluro de alquilo se puede seleccionar de un amplio intervalo, habitualmente se usa en una proporción de alrededor de 1,1 a alrededor de 2 moles de haluro de alquilo por mol de Compuesto 12. La temperatura de reacción aquí se puede ajustar a alrededor de la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente alrededor de 2 horas a alrededor de 12 horas.

Después de que la reacción haya terminado, el compuesto objetivo se recupera y se purifica según procedimientos conocidos, tales como cromatografía en columna sobre gel de sílice, destilación a vacío, etc.

El Compuesto de Trehalosa (1) de la presente invención muestra una excelente selectividad por el receptor A3 de adenosina, así como una elevada afinidad por el mismo. Por lo tanto, se espera que el Compuesto de Trehalosa (1) se use como, a la vez que sirve como un antagonista del receptor A3 de adenosina, un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades provocadas por la unión de adenosina a un receptor A3 de adenosina.

El Compuesto de Trehalosa (1) de la presente invención se administra como tal o como una preparación farmacéutica a un ser humano o a un animal. Tales preparaciones farmacéuticas se obtienen formulando el compuesto de la presente invención en preparaciones farmacéuticas, usando diluyentes o excipientes empleados habitualmente, tales como cargas, extendedores, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, tensioactivos, lubricantes, etc. La forma de tales preparaciones farmacéuticas se puede seleccionar a partir de diversas formas según el objetivo de la terapia. Los ejemplos típicos incluyen comprimidos, pastillas, polvos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (disolución, suspensiones, emulsiones, etc.) y similares. Tales preparaciones farmacéuticas se pueden producir según un método habitual.

La dosis de la preparación farmacéutica anterior se selecciona de forma adecuada según el uso, la edad del paciente, el género, la gravedad de la enfermedad, y otras condiciones. El Compuesto de Trehalosa (1) como un ingrediente activo se administra habitualmente en una cantidad de 0,01 a 100 mg, y preferentemente 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por día, en dosis individuales o divididas.

Puesto que la dosis varía dependiendo de diversas condiciones, puede ser suficiente una dosis más pequeña que el intervalo anterior; o se puede necesitar una dosis mayor que el intervalo anterior.

En lo sucesivo, la presente invención se explica con más detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a ellos, y se puede hacer cualquier modificación adecuada sin separarse del espíritu y del alcance de la invención. Tales modificaciones están englobadas en el alcance técnico de la presente invención.

Efecto de la invención

El compuesto de trehalosa de la presente invención es un antagonista del receptor A3 de adenosina que muestra una elevada afinidad por un receptor A3 de adenosina. El compuesto de trehalosa de la presente invención es utilizable por lo tanto como un agente profiláctico y/o de tratamiento para enfermedades relacionadas con receptores A3 de adenosina, tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, cerebropatía, inflamaciones, y similares.

Mejor modo de poner en práctica la invención

Ejemplo de Producción A1

Producción de éster t-butílico del ácido 3-oxooctanoico

Se introdujo THF anhidro (200 ml) en un matraz seco de dos bocas al que se añadió hidruro de sodio (60% p/p, 2,71 g, 67,8 mmoles). Su temperatura se dejó caer hasta 0ºC, y se le añadió gota a gota acetoacetato de t-butilo (9,00 g, 56,9 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos mientras se mantenía su temperatura a 0ºC, y después se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución 1,6M en hexano, 39,1 ml, 62,6 mmoles). Después de que la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos a 0ºC, se le añadió 1-yodobutano (13,6 g, 73,9 mmoles), y después se agitó durante 6 horas. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio a la mezcla obtenida, y se extrajo 3 veces con éter dietílico. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 200 g, n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para producir el compuesto diana (11,3 g, 73%).
FT-IR (puro): 2979, 2873, 1748 cm^{-1}

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,29 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,58 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,33 (2H, s)
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13,6, 22,2, 22,9, 27,7, 28,1, 31,0, 42,6, 50,4, 81,4, 166,3, 203,1
EIMS m/z (%) 215 (7 M^++1), 199 (10), 159 (100), 89 (18)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{12}H_{23}O_3$ (M^++1) 215,1647, Valor real de la medida: 215,1644

Ejemplo de Producción A-2

Producción de éster t-butílico del ácido 3-oxo-nonanoico

El compuesto diana (10,8 g, 66%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción A-1, salvo que se usó 1-yodopentano (14,6 g, 73,7 mmoles).
FT-IR (puro) 2958, 2932, 2860, 1740, 1715 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,28 (6H, m), 1,47 (9H, s), 1,59 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,34 (2H, s)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,4, 23,4, 27,9, 28,7, 31,5, 42,9, 50,6, 81,8, 166,5, 203,5
CIMS m/z (%) 229 (54 M^++1), 213 (70), 174 (92), 173 (100), 172 (85), 155 (52), 113 (92), 102 (55)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{13}H_{25}O_3$ (M^++1) 229,1804, Valor real de la medida: 229,1810

Ejemplo de Producción A-3

Producción de éster t-butílico del ácido 3-oxodecanoico

El compuesto diana (9,10 g, 96%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción A-1, salvo que se usó 1-yodohexano (12,4 g, 58,5 mmoles).
FT-IR (puro) 2955, 2929, 2857, 1735, 1714 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,28 (8H, m), 1,47 (9H, s), 1,59 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,34 (2H, s)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,2, 22,8, 23,7, 28,1, 28,5, 29,2, 31,8, 43,1, 50,8, 82,0, 166,7, 203,6
EIMS m/z (%) 242 (1M^+), 186 (35), 169 (32), 127 (73), 102 (95), 57 (100)
HRMS (EI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{14}H_{26}O_3$ (M^+) 242,1882, Valor real de la medida: 242,1876

Ejemplo de Producción B-1

Producción de éster t-butílico del ácido (R)-3-hidroxioctanoico

El éster t-butílico del ácido 3-oxooctanoico (4,50 g, 21,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción A-1 y dicloro[(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]rutenio (II) (abreviado aquí más abajo como (R)-BINAP-$RuCl_2$) (40 mg, 50,3 μmoles) se disolvieron en metanol (10 ml) desgasificado por congelación con nitrógeno líquido. La disolución metanólica obtenida se agitó durante 42 horas usando un autoclave (SUS-316; Taiatsu) a temperatura ambiente en 60 atm. de hidrógeno. La disolución de la reacción se condensó entonces, y se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice: 150 g, n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para producir el compuesto diana (4,11 g, 89%).
$[\alpha]_D^{20}$ -21,6° (c 2,1)
FT-IR (puro) 3449, 2978, 1738 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,89 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,24-1,53 (17H, m), 2,31 (1H, dd, J = 16,4 Hz, 8,9 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,4 Hz, 3,2 Hz), 3,10 (OH, d, J = 3,9 Hz), 3,95 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 13,9, 22,5, 25,1, 28,0, 31,7, 36,4, 42,3, 68,0, 81,1, 172,5
CIMS m/z (%) 217 (3 M^++1), 183 (8), 161 (100), 143 (25), 89 (18)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{12}H_{25}O_3$ (M^++1) 217,1804, Valor real de la medida: 217,1813

Ejemplo de Producción B-2

Producción de éster t-butílico del ácido (S)-3-hidroxioctanoico

El compuesto diana (4,12 g, 91%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción B-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido 3-oxooctanoico (4,50 g, 20,9 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción A-1 y, como catalizador, dicloro[(S)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]rutenio (II) (abreviado aquí más abajo como (S)-BINAP-$RuCl_2$) (40 mg, 50,3 μmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +21,3°(c 2,0)
FT-IR (puro) 3455, 2980, 1739 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,89 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,24-1,53 (17H, m), 2,33 (1H, dd, J = 16,4 Hz, 8,9 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,4 Hz, 3,2 Hz) 3,10 (OH, d, J = 3,7 Hz), 3,95 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 25,1, 28,0, 31,7, 36,4, 42,3, 68,0, 81,0, 172,5
CIMS m/z (%) 217 (5 M^++1), 183 (6), 161 (100), 143 (27), 89 (17)

HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{12}H_{25}O_3$ (M^t+1) 217,1803, Valor real de la medida: 217,1794

Ejemplo de Producción B-3

Producción de éster t-butílico del ácido (R)-3-hidroxinonanoico

El compuesto diana (3,80 g, 94%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción B-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido 3-oxononanoico (4,00 g, 17,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción A-2 y (R)-BINAP-$RuCl_2$ (40 mg, 50,3 µmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ -20,3°(c 1,0)
FT-IR (puro) 3443, 2930, 2858, 1731, 1714 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22-1,54 (19H, m), 2,30 (1H, dd, J = 16,5 Hz, 8,9 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 16,5 Hz, 3,2 Hz), 3,09 (OH, d, J = 3,7 Hz), 3,94(1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 25,4, 28,1, 29,2, 31,7, 36,4, 42,3, 68,0, 81,1, 172,6
CIMS m/z (%) 231 (8 M^++1), 215 (8), 197 (18), 175 (100), 157 (98), 139 (22), 127 (20), 89 (10)
HRMS (Cl^+) m/z Valor calculado:$C_{13}H_{27}O_3$ (M^++1) 231,1960, Valor real de la medida: 231,1959

Ejemplo de Producción B-4

Producción de éster t-butílico del ácido (S)-3-hidroxinonanoico

El compuesto diana (3,90 g, 96%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción B-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido 3-oxononanoico (4,00 g, 17,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción A-2 y (S)-BINAP-$RuCl_2$ (40 mg, 50,3 µmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +25,7° (c 0,9)
FT-IR (puro) 3448, 2932, 2859, 1731 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22-1,57 (19H, m), 2,31 (1H, dd, J = 16,2 Hz, 8,8 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,2 Hz, 3,2 Hz), 3,07 (OH, d, J = 3,9 Hz), 3,95 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 25,3, 28,0, 29,1, 31,7, 36,4, 42,3, 68,0, 80,9, 172,4
CIMS m/z (%) 231 (10 M^++1), 197 (14), 175 (100), 157 (97), 139 (25), 127 (16), 89 (10)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{13}H_{27}O_3$ (M^++1) 231,1961, Valor real de la medida: 231,1942

Ejemplo de Producción B-5

Producción del éster t-butílico del ácido (R)-3-hidroxidecanoico

El compuesto diana (4,84 g, 80%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción B-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido 3-oxodecanoico (6,00 g, 24,8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción A-3 y (R)-BINAP-$RuCl_2$ (40 mg, 50-3 µmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ -20,8° (c 1,0)
FT-IR (puro) 3445, 2934, 2857, 1732 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,21-1,56 (21H, m), 2,31 (1H, dd, J = 16,2 Hz, 8,8 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,2 Hz, 3,3 Hz), 3,05 (OH, d, J = 3,7 Hz), 3,94 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 25,4, 28,0, 29,1, 29,4, 31,7, 36,4, 42,3, 68,0, 81,0, 172,4
CIMS m/z (%) 245 (4 M^++1), 211 (8), 189 (100), 171 (84), 127 (59)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{14}H_{29}O_3$ (M^++1) 245,2116, Valor real de la medida: 245,2112

Ejemplo de Producción B-6

Producción del éster t-butílico del ácido (S)-3-hidroxidecanoico

El compuesto diana (5,12 g, 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción B-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido 3-oxodecanoico (6,00 g, 24,8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción A-3 y (S)-BINAP-$RuCl_2$ (40 mg, 50,3 µmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +17,5° (c 9,0)
FT-IR (puro) 3443, 2928, 2857, 1731 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,21-1,56 (21H, m), 2,31 (1H, dd, J = 16,2 Hz, 8,8 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,2 Hz, 3,2 Hz), 3,06 (OH, d, J = 3,7 Hz), 3,95 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 25,4, 28,0, 29,1, 29,4, 31,7, 36,4, 42,3, 68,0, 81,0, 172,4
CIMS m/z (%) 245 (45 M^++1), 227 (5), 211 (10), 189 (100), 171 (45), 127 (10)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{14}H_{29}O_3$ (M^++1) 245,2116, Valor real de la medida: 245,2111

Ejemplo de Producción C-1

Producción del éster t-butílico del ácido (2R,3R)-2-butil-3-hidroxioctanoico

Un matraz de dos bocas seco se enfrió hasta -78ºC, después de lo cual se introdujo diisopropilamina (5,41 g, 53,5 mmoles) en él. A continuación, se le añadió gota a gota metil-litio (una disolución 0,98M en éter dietílico, 45 ml, 44,1 mmoles), y se agitó durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó hasta 0ºC, y se agitó durante otros 30 minutos. La disolución de la reacción se enfrió hasta -48ºC, se le añadió gota a gota éster t-butílico del ácido (R)-3-hidroxioctanoico (3,50 g, 16,2 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción B-1, y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se añadió triamida hexametilfosfórica (HMPA) (7 ml), la mezcla se agitó durante un minuto, y después se le añadió gota a gota 1-yodobutano (3,87 g, 21,0 mmoles). Después de que la disolución de la reacción se agitó a -48ºC durante una hora, se le añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo 3 veces con éter dietílico. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 150 g, n-hexano/acetato de etilo = 15/1) para producir el compuesto diana (1,98 g, 44%).
$[\alpha]_D^{20}$ +7,2º(c 2,1)
FT-IR (puro) 3490, 2971, 1734 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,89 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,20-1,79 (23H, m), 2,31 (1H, dt, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz), 2,66 (OH, d, J = 8,7 Hz), 3,60 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 13,9, 14,0, 22,6 (2C), 25,5, 28,1, 29,4, 29,5, 31,8, 35,8, 51,2, 72,5, 81,0, 175,3
CIMS m/z (%) 273 (1 M^++1), 239 (10), 217 (100), 199 (92), 145 (15), 116 (15)
HRMS (Cl^+) m/z Valor calculado: $C_{16}H_{33}O_3$ (M^++1) 273,2430, Valor actual medido: 273,2440

Ejemplo de Producción C-2

Producción del éster t-butílico del ácido (2S,3S)-2-butil-3-hidroxioctanoico

El compuesto diana (2,13 g, 48%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción C-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (S)-3-hidroxioctanoico (3,50 g, 16,2 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción B-2.
$[\alpha]_D^{20}$ -6,9° (c 2,0)
FT-IR (puro) 3469, 2971, 1733 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,89 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,21-1,79 (23H, m), 2,31 (1H, dt, J = 8,9 Hz, 5,2 Hz), 2,66 (OH, d, J = 8,7 Hz), 3,60 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 13,9, 14,0, 22,5 (2C), 25,4, 28,1, 29,4, 29,5, 31,8, 35,7, 51,2, 72,5, 81,0, 175,3
CIMS m/z (%) 273 (1 M^++1), 239 (10), 217 (100), 199 (84), 145 (13), 116 (13)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{16}H_{33}O_3$ (M^++1) 273,2430, Valor real de la medida: 273,2428

Ejemplo de Producción C-3

Producción del éster t-butílico del ácido (2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico

El compuesto diana (2,49 g, 38%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción C-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido (R)-3-hidroxinonanoico (5,00 g, 21,7 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción B-3 y 1-yodopentaneo (5,59 g, 28,2 mmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +7,4º(c 3,4)
FT-IR (puro) 3464, 2963, 2861, 1730 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, t, J = 6,7 Hz), 1,20-1,78 (27H, m), 2,31 (1H, dt, J = 9,6 Hz, 5,2 Hz), 2,64 (OH, d, J = 8,7 Hz), 3,59 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,5, 22,6, 25,8, 27,0, 28,1, 29,3, 29,7, 31,7, 31,8, 35,8, 51,3, 72,5, 81,1, 175,3
CIMS m/z (%) 301 (4 M^++1), 287 (5), 267 (10), 245 (100), 227 (91), 215 (10), 159 (32), 130 (35)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{18}H_{37}O_3$ (M^++1) 301,2742, Valor real de la medida: 301,2734

Ejemplo de Producción C-4

Producción del éster t-butílico del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico

El compuesto diana (2,00 g, 31%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción C-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido (R)-3-hidroxinonanoico (5,00 g, 21,7 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción B-3 y 1-yodopentano (5,59 g, 28,2 mmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ -8,0° (c 2,1)
FT-IR (puro) 3464, 2959, 2860, 1730, 1713 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, t, J = 6,6 Hz), 1,18-1,82 (27H, m), 2,32 (1H, dt, J = 10,0 Hz, 5,4 Hz), 2,68 (OH, d, J = 8,8 Hz), 3,60 (1H, m)

RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0 (2C), 22,4, 22,6, 25,7, 26,9, 28,1, 29,2, 29,7, 31,6, 31,8, 35,8, 51,2, 72,4, 81,0, 175,3
CIMS m/z (%) 301 (2 M^++1), 287 (5), 267 (10), 245 (100), 227 (92), 215 (10), 159 (32), 130 (33), 89 (36) HRMS(Cl^+) m/z Valor calculado:$C_{18}H_{37}O_3$ (M^++1) 301,2743, Valor real de la medida: 301,2745

Ejemplo de Producción C-5

Producción del éster t-butílico del ácido (2R,3R)-2-hexil-3-hidroxidecanoico

El compuesto diana (1,80 g, 33%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción C-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido (R)-3-hidroxidecanoico (4,00 g, 16,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción B-5 y 1-yodohexano (5,20 g, 24,5 mmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +6,4° (c 10,0)
FT-IR (puro) 3493, 2928, 2857, 1728, 1709 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,22-1,78 (31H, m), 2,31 (1H, dt, J = 9,1 Hz, 5,2 Hz), 2,64 (OH, d, J = 8,5 Hz), 3,59 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 22,6, 25,7, 27,2, 28,1, 29,1, 29,2, 29,5, 29,7, 31,6, 31,8, 35,8, 51,3, 72,5, 80,9, 175,2
CIMS m/z (%) 329 (25 M^++1), 311 (5), 273 (100), 255 (86), 237 (6), 213 (5), 173 (17), 144 (21)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{20}H_{41}O_3$ (M^++1) 329,3056, Valor real de la medida: 329,3056

Ejemplo de Producción C-6

Producción del éster t-butílico del ácido (2S,3S)-2-hexil-3-hidroxidecanoico

El compuesto diana (2,20 g, 41%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción C-1, salvo que se usaron el éster t-butílico del ácido (S)-3-hidroxidecanoico (4,00 g, 16,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción B-6 y 1-yodohexano (5,20 g, 24,5 mmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ -7,1° (c 10,0)
FT-IR (puro) 3497, 2929, 2857, 1728, 1708 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,22-1,78 (31H, m), 2,31 (1H, dt, J = 9,1 Hz, 5,2 Hz), 2,64 (OH, d, J = 8,5 Hz), 3,59 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 22,6, 25,8, 27,2, 28,1, 29,1, 29,2, 29,5, 29,7, 31,6, 31,8, 35,8, 51,3, 72,5, 81,0, 175,3
CIMS m/z (%) 329 (20 M^++1), 295 (8), 273 (100), 255 (90), 237 (5), 173 (10), 144 (11)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{20}H_{41}O_3$ (M^++1), 329,3056, Valor real de la medida: 329,3050

Ejemplo de Producción C-7-1

Producción del éster t-butílico del ácido (2R,3S)-3-benzoiloxi-2-pentilnonanoico

El éster t-butílico del ácido (2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico (1,00 g, 3,33 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-3 se disolvió en tolueno anhidro (18 ml), y después se enfrió hasta 0ºC. Se añadió secuencialmente ácido benzoico (813 mg, 6,66 mmoles), trifenilfosfina (2,01 g, 7,66 mmoles), y azodicarboxilato de diisopropilo (abreviado aquí más abajo como "DIAD") (una disolución toluénica al 40% p/v: 3,87 ml, 7,66 mmoles) a la mezcla resultante para ser agitada durante dos horas. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de hidrógeno sódico, que se extrajo 3 veces con éter dietílico. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 40 g, n-hexano/acetato de etilo = 15/1) para producir el compuesto diana (1,28 g, 95%).
$[\alpha]_D^{20}$ -0,26º (c 28, $CHCl_3$)
FT-IR (puro) 3090, 3063, 3033, 2957, 2859, 1733 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,86 (6H, m), 1,18-1,57 (25H, m), 1,69 (2H, m), 2,64 (1H, ddd, J = 10,7 Hz, 7,0 Hz, 3,7 Hz), 5,28 (1H, ddd, J = 8,1 Hz, 7,0 Hz, 4,1 Hz), 7,45 (2H, m), 7,57 (1H, tt, J = 6,5 Hz, 1,4 Hz), 8,05 (2H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0 (2C), 22,5 (2C), 25,3, 27,1, 28,0, 28,4, 29,1, 31,6, 31,8, 50,6, 75,0, 80,6, 128,3, 129,6, 130,4, 132,9, 166,0, 172,5
CIMS m/z (%) 405 (12 M^++1), 349 (100), 331 (21), 278 (15), 262 (8), 227 (85), 226 (60), 209 (33), 182 (20), 123 (19), 105 (59)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{25}H_{41}O_4$ (M^++1) 405,3005, Valor real de la medida: 405,2991

Ejemplo de Producción C-7-2

Producción del éster t-butílico del ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico

El éster t-butílico del ácido (2R,3S)-3-benzoiloxi-2-pentilnonanoico (1,24 g, 3,06 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-7-1 se disolvió en tolueno anhidro (4 ml), y después se le añadió óxido de tributilestaño (2,34 g, 3,92

mmoles) para ser puesto a reflujo con calentamiento. Después, 39 horas más tarde, se añadió agua destilada a la mezcla de reacción, y se extrajo 3 veces con éter dietílico. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 30 g, n-hexano/acetato de etilo = 20/1), y se obtuvo el compuesto diana (501 mg, 54%).
$[\alpha]_D^{20}$ +2,7° (c 2,4)
FT-IR (puro) 3435, 2957, 2931, 2859, 1726 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,14-1,72 (27H, m), 2,30 (1H, dt, J = 10,2 Hz, 4,4 Hz), 2,51 (OH, d, J = 4,4 Hz), 3,74 (1H, dt, J = 8,4 Hz, 4,4 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,5, 22,6, 25,8, 26,9, 27,3, 28,1, 29,2, 31,7, 31,8, 34,3, 51,7, 72,2, 80,9, 175,1
CIMS m/z (%) 301 (3 M^++1), 287 (4), 267 (14), 245 (95), 227 (100), 186 (10), 159 (15), 130 (85), 113 (10)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{18}H_{37}O_3$ (M^++1) 301,2743, Valor real de la medida: 301,2739

Ejemplo de Producción C-8-1

Producción del éster t-butílico del ácido (2S,3R)-3-benzoiloxi-2-pentilnonanoico

El compuesto diana (1,23 g, 91%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción C-7-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico (1,00 g, 3,33 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-4.
$[\alpha]_D^{20}$ +0,25° (c 10, $CHCl_3$)
FT-IR (puro) 3089, 3063, 3032, 2958, 2860, 1733 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,86 (6H, m), 1,18-1,56 (25H, m), 1,69 (2H, m), 2,64 (1H, ddd, J = 10,7 Hz, 7,0 Hz, 3,7 Hz), 5,28 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 7,2 Hz, 4,3 Hz), 7,45 (2H, m), 7,57 (1H, tt, J = 7,3 Hz, 1,4 Hz), 8,05 (2H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 13,9, 14,0, 22,4, 22,5, 25,3, 27,1, 28,0, 28,4, 29,1, 31,6, 31,8, 50,6, 75,0, 80,6, 128,3, 129,6, 130,4, 132,9, 166,0, 172,5
CIMS m/z (%) 405 (14 M^++1), 349 (100), 331 (21), 278 (13), 227 (80), 209 (30), 182 (16), 112 (20), 105 (49)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{25}H_{41}O_4$ (M^++1) 405,3005, Valor real de la medida: 405,2999

Ejemplo de Producción C-8-2

Producción del éster t-butílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico

El compuesto diana (680 mg, 54%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción C-7-2, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2S,3R)-3-benzoiloxi-2-pentilnonanoico (1,72 g, 4,25 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-8-1.
$[\alpha]_D^{20}$ -3,3° (c 2,2)
FT-IR (puro) 3437, 2967, 2864, 1731 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,18-1,72 (27H, m), 2,30 (1H, dt, J = 10,3 Hz, 4,4 Hz), 2,51 (OH, d, J = 4,4 Hz), 3,74 (1H, dt, J = 8,7 Hz, 4,4 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0 (2C), 22,5, 22,6, 25,8, 27,0, 27,3, 28,1, 29,2, 31,7, 31,8, 34,3, 51,7, 72,2, 80,9, 175,1
CIMS m/z (%) 301 (2 M^++1), 267 (15), 245 (82), 227 (100), 186 (8), 159 (10), 130 (65), 113 (10)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{18}H_{37}O_3$ (M^++1) 301,2742, Valor real de la medida: 301,2735

Ejemplo de Producción C-9

Producción del éster t-butílico del ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoico

El éster t-butílico del ácido (2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico (500 mg, 1,66 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-3 se disolvió en diclorometano anhidro (5,0 ml). A continuación, se le añadió 2,6-di-t-butilpiridina (476 mg, 2,49 mmoles) para ser agitado durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triflato de metilo (328 mg, 1,99 mmoles) a la mezcla obtenida, que se calentó hasta 40ºC y se agitó durante 20 horas. Una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción, que se extrajo 3 veces con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 25 g, n-hexano/acetato de etilo = 20/1) para producir el compuesto diana (498 mg, 95%).
$[\alpha]_D^{20}$ +7,8º (c 2,5)
FT-IR (puro) 2963, 2863, 1733 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,18-1,66 (27H, m), 2,44 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,34 (1H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0 (2C), 22,5, 22,6, 24,6, 27,2, 27,8, 28,1, 29,5, 30,7, 31,7, 31,8, 50,4, 57,6, 80,0, 82,4, 174,0
CIMS m/z (%) 315 (3 M^++1), 301 (4), 259 (92), 241 (100), 227 (34), 186 (28), 173 (15), 129 (92)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{19}H_{39}O_3$ (M^++1) 315,2899, Valor real de la medida: 315,2884

Ejemplo de Producción D-1

Producción del ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-butiloctanoico

El éster t-butílico del ácido (2R,3R)-2-butil-3-hidroxioctanoico (1,00 g, 3,67 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-1 se disolvió en diclorometano anhidro (12 ml). Se añadieron a esta disolución trietilamina (1,37 g, 13,6 mmoles) y trimetilclorosilano (1,20 g, 11,0 mmoles), que se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se le añadió agua destilada, y se extrajo 3 veces con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El producto bruto se disolvió en diclorometano anhidro (69 ml), y después se enfrió hasta -48ºC. Se le añadieron secuencialmente benzaldehído (584 mg, 5,51 mmoles), trietilsilano (641 mg, 5,51 mmoles), y triflato de trimetilsililo (408 mg, 1,84 mmoles); la mezcla se agitó a -48ºC durante 15 minutos, y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrógeno sódico para ser lavada. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 30 g, n-hexano/acetato de etilo = 7/1) para producir el compuesto diana (781 mg, 70%).
$[\alpha]_D^{20}$ -1,5º (c 5,0)
FT-IR (puro) 3088, 3064, 3032, 2956, 2861, 1710 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,20-1,73 (14H, m), 2,66 (1H, ddd, J = 10,3 Hz, 5,9 Hz, 5,6 Hz), 3,65 (1H, q, J = 5,9 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,25-7,36 (5H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 13,9, 14,0, 22,6 (2C), 24,4, 27,5, 29,8, 31,0, 31,9, 49,7, 72,1, 79,9, 127,7, 127,9, 128,3, 138,1, 180,1
CIMS m/z (%) 307 (3 M^++1), 298 (100), 271 (18), 243 (12), 199 (30), 171 (10), 133 (10), 91 (90)
HRMS (CI) m/z Valor del cálculo: $C_{19}H_{31}O_3$ (M^++1) 307,2273, Valor real de la medida: 307,2266

Ejemplo de Producción D-2

Producción del ácido (2S,3S)-3-benciloxi-2-butiloctanoico

El compuesto diana (740 mg, 66%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción D-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2S,3S)-2-butil-3-hidroxioctanoico (1,00 g, 3,67 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-2.
$[\alpha]_D^{20}$ +1,5° (c 5,0)
FT-IR (puro) 3088, 3064, 3032, 2962, 2871, 1713 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,99-1,72 (14H, m), 2,66 (1H, ddd, J = 10,5 Hz, 6,1 Hz, 5,8 Hz), 3,65 (1H, q, J = 5,8 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,25-7,36 (5H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 13,9, 14,0, 22,6 (2C), 24,4, 27,4, 29,8, 31,0, 31,9, 49,7, 72,1, 79,9, 127,6, 127,8, 128,3, 138,1, 180,3
CIMS m/z (%) 307 (85 M^++1), 298 (100), 271 (20), 243 (15), 199 (23), 191 (10), 133 (12), 91 (85)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{19}H_{31}O_3$ (M^++1) 307,2273, Valor real de la medida: 307,2270

Ejemplo de Producción D-3

Producción del ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico

El compuesto diana (820 mg, 74%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción D-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico (1,00 g, 3,33 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-3.
$[\alpha]_D^{20}$ +7,5º (c 2,5)
FT-IR (puro) 3031, 2959, 2861, 1945, 1866, 1806, 1713 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,18-1,74 (18H, m), 2,66 (1H, ddd, J = 10,2 Hz, 5,8 Hz, 4,4 Hz), 3,64 (1H, q, J = 5,8 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,22-7,40 (5H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 13,9, 14,0, 22,3, 22-5, 24,6, 27,2, 27,5, 29,3, 30,9, 31,7 (2C), 49,7, 72,0, 79,9, 127,6, 127,9, 128,3, 138,2, 180,7
CIMS m/z (%) 335 (52 M^++1), 317 (70), 299 (10), 228 (37), 182 (18), 157 (10), 133 (10), 107 (35), 91 (100)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{21}H_{35}O_3$ (M^++1) 335-2586, Valor real de la medida: 335,2577

Ejemplo de Producción D-4

Producción del ácido (2S,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico

El compuesto diana (966 mg, 87%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción D-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico (1,00 g, 3,33 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-4.
$[\alpha]_D^{20}$ -6,7° (c 2,5)
FT-IR (puro) 3031, 2957, 2860, 1945, 1867, 1805, 1713 cm^{-1}

RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,18-1,74 (18H, m), 2,64 (1H, ddd, J = 10,2 Hz, 5,1 Hz, 4,4 Hz), 3,63 (1H, q, J = 5,1 Hz), 4,53 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,64 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,29-7,39 (5H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,4, 22,6, 24,7, 27,3, 27,7, 29,4, 31,1, 31,7, 31,8, 49,7, 72,1, 79,9, 127,6, 127,8, 128,3, 138,1, 180,3
CIMS m/z (%) 335 (68 M^++1), 317 (85), 299 (12), 228 (36), 182 (19), 157 (10), 133 (13), 107 (31), 91 (100)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{21}H_{35}O_3$ (M^++1) 335,2586, Valor real de la medida: 335,2580

Ejemplo de Producción D-5

Producción del ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-hexildecanoico

El compuesto diana (522 mg, 64%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción D-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2R,3R)-2-hexil-3-hidroxidecanoico (700 mg, 2,26 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-5.
$[\alpha]_D^{20}$ +1,3° (c 2,2)
FT-IR (puro) 3087, 3064, 3031, 2931, 2857, 1708 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,16-1,42 (18H, m), 1,59 (4H, m), 2,65 (1H, dt, J = 10,5 Hz, 5,1 Hz), 3,64 (1H, q, J = 5,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4-61 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,23-7,38 (5H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,6 (2C), 24,8, 27,6, 27,7, 29,2, 29,6, 31,1, 31,6, 31,8, 49,7, 72,1, 79,9, 127,6, 127,8, 128,3, 138,1, 180,1
CIMS m/z (%) 363 (100 M^++1), 345 (91), 327 (11), 255 (15), 199 (7), 107 (8), 91 (34)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{23}H_{39}O_3$ (M^++1) 363,2899, Valor real de la medida: 363,2904

Ejemplo de Producción D-6

Producción del ácido (2S,3S)-3-benciloxi-2-hexildecanoico

El compuesto diana (621 mg, 76%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción D-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2S,3S)-2-hexil-3-hidroxidecanoico (700 mg, 2,26 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-6.
$[\alpha]_D^{20}$ -1,8° (c 2,2)
FT-IR (puro) 3088, 3069, 3031, 2930, 2858, 1709 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,16-1,42 (18H, m), 1,59 (4H, m), 2,65 (1H, dt, J = 10,5 Hz, 5,1 Hz), 3,64 (1H, q, J = 5,8 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,23-7,38 (5H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,6 (2C), 24,8, 27,6, 27,7, 29,2, 29,6, 31,1, 31,6, 31,8, 49,7, 72,1, 79,9, 127,6, 127,8, 128,3, 138,1, 180,1
CIMS m/z (%) 363 (90 M^++1), 345 (100), 327 (15), 299 (10), 255 (22), 199 (8), 133 (9), 91 (38)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{23}H_{39}O_3$ (M^++1) 363,2899, Valor real de la medida: 363,2892

Ejemplo de Producción D-7

Producción del ácido (2R,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico

El compuesto diana (378 mg, 68%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción D-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico (500 mg, 1,66 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-7-2.
$[\alpha]_D^{20}$ -16,3° (c 2,9)
FT-IR (puro) 3064, 3032, 2959, 2861, 1946, 1867, 1712 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,16-1,84 (18H, m), 2,67 (1H, dt, J = 9,9 Hz, 5,2 Hz), 3,62 (1H, q, J = 5,2 Hz), 4,56 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,63 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,26-7,46 (5H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$): δ 13,9, 14,0, 22,4, 22,5, 25,3, 27,4, 27,9, 29,2, 31,7, 49,2, 72,1, 79,8, 127,8, 128,1, 128,5, 138,1, 180,3
CIMS m/z (%) 335 (31 M^++1), 317 (52), 299 (9), 228 (24), 227 (22), 182 (12), 107 (25), 91 (100)
HRMS (CI^+) m/z Valor del cálculo: $C_{21}H_{35}O_3$ (M^++1) 335,2586, Valor real de la medida: 335,2588

Ejemplo de Producción D-8

Producción del ácido (2S,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico

El compuesto diana (470 mg, 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción D-1, salvo que se usó el éster t-butílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoico (500 mg, 1,66 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-8-2.
$[\alpha]_D^{20}$ +16,5° (c 2,2)
FT-IR (puro) 3064, 3031, 2958, 2861, 1945, 1867, 1805, 1713 cm^{-1}

RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,16-1,84 (18H, m), 2,67 (1H, dt, J = 9,9 Hz, 5,2 Hz), 3,62 (1H, q, J = 5,2 Hz), 4,56 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,63 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,28-7,44 (5H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,4, 22,6, 25,4, 27,5, 27,9, 29,3, 31,7, 49,2, 72,1, 79,8, 127,8, 128,0, 128,4, 138,1, 180,2
CIMS m/z (%) 335 (42 M^++1), 317 (80), 299 (10), 228 (40), 227 (30), 182 (18), 157 (10), 133 (10), 91 (100)
HRMS (Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{21}H_{35}O_3$ (M^+-1), 335-2586, Valor real de la medida: 335,2582

Ejemplo de Producción D-9

Producción del ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoico

El éster t-butílico del ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoico (450 mg, 1,43 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción C-9 se disolvió en diclorometano anhidro (10 ml), y después se enfrió hasta 0ºC. Mientras la disolución obtenida se agitaba, se le añadió gota a gota triflato de trimetilsililo (162 mg, 729 µmoles). Después de cinco minutos agitando, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después de 30 minutos de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ser lavada. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 15 g, n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para producir el compuesto diana (341 mg, 92%).
$[\alpha]_D^{20}$ +21,3° (c 1,1)
FT-IR (puro) 2956, 2933, 2860, 1708 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,88 (6H, m), 1,20-1,72 (18H, m), 2,58 (1H, ddd, J = 10,2 Hz, 5,6 Hz, 4,7 Hz), 3,38 (1H, m), 3,41 (3H, s)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,4, 22,6, 24,7, 27,3, 27,9, 29,4, 30,8, 31,7, 31,8, 49,6, 57,9, 82,0, 179,8
CIMS m/z (%) 259 (17 M^++1), 241 (100), 227 (29), 209 (20), 129 (74), 97 (21)
HRMS(Cl^+) m/z Valor del cálculo: $C_{15}H_{31}O_3$ (M^++1) 259,2273, Valor real de la medida: 259,2268

Ejemplo de Producción E-1

Producción de 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico (100 mg, 299 µmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción D-3 y un compuesto de trehalosa (2,3,4,2',3',4'-hexabenciloxi-α,α'-trehalosa) (115 mg, 130 µmoles) se disolvieron en diclorometano anhidro (3 ml). Se les añadieron secuencialmente tamices moleculares en polvo 4A, 4-dimetilaminopiridina (15,8 mg, 130 µmoles), e hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dietilaminopropil)carbodiimida (abreviado aquí más abajo como EDCI) (74,6 mg, 389 µmoles), y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró usando Celite 535. Se añadió agua destilada al filtrado obtenido, que después se extrajo 3 veces con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 15 g, n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para producir el compuesto diana (168 mg, 85%).
$[\alpha]_D^{20}$ +91,9º (c 0,5)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2929, 2858, 1949, 1871, 1807, 1738 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,83 (12H, m), 1,10-1,68 (36H, m), 2,66 (2H, ddd, J = 10,6 Hz, 7,2 Hz, 3,7 Hz), 3,49 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,6 Hz), 3,55 (2H, t, J = 9,5 Hz), 3,62 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 9,5 Hz), 4,09 (2H, dd, J = 12,8 Hz, 3,6 Hz), 4,19 (4H, m), 4,46 (4H, s), 4,52 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,61 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,67 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,84 (4H, d, J = 11,1 Hz), 4,99 (2H, d, J = 10,9 Hz), 5,10 (2H, d, J = 3,7 Hz), 7,19-7,37 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,4, 22,6, 24,9, 27,5, 29,4, 31,1, 31,8, 49,8, 62,2, 69,1, 71,8, 72,9, 75,2, 75,6, 77,2, 77,7, 79,6, 80,2, 81,5, 93,9, 127,4, 127,6, 127,7, 127,8, 127,9, 128,2, 128,4 (3C), 137,8, 138,0, 138,6, 138,7, 174,3
FABMS m/z (%) 1538 (2 M^++Na), 750 (2), 642 (10), 551 (19), 44,3 (12))[x25], 209 (4), 181 (41), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{96}H_{122}O_{15}Na$ (M^++Na) 1537,8681, Valor real de la medida: 1537,8657

Ejemplo de Producción E-2

Producción de 6,6'-bis-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-a,a'-trehalosa

El compuesto diana (151 mg, 77%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usó el ácido (2S,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico (100 mg, 299 µmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción D-4.
$[\alpha]_D^{20}$ +74,1° (c 0,3)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2929, 2858, 1949, 1869, 1807, 1738 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,84 (12H, m), 1,10-1,68 (36H, m), 2,69 (2H, ddd, J = 10,7 Hz, 7,0 Hz, 3,4 Hz), 3,50 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,06 (2H, dd, J = 12,2 Hz, 2,6 Hz), 4,21 (4H, m), 4,44 (4H, m), 4,46 (4H, m), 4,64 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,70 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,75 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,84 (2H, d, J = 10,9 Hz), 4,98 (2H, d, J = 10,9 Hz), 5,08 (2H, d, J = 3,4 Hz), 7,14-7,38 (40H, m)

RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,1 (2C), 22,5, 22,6, 24,8, 27,4, 27,6, 29,5, 31,0, 31,8, 49,7, 62,1, 69,1, 71,8, 72,9, 75,3, 75,7, 77,7, 79,5, 80,0, 81,5, 94,0, 127,4, 127,6, 127,7, 127,8, 127,9, 128,0, 128,2, 128,3, 128,4(2C), 128,5, 137,8, 137,9, 138,5, 138,7, 174,2
FABMS m/z (%) 1538 (2 M^++Na), 750 (2), 641 (7), 443 (10))^{x25}, 181 (29), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{96}H_{122}O_{15}Na$ (M^++Na) 1537,8681, Valor real de la medida: 1537,8657

Ejemplo de Producción E-3

Producción de 6,6'-bis-O-[(2R,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (173 mg, 87%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usó el ácido (2R,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico (100 mg, 299 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción D-7.
$[\alpha]_D^{20}$ +82,1° (c 0,5)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2953, 2928, 2858, 1950, 1874, 1807, 1736 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,83 (12H, m), 1,10-1,76 (36H, m), 2,65 (2H, ddd, J = 10,4 Hz, 6,6 Hz, 4,1 Hz), 3,49 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,6 Hz), 3,54 (2H, m), 3,59 (2H, t, J = 9,8 Hz), 4,02 (2H, t, J = 9,3 Hz), 4,08 (2H, dd, J = 12,2 Hz, 2,5 Hz), 4,18 (4H, m), 4,45 (2H, d, J = 11,3 Hz), 4,52 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,54 (2H, d, J = 11,3 Hz), 4,62 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,68 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,84 (4H, d, J = 10,7 Hz), 4,98 (2H, d, J = 10,7 Hz), 5,09 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,19-7,36 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,5, 22,6, 25,3, 27,6, 28,4, 29,4, 31,8, 32,1, 49,9, 62,1, 69,1, 71,9, 73,1, 75,2, 75,7, 77,8, 79,8, 80,0, 81,5, 93,8, 127,4, 127,5, 127,6, 127,7, 127,8, 127,9 (2C), 128,3, 128,4 (2C), 128,5, 137,8, 138,0, 138,5, 138,7, 174,1
FABMS m/z (%) 1538 (1 M^++Na), 642 (4), 443 (9))^{x25}, 181 (28), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{96}H_{122}O_{15}Na$ (M^++Na) 1537,8681, Valor real de la medida: 1537,8658

Ejemplo de Producción E-4

Producción de 6,6'-bis-O-[(2S,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (179 mg, 91%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usó el ácido (2S,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico (100 mg, 299 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción D-8.
$[\alpha]_D^{20}$ +87,3° (c 0,4)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2953, 2928, 2858, 1949, 1869, 1808, 1734 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,82 (12H, m), 1,10-1,74 (36H, m), 2,70 (2H, ddd, J = 10,7 Hz, 6,5 Hz, 4,4 Hz), 3,45 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,6 Hz), 3,52 (2H, m), 3,55 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,00 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,10 (2H, dd, J = 12,8 Hz, 3,3 Hz), 4,18 (4H, m), 4,45 (2H, d, J = 11,4 Hz), 4,53 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,58 (2H, d, J = 11,4 Hz), 4,61 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,68 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,79 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,83 (2H, d, J = 10,9 Hz), 4,96 (2H, d, J = 10,9 Hz), 5,13 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,19-7,34 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,5, 22,6, 25,4, 27,5, 28,8, 29,4, 31,8, 32,0, 49,6, 62,1, 69,1, 71,8, 73,0, 75,2, 75,6, 77,7, 79,6, 80,2, 81,5, 94,0, 127,4, 127,5, 127,6, 127,7 (2C), 127,8, 127,9 (2C), 128,4(3C), 128,5, 137,9, 138,1, 138,4, 138,7, 174,1
FABMS m/z (%) 1538 (1 M^++Na), 749 (2), 641 (8), 551 (11), 443 (8))^{x25}, 181 (25), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{96}H_{122}O_{15}Na$ (M^++Na) 1537,8681, Valor real de la medida: 1537,8657

Ejemplo de Producción E-5

Producción de 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (164 mg, 61%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usó el ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-hexildecanoico (136 mg, 374 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción D-5.
$[\alpha]_D^{20}$ +83,0° (c 0,2)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2927, 2857, 1949, 1872, 1806, 1737 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,80 (6H, t, J = 7,2 Hz), 0,86 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,10-1,68 (44H, m), 2,66 (2H, ddd, J 10,6 Hz, 6,7 Hz, 3,6 Hz), 3,49 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,6 Hz), 3,55 (2H, t, J = 9,6 Hz), 3,62 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,09 (2H, dd, J = 12,1 Hz, 2,7 Hz), 4,18 (4H, m), 4,45 (4H, s), 4,52 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,61 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,67 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,83 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,84 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,98 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,10 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,16-7,36 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,6 (2C), 24,9, 27,6, 27,8, 29,2, 29,3, 29,7, 31,1, 31,6, 31,8, 49,8, 62,2, 69,1, 71,9, 73,0, 75,2, 75,6, 77,8, 79,6, 80,2, 81,5, 93,8, 127,4, 127,5, 127,7, 127,8, 127,9, 128,2, 128,4 (3C), 137,8, 138,0, 138,6, 138,7, 174,3

Ejemplo de Producción E-6

Producción de 6,6'-bis-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (166 mg, 62%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usó el ácido (2S,3S)-3-benciloxi-2-hexildecanoico (136 mg, 374 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción D-6.
$[\alpha]D_{20}$ +50,1° (c 1,0)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2957, 2862, 1949, 1872, 1806, 1740 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,84 (6H, t, J = 7,0 Hz), 0,85 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,10-1,68 (44H, m), 2,68 (2H, ddd, J = 10,7 Hz, 6,7 Hz, 3,6 Hz), 3,50 (2H, dd, J = 9,4 Hz, 3,4 Hz), 3,55 (2H, t, J = 9,4 Hz), 3,62 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,06 (2H, m), 4,20 (4H, m), 4,43 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,45 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,48 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,64 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,70 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,75 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,83 (2H, d, J = 10,9 Hz), 4,97 (2H, d, J = 10,9 Hz), 5,09 (2H, d, J = 3,4 Hz), 7,14-7,36 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 24,7, 27,6, 29,1, 29. 2, 29. 7, 30,9, 31,6, 31,7, 49,6, 62,1, 69,1, 71,8, 72,9, 75,1, 75,6, 77,7, 79,5, 80,0, 81,4, 93,9, 127,3, 127,5, 127,7 (2C), 127,8, 127,9, 128,1, 128,3, 128,4, 137,8, 137,9, 138,5, 138,6, 174,1

Ejemplo de Producción E-7

Producción de 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (200 mg, 86%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usó el ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoico (101 mg, 391 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción D-9.
$[\alpha]_D^{20}$ +82,7° (c 0,5)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2929, 2858, 1950, 1874, 1807, 1738 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,81 (6H, m), 0,87 (6H, m), 1,12-1,64 (36H, m), 2,58 (2H, ddd, J = 10,5 Hz, 7,0 Hz, 3,6 Hz), 3,25 (6H, s), 3,34 (2H, dt, J = 6,7 Hz, 3,6 Hz), 3,53 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,4 Hz), 3,56 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,19 (6H, m), 4,56 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,67 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,71 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,86 (2H, d, J = 10,9 Hz), 4,87 (2H, d, J = 10,6 Hz), 5,00 (2H, d, J = 10,9 Hz), 5,16 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,23-7,37 (30H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,4, 22,6, 24,7, 27,4, 27,6, 29,5, 30,5, 31,8, 49,5, 57,4, 62,2, 69,2, 73,0, 75,2, 75,7, 77,8, 79,5, 81,6, 81,9, 93,7, 127,5, 127,6, 127,7, 127,9(2C), 128,0, 128,4 (2C), 137,8, 138,0, 138,7, 174,2
FABMS m/z (%) 1386 (5 M^++Na), 673 (3))^{x20}, 475 (2), 181 (39), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{84}H_{114}O_{15}Na$ (M^++Na) 1385,8055, Valor real de la medida: 1385,8104

Ejemplo de Producción E-8

Producción de 6,6'-bis-O-(2-butilhexanoil)-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de la misma manera como en el Ejemplo de Producción E-1 anterior. Específicamente, se disolvieron ácido 2-butilhexanoico (123 mg, 714 moles), y se les añadieron secuencialmente un compuesto de trehalosa (2,3,4,2',3',4'-hexabenciloxi-α,α'-trehalosa) (300 mg, 340 μmoles) en diclorometano anhidro (3 ml); tamices moleculares en polvo 4A, 4-dimetilaminopiridina (20,7 mg, 170 μmoles), y EDCI (163 mg, 848 μmoles), y después la mezcla se puso a reflujo durante dos horas con calentamiento. La mezcla de reacción se filtró usando Celite 535. Al filtrado obtenido se añadió agua destilada para ser extraído 3 veces con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se condensó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 15 g, n-hexano/acetato de etilo = 7/1) para producir el compuesto diana (358 mg, 88%).
$[\alpha]_D^{20}$ +79,1° (c 1,1)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2956, 2860, 1950, 1874, 1807, 1739 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,83 (12H, m), 1,23 (16H, m), 1,44 (4H, m), 1,58 (4H, m), 2,32 (2H, m), 3,54 (2H dd, J = 9,5 Hz, 3,6 Hz), 3,56 (2H, t, J = 9,5 Hz), 4,05 (2H, t, J = 9,5 Hz), 4,09 (2H, m), 4,20 (4H, m), 4,54 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,68 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,72 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,86 (2H, d, J = 10,9 Hz), 4,88 (2H, d, J = 10,6 Hz), 5,00 (2H, d, J = 10,9 Hz), 5,18 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,22-7,38 (30H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 13,9 (2C), 22,6, 29,5 (2C), 32,1 (2C), 45,6, 62,0, 69,1, 73,0, 75,2, 75,6, 77,9, 79,5, 81,5, 93,6, 127,4, 127,6, 127,7, 127,8, 127,9, 128,4 (2C), 137,8, 138,0, 138,6, 176,1
FARMS m/z (%) 1214 (1 M^++Na), 587 (2), 479 (4), 389 (9), 271 (3), 181 (39), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{74}H_{94}O_{13}Na$ (M^++Na) 1213,6592, Valor real de la medida: 1213,6562

Ejemplo de Producción E-9

Producción de 6,6'-bis-O-(2-pentilheptanoil)-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (281 mg, 99%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-8, salvo que

se usó el ácido 2-pentilheptanoico (114 mg, 567 μmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +69,8° (c 1,1)
FT-IR (puro) 3088, 3064, 3031, 2928, 2857, 1949, 1874, 1807, 1739 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,81 (6H, t, J = 6,3 Hz), 0,83 (6H, t, J = 6,0 Hz), 1,20 (24H, m), 1,42 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,32 (2H, m), 3,54 (2H d, J = 9,6 Hz), 3,55 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,11 (2H, m), 4,20 (4H, m), 4,53 (2H, d, J = 10,9 Hz), 4,67 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,71 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,85 (2H, d, J = 10,7 Hz), 4,87 (2H, d, J = 10,9 Hz), 4,99 (2H, d, J = 10,7 Hz), 5,17 (2H, d, J = 3,3 Hz), 7,24-7,37 (30H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0 (2C), 22,5 (2C), 27,0, 27,1, 31-7, 32,3, 45,7, 62,0, 69,1, 73,0, 75,2, 75,7, 77,8, 79,6, 81,5, 93,7, 127,4, 127,6, 127,7, 127,8, 127,9 (2C), 128,4 (2C), 137,8, 138,0, 138,6, 176,1
FABMS m/z (%) 1270 (1 M^++Na), 507 (10)^{x10}, 417 (5), 181 (35), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{78}H_{102}O_{13}Na$ (M^++Na) 1269,7218, Valor real de la medida: 1269,7245

Ejemplo de Producción E-10

Producción de 6,6'-bis-O-(2-hexiloctanoil)-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (261 mg, 89%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-8, salvo que se usó el ácido 2-hexiloctanoico (109 mg, 476 μmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +72,6° (c 1,2)
FT-IR (puro) 3088, 3064, 3031, 2929, 2857, 1948, 1869, 1804, 1739 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,82 (6H, t, J = 7,2 Hz), 0,85 (6H, t, J = 6,6 Hz), 1,21 (32H, m), 1,43 (4H, m), 1,56 (4H, m), 2,32 (2H, m), 3,55 (2H dd, J = 9,4 Hz, 3,6 Hz), 3,57 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,05 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,11 (2H, m), 4,19 (4H, m), 4,54 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,67 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,72 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,85 (2H, d, J = 10,9 Hz), 4,87 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,99 (2H, d, J = 10,9 Hz), 5,18 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,23-7,37 (30H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0 (20), 22,5, 27,3, 27,4, 29,2, 31,6 (2C), 32,3, 45,7, 62,0, 69,1, 73,0, 75,2, 75,6, 77,8, 79,7, 81,5, 93,6, 127,4, 127,6, 127,7, 127,8 (2C), 127,9, 128,3, 128,4 (2C), 137,8, 138,0, 138,6, 176,1
FABMS m/z (%) 1326 (1 M^++Na), 643 (2), 535 (5), 445 (12), 271 (6), 181 (83), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{82}H_{118}O_{13}Na$ (M^++Na) 1325,7845, Valor real de la medida: 1325,7819

Ejemplo de Producción E-11

Producción de 6,6'-bis-O-(2-pentilnonanoil)-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (281 mg, 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-8, salvo que se usó el ácido 2-pentilnonanoico (130 mg, 567 μmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +66,9° (c 1,1)
FT-IR (puro) 3088, 3064, 3031, 2934, 2859, 1866, 1732 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,84 (12H, m), 1,21 (32H, m), 1,41 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,32 (2H, m), 3,55 (2H dd, J = 11,8 Hz, 3,6 Hz), 3,56 (2H, t, J = 11,8 Hz) ,4,05 (2H, t, J = 11,8 Hz), 4,12 (2H, m), 4,20 (4H, m), 4,54 (2H, d, J = 10,4 Hz), 4,67 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,72 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,86 (2H, d, J = 10,7 Hz), 4,88 (2H, d, J = 10,4 Hz), 5,00 (2H, d, J = 10,7 Hz), 5,17 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,22-7,38 (30H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0 (2C), 14,1 (2C), 22,4, 22,5, 22,6 (2C), 27,0, 27,1, 27,4 (2C), 29,1 (2C), 29,5, 31,7, 31,8, 32,3 (2C), 45,7 (2C), 62,0, 69,1, 73,0, 75,2, 75,7, 77,8, 79,6, 81,5, 93,7, 127,4, 127,6, 127,7, 127,8, 127,9 (2C), 128,4 (2C), 137,7, 138,0, 138,5, 176,1 (2C)
FABMS m/z (%) 1326 (2 M^++Na), 643 (3), 535 (10))^{x10}, 445 (5), 181 (25), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{92}H_{110}O_{13}Na$ (M^++Na) 1325,7845, Valor real de la medida: 1325,7891

Ejemplo de Producción E-12-1

Producción de 6-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-butiloctanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana de monoéster (178 mg, 93%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron el ácido (2S,3S)-3-benciloxi-2-butiloctanoico (50,0 mg, 163 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción D-2, y el compuesto de trehalosa (2,3,4,2',3',4'-hexabenciloxi-α,α'-trehalosa) (287 mg, 327 μmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +69,5° (c 1,0)
FT-IR (puro) 3499, 3088, 3063, 3031, 2955, 2869, 1951, 1873, 1809, 1739 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,83 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,10-1,62 (14H, m), 2,68 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 7,2 Hz, 4,0 Hz), 3,52 (6H, m), 3,62 (1H, m), 4,04 (4H, m), 4,23 (2H, m), 4,44 (1H, m), 4,48 (2H, m), 4,66 (4H, m), 4,72 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,85 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,87 (2H, d, J = 9,8 Hz), 4,99 (2H, d, J = 10,9 Hz), 5,07 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,12 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,16-7,38 (35H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,3, 14,4, 22,9, 23,0, 24,8, 27,7, 30,2, 31,3, 32,3, 50,0, 53,8, 61,8, 62,5, 69,5, 71,6, 72,2, 73,2, 73,4, 75,4, 75,6, 75,9, 76,0, 77,7, 78,1, 79,8, 80,4, 81,9, 94,1, 94,2, 127,7, 127,8 (2C), 127,9 (3C), 128,0, 128,1, 128,2 (2C), 128,3, 128,4, 128,6, 128,7 (2C), 128,8, 138,2, 138,3 (2C), 138,5, 138,9, 139,0, 139,1, 174,5
FABMS m/z % 1194 (6 M^++Na))^{x8}, 271 (10), 181 (100), 107 (15), 91 (100)

HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{13}H_{86}O_{13}Na$ (M^++Na) 1193,5966, Valor real de la medida: 1193,5962

Ejemplo de Producción E-12-2

Producción de 6-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-butiloctanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-butiloctanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (141 mg, 99%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron 6-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-butiloctanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (115 mg, 98,0 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción E-12-1, y el ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-butiloctanoico (36,1 mg, 118 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción D-1.
$[\alpha]_D^{20}$ +47,5° (c 2,2)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2954, 2861, 1950, 1874, 1808, 1739 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,84 (12H, m), 1,10-1,68 (28H, m), 2,67 (2H, m), 3,49 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,07 (2H, m), 4,22 (4H, m), 4,44 (1H, m), 4,46 (4H, s), 4,53 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,64 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,68 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,70 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,76 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,84 (3H, m), 4,98 (1H, d, J= 10,9 Hz), 4,99 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,08 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,11 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,17-7,38 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,2, 14,3 (2C), 14,4, 22,9 (2C), 23,0, 24,8, 24,9, 27,6, 30,1, 30,3, 31,2, 31,3, 32,2, 32,3, 49,9, 50,0, 62,4, 62,5, 69,4, 72,1, 73,2, 73,3, 75,5, 76,0 (20), 78,0, 78,1, 79,7, 79,9, 80,3, 80,5, 81,8, 94,2, 127,7, 127,8, 127,9 (2C), 128,0, 128,1, 128,2, 128,3, 128,5, 128,7 (2C), 128,8, 138,1, 138,3, 138,8, 138,9, 139,0, 174,5, 174,6
FABMS m/z (%) 1482 (3M^++Na), 721 (2), 613 (10), 523 (12), 325 (12))^{x50}, 91 (100)
HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{92}H_{114}O_{15}Na$ (M^++Na) 1481,8055, Valor real de la medida: 1481,8077

Ejemplo de Producción E-13-1

Producción de 6-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana de monoéster (162 mg, 83%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron el ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico (54,4 mg, 163 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción D-3, y el compuesto de trehalosa (2,3,4,2',3',4'-hexabenciloxi-α,α'-trehalosa) (287 mg, 327 μmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +55,3° (c 5,0)
FT-R (puro) 3500, 3088, 3063, 3031, 2928, 2859, 1950, 1872, 1808, 1736 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,85(6H, m), 1,10-1,72 (18H, m), 2,66 (1H, ddd, J = 10,7 Hz, 6,9 Hz, 3,3 Hz), 3,55 (6H, m), 3,61 (1H, m), 4,13 (6H, m), 4,46 (2H, s), 4,53 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,65 (4H, m), 4,71 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,85 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,87 (2H, d, J = 10,2 Hz), 4,99 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,08 (1H, d, J = 3,8 Hz), 5,14 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,17-7,42 (35H, m)
RMN ^{13}C (50 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,5, 22,6, 24,9, 27,5, 29,4, 31,1, 31,8, 49,8, 61,6, 62,2, 69,1, 71,2, 71,9, 72,9, 73,0, 75,0, 75,2, 75,6, 75,7, 77,2, 77,3, 77,8, 79,4, 79,6, 80,3, 81,6, 93,7, 94,0, 127,4, 127,6, 127,8, 127,9 (2C), 128,1, 128,2, 128,4 (2C), 128,5, 137,8, 138,0, 138,2, 138,6, 138,7, 138,8, 174,4
FABMS m/z (%) 1222 (5 M^++Na), 641 (6), 551 (5), 443 (3), 317 (12), 181 (100), 92 (100), 91 (100)
HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{75}H_{90}O_{13}Na$ (M^++Na) 1221,6279, Valor real de la medida: 1221,6251

Ejemplo de Producción E-13-2

Producción de 6-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (124 mg, 91%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron 6-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (108 mg, 90,0 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción E-13-1, y el ácido (2S,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico (31,7 mg, 95,0 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción D-4.
$[\alpha]_D^{20}$ +68,6° (c 0,6)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2929, 2859, 1949, 1871, 1807, 1738 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,84 (12H, m), 1,10-1,72 (36H, m), 2,66 (1H, m), 2,69 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 5,8 Hz), 3,51 (1H, m), 3,55 (2H, m), 3,61 (1H, m), 3,62 (1H, m), 4,01 (2H, m), 4,07 (2H, m), 4,18 (2H, m), 4,21 (2H, m), 4,44 (1H, m), 4,46 (4H, s), 4,52 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,66 (2H, s), 4,69 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,75 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,84 (3H, m), 4,98 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,99 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,08 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,11 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,16-7,38 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,1, 22,4, 22,5, 22,6, 24,8, 24,9, 27,4, 27,5, 29,4, 29,5, 31,1, 31,8, 49,6, 49,8, 62,2, 69,1, 71,8, 72,9, 73,0, 75,3, 75,7, 79,5, 79,6, 80,0, 80,2, 81,5, 94,0, 127,4, 127,5, 127,6 (2C), 127,8, 127,9, 128,0, 128,3, 128,4, 128,5, 137,8, 138,0, 138,5, 138,6, 138,7, 174,2, 174,3
FABMS m/z (%) 1539 (3 M^++1+Na), 551 (8), 443 (7), 271 (35))^{x15}, 181 (29), 91 (100)

HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{96}H_{123}O_{15}Na$ (M^++Na) 1538,8760, Valor real de la medida: 1538,8756

Ejemplo de Producción E-14-1

Producción de 6-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana de monoéster (114 mg, 81%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron el ácido (2S,3S)-3-benciloxi-2-hexildecanoico (40,0 mg, 115 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción D-6, y un compuesto de trehalosa (2,3,4,2',3',4'-hexabenciloxi-α,α'-trehalosa (102 mg, 116 μmoles).
$[\alpha]^D_{20}$ +66,9° (c 1,0)
FT-IR (puro) 3504, 3088, 3063, 3031, 2926, 2857, 1956, 1878, 1800, 1736 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,83 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,86 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,12-1,68 (22H, m), 2,68 (1H, ddd, J = 10,7 Hz, 6,9 Hz, 3,3 Hz), 3,53 (6H, m), 3,62 (1H, m), 4,03 (4H, m), 4,23 (2H, m), 4,45 (1H, m), 4,47 (2H, m), 4,67 (4H, m), 4,71 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,85 (2H, d, J = 10,7 Hz), 4,86 (2H, d, J = 10,4 Hz), 4,98 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,07 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,12 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,16-7,38 (35H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 14,1, 22,6 (2C), 24,7, 27,6, 29,2, 29,3, 29,7, 30,9, 31,6, 31,7, 49,7, 61,5, 62,1, 69,1, 71,1, 71,8, 72,8, 73,0, 75,0, 75,2, 75,5, 75,7, 77,3, 77,8, 79,4, 79,5, 80,0, 81,5, 93,7, 93,9, 127,3, 127,4, 127,5 (2C), 127,6, 127,7, 127,8, 127,9, 128,0, 128,1, 128,3, 128,4, 137,8, 137,9(2C), 138,1, 138,5, 138,6, 138,7, 174,1
FABMS m/z (%) 1250 (1 M^++Na), 669 (1), 471 (1), 345 (3), 91 (100)
HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{77}H_{94}O_{13}Na$ (M^++Na) 1249,6592, Valor real de la medida: 1249,6595

Ejemplo de Producción E-14-2

Producción de 6-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (111 mg, 81%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron 6-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (107 mg, 87,2 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción E-14-1, y el ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-hexildecanoico (33,3 mg, 95,5 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción D-5.
$[\alpha]_D^{20}$ +63,7° (c 1,2)
FT-IR (puro) 3088, 3063, 3031, 2927, 2856, 1948, 1869, 1807, 1737 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,84 (12H, m), 1,10-1,72 (44H, m), 2,66 (1H, m), 2,69 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 3,6 Hz), 3,51 (1H, m), 3,55 (2H, t, J = 9,8 Hz), 3,61 (1H, m), 3,62 (1H, m), 4,01 (2H, t, J = 9,8 Hz), 4,09 (2H, m), 4,18 (2H, m), 4,21 (2H, m), 4,44 (1H, m), 4,46 (4H, s), 4,52 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,66 (2H, s), 4,70 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,75 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,83 (3H, m), 4,97 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,98 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,08 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,11 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,16-7,36 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 24,7, 24,8, 27,6, 27,7, 29,2 (2C), 29,6, 29,7, 30,9, 31,0, 31,5, 31,6, 31,7, 49,6, 49,7, 62,1, 62,2, 69,1, 71,8, 72,9 (2C), 75,1, 75,5, 75,6, 77,7, 79,5, 79,6, 79,9, 80,2, 81,4, 93,8, 127,3 (3C), 127,5, 127,6, 127,7, 127,8 (2C), 128,1, 128,3, 128,4, 137,8, 137,9, 138,5, 138,6 (2C), 174,1, 174,2

Ejemplo de Producción E-15

Producción de 6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (254 mg, 81%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron el ácido (2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoico (159 mg, 476 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción D-3, y una diamina (6,6'-diamino-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabenciloxi-α,α'-trehalosa) (182 mg, 207 μmoles).
$[\alpha]_D^{20}$ +59,5° (c 0,4)
FT-IR (puro) 3386, 3087, 3063, 3031, 2928, 2858, 1950, 1873, 1807, 1726, 1 672 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,84 (12H, m), 1,08-1,76 (36H, m), 2,29 (2H, dt, J = 9,6 Hz, 5,2 Hz), 2,93 (2H, m), 3,30 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,3 Hz), 3,31 (2H, t, J = 9,8 Hz), 3,55 (2H, q, J = 5,8 Hz), 3,97 (2H, t, J = 9,8 Hz), 4,06 (4H, m), 4,44 (2H, d, J = 11,1 Hz), 4,52 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,56 (2H, d, J = 11,1 Hz), 4,58 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,60 (2H, d, J = 9,9 Hz), 4,75 (2H, d, J = 9,9 Hz), 4,85 (2H, d, J = 11,1 Hz), 4,90 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,94 (2H, d, J = 11,1 Hz), 6,36 (NH, br d, J = 7,5 Hz), 7,20-7,38 (40H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,1, 22,5, 22,6, 25,2, 27,4, 29,5, 29,9, 31,8 (2C), 32,4, 38,5, 52,4, 69,5, 72,9 (2C), 75,4, 77,2, 78,4, 79,3, 80,5, 81-3, 93,8, 127,3, 127,4, 127-7, 127,8, 128,3 (2C), 128,4, 128,5, 137,9, 138,1, 138,5, 138,8, 174,3
FABMS m/z (%) 1537 (3 M^++1+Na), 1406 (11))^{x15}, 749 (2), 641 (7), 181 (24), 91 (100)
HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{96}H_{124}O_{13}N_2Na$ (M^++Na) 1535,9001, Valor real de la medida: 1535,9033

Ejemplo de Producción E-16

Producción de 6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (228 mg, 80%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron el ácido (2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoico (120 mg, 464 μmoles), obtenido en el Ejemplo de Producción D-9, y la diamina (184 mg, 209 μmoles) usada en el Ejemplo de Producción E-15.
$[\alpha]_D^{20}$ +30,7° (c 0,5)
FT-IR (puro) 3429, 3380, 3088, 3063, 3031, 2935, 2858, 1950, 1873, 1808, 1673 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,85 (12H, m), 1,16-1,69 (36H, m), 2,22 (2H, dt, J = 9,9 Hz, 5,5 Hz), 3,07 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,30 (6H, s), 3,35 (2H, t, J = 9,6 Hz), 3,46 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,6 Hz), 3,96 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 9,3 Hz), 4,12 (2H, m), 4,64 (4H, d, J = 10,7 Hz), 4,70 (2H, d, J = 10,7 Hz), 4,80 (2H, d, J = 10,7 Hz), 4,88 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,97 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,11 (2H, d, J = 3,3 Hz), 6,24 (NH, br d, J = 6,0 Hz), 7,20-7,38 (30H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5 (2C), 25,0, 27,3, 29,5, 29,8, 31,7 (2C), 31,8, 38,7, 52,1, 58,4, 69,6, 73,0, 75,4 (2C), 78,5, 79,2, 81,3, 82,0, 93,5, 127,4, 127,5, 127,7 (2C), 128,3, 128,4 (2C), 137,8, 138,1, 138,8, 174,2
FABMS m/z (%) 1384 (15 M^++Na), 1362 (7 M^++1))^{x15}, 672 (5), 564 (9), 181 (7), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor calculado: $C_{84}H_{117}O_{13}N_2$ (M^++1) 1361,8556, Valor real de la medida: 1361,8560

Ejemplo de Producción E-17

Producción de 6,6'-bis-N-(2-hexiloctanoilamino)-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (248 mg, 84%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron el ácido 2-hexiloctanoico (109 mg, 477 μmoles) y la diamina (200 mg, 227 μmoles) usados en el Ejemplo de Producción E-15.
$[\alpha]_D^{20}$ +44,9° (c 1,1)
FT-IR (puro) 3426, 3339, 3088, 3063, 3031, 2927, 2855, 1949, 1873, 1807, 1677 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,85 (12H, m), 1,23 (32H, m), 1,36 (4H, m), 1,53 (4H, m), 1,84 (2H, m), 3,00 (2H, m), 3,30 (2H t, J = 9,6 Hz), 3,47 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,5 Hz), 3,93 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,12 (2H, m), 4,63 (4H, m), 4,74 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,81 (2H, d, J = 10,2 Hz), 4,89 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,98 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,08 (2H, d, J = 3,5 Hz), 5,30 (NH, br d, J = 6,1 Hz), 7,22-7,40 (30H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 27,6, 27,7, 29,3 (2C), 31,7, 32,8, 33,0, 38,5, 48,2, 69,6, 73,1, 75,2, 75,5, 78,3, 79,4, 81,5, 93,9, 127,2, 127,5, 127,7, 127,8, 128,3, 128,4, 128,5, 137,8, 138,0, 138,5, 175,8
FABMS m/z (%) 1302 (4 M^++1), 1194 (2), 642 (25), 534 (60), 432 (12), 282 (10), 181 (42), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{82}H_{113}O_{11}N_2$ (M^++1) 1301,8345, Valor real de la medida: 1301,8300

Ejemplo de Producción E-18

Producción de 6,6'-bis-N-(2-pentilnonanoilamino)-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (299 mg, 90%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción E-1, salvo que se usaron el ácido 2-pentilnonanoico (130 mg, 569 μmoles) y la diamina (224 mg, 255 μmoles) usados en el Ejemplo de Producción E-15.
$[\alpha]_D^{20}$ +34,6° (c 0,7)
FT-IR (puro) 3426, 3334, 3088, 3063, 3031, 2938, 2857, 1949, 1870, 1807, 1681 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en $CDCl_3$) δ 0,86 (12H, m), 1,23 (36H, m), 1,54 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,99 (2H, m), 3,30 (2H t, J = 9,6 Hz), 3,47 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,6 Hz), 3,94 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,11 (2H, m), 4,63 (4H, m), 4,73 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,81 (2H, d, J = 9,9 Hz), 4,90 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,98 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,08 (2H, d, J = 3,6 Hz), 5,29 (NH, br d, J = 8,5 Hz), 7,22-7,42 (30H, m)
RMN ^{13}C (75 MHz en $CDCl_3$) δ 14,0, 22,5, 22,6, 27,3, 27,5, 27,7, 27,8, 29,2 (2C), 29,6 (2C), 31,8 (2C), 32,8, 32,9, 33,0, 38,5, 48,2, 69,6, 73,1, 75,3, 75,5 (2C), 78,3, 79,4, 81,5, 93,9, 127,3, 127,5, 127,7 (2C), 127,9, 128,3, 128,4, 128,5, 137,8, 138,0, 138,6, 175,9
FABMS m/z (%) 1302 (2 M^++1), 1194 (2)^{X15}, 642 (3), 534 (6), 181 (5), 91 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{82}H_{113}O_{11}N_2$ (M^++1) 1301,8344, Valor real de la medida: 1301,8363

Ejemplo de Producción F-1

Producción de 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa

La 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (150 mg, 99,0 μmoles) obtenida en el Ejemplo de Producción E-1 se disolvió en una disolución de mezcla (3 ml) que tiene una relación de cloroformo:metanol:ácido acético = 1:1:0,1; se le añadió hidróxido de paladio (20% p/p, 30,0 mg, 42,9 μmoles), y después la mezcla se agitó durante 6 horas en 1 atm. de hidrógeno. La mezcla de reacción se condensó, y el

residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: 4 g, diclorometano: metanol = 9:2) para producir el compuesto diana (66,3 mg, 84%).
$[\alpha]_D^{20}$ +103- 9°(c 3,3 MeOH)
FT-IR (puro) 3390, 2932, 2858, 1731 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, m), 1,14-1,68 (36H, m), 2,39 (2H, ddd, J = 11,3 Hz, 7,2 Hz, 4,4 Hz), 3,29 (2H, m), 3,42 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,64 (2H, m), 3,74 (2H, t, J = 9,8 Hz), 4,02 (2H, ddd, J = 10,0 Hz, 5,2 Hz, 1,9 Hz), 4,14 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 5,2 Hz), 4,38 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 1,9 Hz), 5,00 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,4, 14,5, 23,5, 23,7, 26,6, 28,3, 29,8, 30,4, 32,9, 33,0, 35,6, 54,2, 64,4, 71,4, 72,0, 73,1, 73,6, 74,3, 95,4, 176,1
FABMS m/z (%) 818 (100), 817 (5 M^++Na), 816 (8), 591 (6), 573 (5), 429 (10), 227 (18), 55 (60)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{74}O_{18}Na$ (M^++Na) 817,4926, Valor real de la medida: 817,4948

Ejemplo de Producción F-2

Producción de 6,6'-bis-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (58,0 mg, 79%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usaron 6,6'-bis-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (140 mg, 92 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-2.
$[\alpha]_D^{20}$ +74,0° (c 2,9 MeOH)
FT-IR (puro) 3418, 2956, 2859, 1732 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,86 (12H, m), 1,14-1,68 (36H, m), 2,39 (2H, ddd, J =10,3 Hz, 7,4 Hz, 4,3 Hz), 3,30 (2H, dd, J = 10,0 Hz, 9,8 Hz), 3,43 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,64 (2H, m), 3,74 (2H, t, J = 9,8 Hz), 3,99 (2H, ddd, J = 10,0 Hz, 5,2 Hz, 1,9 Hz), 4,15 (2H, dd, J = 11,8 Hz, 5,2 Hz), 4,39 (2H, dd, J = 11,8 Hz, 1,9 Hz), 5,01 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,4, 14,5, 23,5, 23,7, 26,5, 28,3, 29,8, 30,4, 32,9, 33,0, 35,6, 54,2, 64,3, 71,5, 71,9, 73,1, 73,5, 74,4, 95-3, 176,2
FABMS m/z (%) 818 (100), 817 (5 M^++Na), 816 (10), 591 (5), 573 (4), 429 (6), 411 (5), 227 (11), 55 (44)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{74}O_{15}Na$ (M^++Na) 817,4926, Valor real de la medida:817,4948

Ejemplo de Producción F-3

Producción de 6,6'-bis-O-[(2R,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (69,3 mg, 88%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-[(2R,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (150 mg, 99,0 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-3.
$[\alpha]_D^{20}$ +86,5° (c 3,3 MeOH)
FT-IR (puro) 3373, 2954, 2929, 2858, 1732 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, m), 1,12-1,72 (36H, m), 2,34 (2H, ddd, J =10,2 Hz, 7,3 Hz, 4,0 Hz), 3,28 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 8,9 Hz), 3,42 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,60 (2H, dt, J = 7,8 Hz, 3,7 Hz), 3,74 (2H, t, J = 9,2 Hz), 3,99 (2H, ddd, J = 10,0 Hz, 5,2 Hz, 1,8 Hz), 4,13 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 5,2 Hz), 4,38 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 1,8 Hz), 5,00 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,4, 14,5, 23,5, 23,7, 26,9, 28,4, 29,3, 30,3, 33,0 (2C), 36,2, 54,2, 64,4, 71,4, 72,0, 73,1, 73,3, 74,5, 95,3, 176,3
FABMS m/z (%) 818 (100), 817 (5 M^++Na), 816 (12), 591 (6), 573 (4), 429 (6), 227 (15), 55 (46)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{74}O_{15}Na$ (M^++Na) 817,4925, Valor real de la medida: 817,4919

Ejemplo de Producción F-4

Producción de 6,6-bis-C-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (70,1 mg, 89%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-[(2S,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (150 mg, 99,0 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-4.
$[\alpha]_D^{20}$ +87,3°(c 3,3 MeOH)
FT-IR (puro) 3389, 2955, 2930, 2859, 1731 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, m), 1,12-1,74 (36H, m), 2,34 (2H, ddd, J = 10,3 Hz, 7,6 Hz, 4,0 Hz), 3,31 (2H, dd, J = 10,0 Hz, 8,8 Hz), 3,42 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,59 (2H, dt, J = 7,8 Hz, 2,9 Hz), 3,74 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,99 (2H, ddd, J = 10,0 Hz, 4,8 Hz, 2,1 Hz), 4,17 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 4,8 Hz), 4,33 (2H, dd, J= 12,0 Hz, 2,1 Hz), 5,00 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,4, 14,5, 23,5, 23,7, 26,9, 28,4, 29,5, 30,3, 32,9, 33,0, 36,1, 54,3, 64,2, 71,4, 71,8, 73,1, 73,3, 74,5, 95,4, 176,3
FABMS m/z (%) 818 (100), 817 (5 M^++Na), 816 (11), 591 (6), 573 (5), 429 (7), 411 (4), 227 (10), 55 (41)

HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{74}O_{15}Na$ (M^++Na) 817,4925, Valor real de la medida: 817,4919

Ejemplo de Producción F-5

Producción de 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-2-hexil-3-hidroxidecanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (66,6 mg, 82%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (150 mg, 95,5 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-5.
$[\alpha]_D^{20}$ +97,2° (c 2,1 MeOH)
FT-IR (puro) 3379, 2927, 2857, 1731 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (6H, t, J = 6,1 Hz), 0,87 (6H, t, J = 5,2 Hz), 1,16-1,63 (44H, m), 2,39 (2H, ddd, J = 10,3 Hz, 6,1 Hz, 3,2 Hz), 3,29 (2H, m), 3,42 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,63 (2H, m), 3,74 (2H, t, J = 9,8 Hz), 4,02 (2H, ddd, J = 9,8 Hz, 5,4 Hz, 2,2 Hz), 4,14 (2H, dd, J = 11,8 Hz, 5,4 Hz), 4,38 (2H, dd, J = 11,8 Hz, 2,2 Hz), 5,00 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,5, 23,7 (2C), 26,7, 28,6, 29,8, 30,3, 30,4, 30,6, 32,8, 33,0, 35,6, 54,2, 64,5, 71,4, 72,0, 73,1, 73,6, 74,4, 95,4, 176,2
FABMS m/z (%) 874 (40 M^++Na), 485 (8), 255 (20), 215 (10), 165 (15), 154 (45), 69 (90), 55 (100)
HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{44}H_{82}O_{15}Na$ (M^++Na) 873,5551, Valor real de la medida: 873,5533

Ejemplo de Producción F-6

Producción de 6,6'-bis-O-[(2S,3S) -2-hexil-3-hidroxidecanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (69,9 mg, 86%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (150 mg, 95,5 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-6.
$[\alpha]_D^{20}$ +60,5° (c 1,2 MeOH)
FT-IR (puro) 3366, 2926, 2856, 1731 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,855 (6H, t, J = 6,7 Hz), 0,86 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,12-1,64 (44H, m), 2,39 (2H, ddd, J = 10,4 Hz, 6,1 Hz, 3,0 Hz), 3,30 (2H, dd, J = 10,0 Hz, 9,8 Hz), 3,43 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,64 (2H, m), 3,74 (2H, t, J = 9,8 Hz), 3,99 (2H, ddd, J = 10,0 Hz, 5,4 Hz, 2,1 Hz), 4,15 (2H, dd, J = 10,1 Hz, 5,4 Hz), 4,38 (2H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 5,01 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,5, 23,7 (2C), 26,6, 28,6, 29,9, 30,3, 30. 4, 30,7, 32,8, 33,0, 35,6, 54,2, 64,3, 71,5, 72,0, 73,2, 73,6, 74,4, 95,3, 176,2
FASMS m/z (%) 874 (50 M^++Na), 619 (8), 457 (8), 255 (15), 169 (10), 145 (10), 127 (20), 97 (30), 83 (50), 69 (89), 55 (100)
HEMS (FAB$^-$) m/z Valor del cálculo: $C_{44}H_{82}O_{15}Na$ (M^++Na) 873,5551, Valor real de la medida: 873,5533

Ejemplo de Producción F-7

Producción de 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (102 mg, 89%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (189 mg, 139 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-7.
$[\alpha]_D^{20}$ +92,3° (c 4,6 MeOH)
FT-IR (puro) 3298, 2955, 2930, 2859, 1743 3 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, m), 1,14-1,64 (36H, m), 2,57 (2H, ddd, J = 10,5 Hz, 7,0 Hz, 3,4 Hz), 3,27 (6H, s), 3,30 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,42 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,75 (2H, t, J = 9,4 Hz), 3,99 (2H, ddd, J = 10,2 Hz, 5,1 Hz, 1,9 Hz), 4,17 (2H, dd, J = 11,8 Hz, 5,1 Hz), 4,34 (2H, dd, J = 11,8 Hz, 1,9 Hz), 5,01 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,5 (2C), 23,5, 23,6, 25,8, 28,4, 28-5, 28,7, 30,5, 31,6, 32,9 (2C), 50,8, 57,9, 64,4, 71,3, 71,9, 73,1, 74,5, 83,4, 95,1, 175,9
FABMS m/z (%) 846 (100 M^++Na), 844 (10), 587 (5), 443 (8), 303 (12), 241 (18)
HRMS (FAB$^+$) m/z Valor del cálculo: $C_{42}H_{78}O_{15}Na$ (M^++Na) 845,5239, Valor real de la medida: 845,5253

Ejemplo de Producción F-8

Producción de 6,6'-bis-O-(2-butilhexanoil)-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (99,5 mg, 91%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-(2-butilhexanoil)-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (200 mg, 168 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-8.
$[\alpha]_D^{20}$ +108,4° (c 1,0 MeOH)
FT-IR (puro) 3341, 2958, 2861, 1744 cm^{-1}

RMN ^{1}H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, t, J = 7,0 Hz), 1,25 (16H, m), 1,43 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,32 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,41 (2H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 3,75 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,97 (2H, ddd, J = 9,9 Hz, 5,1 Hz, 2,1 Hz), 4,16 (2H, dd, J =11,8 Hz, 5,1 Hz), 4,35 (2H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 5,01 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,3, 23,6, 30,6, 30,7, 33,3 (2C), 47,0, 64,1, 71,4, 71,9, 73,1, 74,5, 95,0, 178,0
FABMS m/z (%) 673 (100 M^++Na), 629 (5), 573 (5), 501 (5), 317 (6), 299 (4), 173 (4)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{32}H_{58}O_{13}Na$ (M^++Na) 673,3776, Valor real de la medida: 673,3795

Ejemplo de Producción F-9

Producción de 6,6'-bis-O-(2-pentilheptanoil)-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (111 mg, 89%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-(2-pentilheptanoil)-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (220 mg, 176 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-9.
$[\alpha]_D^{20}$ +97,5° (c 5,2 MeOH)
FT-IR (puro) 3308, 2932, 2859, 1746 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, t, J = 6,5 Hz), 1,24 (24H, m), 1,42 (4H, m), 1,54 (4H, m), 2,32 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,41 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,9 Hz), 3,74 (2H, t, J = 9,8 Hz), 3,97 (2H, ddd, J = 9,8 Hz, 5,0 Hz, 1,8 Hz), 4,16 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 5,0 Hz), 4,33 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 1,8 Hz), 5,01 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,4, 23,5, 28,1, 28,2, 32,9, 33,6, 47,1, 64,2, 71,4, 71,9, 73,1, 74,5, 95,0, 178,0
FABMS m/z (%) 729 (100 M^++Na), 727 (10), 671 (6), 529 (6), 345 (7), 155 (10)
HR14S (EAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{36}H_{66}O_{13}Na$ (M^++Na) 729,4401, Valor real de la medida: 729,4410

Ejemplo de Producción F-10

Producción de 6,6'-bis-0-(2-hexiloctanoil)-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (101 mg, 85%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-(2-hexilctanoil)-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (202 mg, 155 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-10.
$[\alpha]_D^{20}$ +90,3° (c 4,2 MeOH)
FT-IR (puro) 3296, 2927, 2857, 1742 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, t, J = 6,9 Hz), 1,24 (32H, m), 1,42 (4H, m), 1,54 (4H, m), 2,32 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,41 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,74 (2H, t, J = 9,8 Hz), 3,97 (2H, ddd, J = 10,0 Hz, 5,2 Hz, 2,0 Hz), 4,16 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 5,2 Hz), 4,32 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 5,01 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,5, 23,7, 28,4, 28,5, 30,3, 32,8, 33,6, 47,1, 64,2, 71,4, 71,9, 73,1, 74,5, 95,0, 178,0
FABMS m/z (%) 786 (100 M^++Na), 784 (11), 713 (7), 557 (7), 413 (5), 165 (6)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{74}O_{13}Na$ (M^++Na) 785,5027, Valor real de la medida: 785,5057

Ejemplo de Producción F-11

Producción de 6,6'-bis-O-(2-pentilnonanoil)-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (119 mg, 88%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-O-(2-pentilnonanoil)-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (230 mg, 177 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-11.
$[\alpha]_D^{20}$ +88,7° (c 3,6 MeOH)
FT-IR (puro) 3311, 2928, 2857, 1742 cm^{-1}
RMN ^{1}H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, t, J = 7,2 Hz), 1,24 (32H, m), 1,42 (4H, m), 1,54 (4H, m), 2,32 (2H, m), 3,29 (2H, t, J = 9,5 Hz), 3,41 (2H, dd, J = 9,5 Hz, 3,7 Hz), 3,74 (2H, t, J = 9,5 Hz), 3,97 (2H, ddd, J = 9,5 Hz, 5,2 Hz, 1,9 Hz), 4,16 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 5,2 Hz), 4,33 (2H, dd, J = 12,0 Hz, 1,9 Hz), 5,01 (1H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,4, 14,5, 23,6, 23,7, 28,2 (2C), 28,5 (2C), 30,3, 30,6, 33,0 (2C), 33,6, 47,1, 64,2, 71,4, 72,0, 73,2, 74,6, 95,0, 178,1
FABMS m/z (%) 786 (100 M^++Na), 784 (10), 557 (5), 413 (5), 373 (6), 183 (10)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{74}O_{13}Na$ (M^++Na) 785,5027, Valor real de la medida: 785,5021

Ejemplo de Producción F-12

Producción de 6-O-[(2R,3R)-2-butil-3-hidroxioctanoil]-6'-O-[(2S,3S)-2-butil-3-hidroxioctanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (53,3 mg, 81%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-butiloctanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-butiloctanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (130 mg, 89,1 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-12-2.

$[\alpha]_D^{20}$ +97,1° (c 4,8)
FT-IR (puro) 3390, 2955, 2932, 2860, 1718 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,91 (12H, m), 1,20-1,69 (28H, m), 2,43 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,46 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,67 (2H, m), 3,78 (2H, m), 4,04 (2H, m), 4,19 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 5,5 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 5,8 Hz), 4,43 (2H, m), 5,05 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,06 (1H, d, J=3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,3, 14,4, 23,6 (2C), 23,7, 26,2, 26,3, 29,5, 30,8 (2C), 32,9, 35,5, 54,1 (2C), 64,2, 64,4, 71,4, 71,5, 71,8, 72,0, 73,0, 73,1, 73,5, 73,6, 74,3, 95,4, 176,2 (2C)
FABMS m/z (%) 761 (13 M^++Na), 307 (14), 289 (10), 154 (100), 136 (80), 89 (25)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{36}H_{66}O_{15}Na$ (M^++Na) 761,4300, Valor real de la medida: 761,4277

Ejemplo de Producción F-13

Producción de 6-O-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (44,4 mg, 77%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-benciloxi-2-pentilnonanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (110 mg, 72,6 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-13-2.
$[\alpha]_D^{20}$ +84,5° (c 1,2 MeOH)
FT-IR (puro) 3374, 2928, 2858, 1716 cm^{-1}
RMN ^1H (600 MHz en C_5D_5N) δ 0,82 (12H, m), 1,23 (20H, m), 1,38 (2H, m), 1,43 (2H, m), 1,52 (4H, m), 1,63-1,83 (6H, m), 1,92 (2H, m), 2,86 (2H, ddd, J = 11,0 Hz, 7,4 Hz, 4,1 Hz), 4,17 (4H, m), 4,26 (2H, m), 4,70 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,71 (1H, t, J = 9,1 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 5,2 Hz), 4,86 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,8 Hz), 5,08 (2H, ddd, J = 10,2 Hz, 4,9 Hz, 2,2 Hz), 5,15 (2H, m), 5,21 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 1,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,86 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,25 (OH, d, J = 6,3 Hz), 6,31 (OH, d, J = 6,6 Hz), 7,03 (OH, m), 7,24 (OH, br s), 7,27 (OH, br s)
RMN ^{13}C (150 MHz en C_5D_5N) δ 14,2 (2C), 22,7, 22,9, 26,1, 26,2, 27,7, 27,8, 29,3, 29,7, 32,1 (2C), 32,2, 35,4, 53,9, 54,1, 63,9, 64,2, 71,6, 71,7, 72,1, 72,2, 72,4, 72,5, 73,3, 73,4, 74,7, 95,9, 111,6, 175,1, 175,2
FABMS m/z (%) 818 (100), 817 (3 M^++Na), 816 (13), 645 (4), 591 (5), 499 (5), 429 (7), 289 (5), 227 (12), 55 (69)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{74}O_{15}Na$ (M^++Na) 817,4925, Valor real de la medida: 817,4906

Ejemplo de Producción F-14

Producción de 6-O-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-hexildecanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-hexildecanoil]-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (44,7 mg, 81%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6-O-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-hexildecanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-benciloxi 2-hexildecanoil]-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (102 mg, 64,9 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-14-2.
$[\alpha]_D^{20}$ +89,1° (c 0,8 MeOH)
FT-IR (puro) 3364, 2927, 2857, 1732 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,90 (12H, t, J = 5,9 Hz), 1,16-1,70 (44H, m), 2,44 (2H, ddd, J = 11,4 Hz, 6,9 Hz, 4,0 Hz), 3,35 (2H, m), 3,46 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,6 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 3,6 Hz), 3,68 (2H, m), 3,78 (2H, t, J = 9,8 Hz), 4,04 (1H, m), 4,09 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 5,2 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 5,2 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,5 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,5 Hz), 5,05 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,06 (1H, d, J = 3,6 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,5, 23,7 (2C), 26,6, 26,7, 28,5, 28,6, 29,8, 30,3, 30,4, 30,7, 32,8, 33,0, 35,6, 54,2 (2C), 64,3, 64,5, 71,4, 71,5, 71,9, 72,1, 73,1, 73,2, 73,6 (2C), 74,4, 95,4, 176,2 (2C)
FABMS m/z (%) 874 (60 M^++Na), 744 (5), 674 (5), 619 (8), 485 (6), 457 (8), 255 (19), 169 (10), 127 (20), 55 (100)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{44}H_{82}O_{15}Na$ (M^++Na) 873,5551, Valor real de la medida: 873,5526

Ejemplo de Producción F-15

Producción de 6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (86,9 mg, 83%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-benciloxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (200 mg, 132 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-15.
$[\alpha]_D^{20}$ +85,6° (c 1,8 MeOH)
FT-IR (puro) 3357, 2930, 2858, 1634, 1556 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,86 (12H, t, J = 6,1 Hz), 1,14-1,64 (36H, m), 2,18 (2H, dt, J = 10,0 Hz, 4,8 Hz), 3,10 (2H, t, J = 9,8 Hz), 3,34 (2H, dd, J = 14,0 Hz, 6,6 Hz), 3,40 (2H, dd, J = 9,8 Hz, 3,6 Hz), 3,53 (2H, dd, J = 14,0 Hz, 2,9 Hz), 3,58 (2H, m), 3,71 (2H, t, J = 9,8 Hz), 3,89 (2H, ddd, J = 10,0 Hz, 6,7 Hz, 2,9 Hz), 5,02 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 19,5, 23,6, 23,7, 26,7, 28,3, 30,4, 30,8, 33,0 (2C), 36,1, 41,4, 54,1, 72,0, 73,3, 73,5, 74,1, 95,8, 178,1
FABMS m/z (%) 816 (100 M^++Na), 815 (5), 814 (12), 589 (5), 428 (10), 388 (12), 322 (4)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{76}O_{13}N_2Na$ (M^++Na) 815,5245, Valor real de la medida: 815,5226

Ejemplo de Producción F-16

Producción de 6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (99,7 mg, 87%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (190 mg, 140 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-16.
$[\alpha]_D^{20}$ +59,7° (c 4,2 MeOH)
FT-IR (puro) 3347, 2929, 2858, 1644, 1550 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,86 (12H, m), 1,12-1,68 (36H, m), 2,35 (2H, ddd, J =10,2 Hz, 6,9 Hz, 3,9 Hz), 3,12 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,29 (6H, s), 3,38-3,52 (8H, m), 3,76 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,84 (2H, ddd, J = 9,2 Hz, 5,9 Hz, 3,0 Hz), 5,03 (2H, d, J = 3,9 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,5, 23,6 (2C), 25,8, 28,3, 30,1, 30,6, 32,1, 32,9, 33,0, 41,5, 52,4, 58,6, 71,9, 73,3, 73,4, 74,1, 83,3, 95,5, 177,6
FABMS m/z (%) 844 (100 M^++Na), 812 (3), 713 (3), 470 (3), 442 (10), 344 (9)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{42}H_{80}O_{13}N_2Na$ (M^++Na) 843,5558, Valor real de la medida: 843,5537

Ejemplo de Producción F-17

Producción de 6,6'-bis-N-(2-hexiloctanoilamino)-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (97,6 mg, 83%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-N-(2-hexiloctanoilamino)-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (201 mg, 154 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-17.
$[\alpha]_D^{20}$ +55,7° (c 1,0 MeOH)
FT-IR (puro) 3358, 2936, 2858, 1645, 1539 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, t, J = 6,7 Hz), 1,24 (32H, m), 1,35 (4H, m), 1,50 (4H, m), 2,17 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,34 (2H, m), 3,40 (2H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 3,52 (2H, m), 3,76 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,84 (2H, ddd, J = 9,1 Hz, 5,5 Hz, 2,9 Hz), 5,00 (2H, d, J = 3,7 Hz), 7,83 (NH, br t, J = 6,2 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,5, 23,7 (2C), 28,5, 28,7, 30,4 (2C), 32,8, 34,1, 41,2, 48,3, 72,0, 73,1, 73,3, 74,0, 95,5, 179,8
FABMS m/z (%) 784 (100 M^++Na), 627 (7), 412 (11), 372 (12), 354 (6), 105 (19)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{76}O_{11}N_2Na$ (M^++Na) 783,5347, Valor real de la medida: 783,5353

Ejemplo de Producción F-18

Producción de 6,6'-bis-N-(2-pentilnonanoilamino)-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa

El compuesto diana (96,8 mg, 79%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción F-1, salvo que se usó 6,6'-bis-N-(2-pentilnonanoilamino)-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexabencil-α,α'-trehalosa (210 mg, 161 μmoles) obtenido en el Ejemplo de Producción E-18.
$[\alpha]_D^{20}$ +54,6° (c 5,3 MeOH)
FT-IR (puro) 3328, 2929, 2857, 1644, 1549 cm^{-1}
RMN ^1H (300 MHz en CD_3OD) δ 0,85 (12H, m), 1,24 (36H, m), 1,50 (4H, m), 2,17 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 9,6 Hz), 3,35 (2H, m), 3,40 (2H, dd, J = 9,6 Hz, 3,7 Hz), 3,52 (2H, m), 3,75 (2H, t, J = 9,6 Hz), 3,84 (2H, ddd, J = 9,6 Hz, 5,4 Hz, 2,9 Hz), 5,01 (2H, d, J = 3,7 Hz)
RMN ^{13}C (75 MHz en CD_3OD) δ 14,5, 23,5, 23,6, 23,7, 28,3, 28,4, 28,6, 28,7, 30,3, 30,7, 33,0, 34,1, 41,1, 48,2, 72,0, 73,1, 73,4, 74,0, 95,5, 179,7
FABMS m/z (%) 784 (100 M^++Na), 627 (5), 412 (10), 372 (9), 344 (2)
HRMS (FAB^+) m/z Valor del cálculo: $C_{40}H_{76}O_{11}N_2Na$ (M^++Na) 783,5346, Valor real de la medida: 783-5364

Ejemplo 1 de ensayo

Ensayo para determinar la afinidad por el receptor A3 de adenosina

La afinidad por el receptor A3 de adenosina de los compuestos de trehalosa obtenidos en los Ejemplos de Producción F-1 a 18 se midió según el procedimiento del experimento de unión al receptor A1 de adenosina descrito en Molecular Pharmacology, volumen 53, páginas 886-893, (1998).

Específicamente, células K1 ováricas de un hámster chino (obtenidas de Euroscreen S.A.; denominadas aquí más abajo como "CHO-K1"), que expresan receptores A3 de adenosina recombinantes humanos, se cultivaron en un tampón HEPES modificado libre de Ca^{2+} y Mg^{2+}. Posteriormente, las CHO-K1 cultivadas se rasparon y se homogeneizaron en 50 mM de Tris-HCl enfriado con hielo (pH 7,4). La mezcla resultante se sometió a centrifugación a 48.000 x g durante 15 minutos, para obtener un pelete de membranas celulares. El pelete de membranas celulares obtenido se lavó dos veces con otro tampón HEPES modificado, y después se sometió nuevamente a

centrifugación. El pelete de membranas celulares lavado se suspendió nuevamente en una pequeña cantidad de 50 mM de Tris-HCl (pH 7,4).

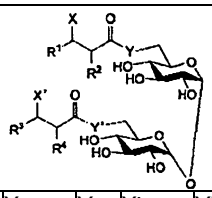
La concentración del receptor A3 de adenosina en el pelete de membranas celulares obtenido se midió según lo siguiente. Se añadió una cantidad de 0,5 nM de [^{125}I]AB-MECA (un radioligando selectivo del receptor A3/A1 (N^6-(4-amino-3-yodobencil)-5'-N-metoxicarbamoil)adenosina)) a 20 µl de la suspensión obtenida del pelete de membranas celulares mencionado anteriormente (que contiene 2 µg de proteína), que se sometió entonces a incubación durante 60 minutos a 25ºC. Después, se le añadieron 50 mM de Tris-HCl (pH 7,4) enfriado en hielo, para detener la reacción, y después el pelete de membranas celulares se filtró usando un filtro de fibra de vidrio. El pelete de membranas celulares filtrado se lavó 3 veces con un tampón enfriado con hielo, para eliminar los ligandos excesivos. La radioactividad en el pelete de membranas celulares resultante en un filtro se midió usando un contador de centelleo (contador automático tipo 1470; PerkinElmer, Inc.).

De forma separada, a fin de medir uniones no específicas de [^{125}I]AB-MECA distintas de aquellas a un receptor A3 de adenosina, se añadió adicionalmente 1 µM de [^{125}I]IB-MECA (un radioagonista selectivo del receptor A3 (N^6-(3-yodobencil)-5'-(N-metoxicarbamoil)adenosina)) a la suspensión obtenida del pelete de membranas celulares, y se llevó a cabo la misma medida como en el experimento de unión mencionado anteriormente. El valor de unión específica medio de [^{125}I]AB-MECA al receptor A3 de adenosina se calculó basándose en los resultados obtenidos en el experimento anterior. Los resultados calculados se muestran a continuación.

Kd: 5,9 nM
Bmax: 1800 fmoles/mg de proteína
Unión específica: 83%

La afinidad por el receptor A3 de adenosina de cada compuesto de trehalosa obtenido en los Ejemplos de Producción F-1 a 18 se calculó basándose en los resultados de la misma medida llevada a cabo con respecto a la suspensión del pelete de membranas celulares mencionado anteriormente a la que se habían añadido 3 µM o 10 µM de cada compuesto de trehalosa. Además, en un Ejemplo Comparativo, se llevó a cabo la misma medida con respecto a los compuestos mostrados en el documento no de patente 1 y en el documento no de patente 2 (en la fórmula química de la Tabla 1, R1 = R3 = octilo, R2 = R4 = heptilo, X = X' = OH, e Y = Y' = O). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

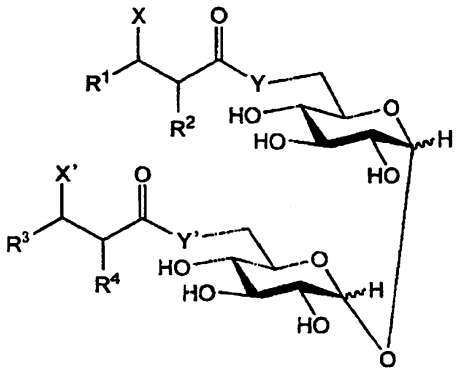


Ejemplo de Producción	R^1	R^2	R^3	R^4	X	Y	X'	Y'	Estereoquímica absoluta	Afinidad		
									Posición 2,3,2',3'	3 µM	10 µM	IC_{50}
F-1	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	OH	O	OH	O	RRRR	56	97	2,61 µM
F-2	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	OH	O	OH	O	SSSS	S7	86	
F-3	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	OH	O	OH	O	RSRS	59	100	
F-4	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	OH	O	OH	O	SRSR	32	91	
F-5	heptilo	hexilo	heptilo	hexilo	OH	O	OH	O	RRRR	ND	83	
F-6	heptilo	hexilo	heptilo	hexilo	OH	O	OH	O	SSSS	ND	59	
F-7	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	OMe	O	OMe	O	RRRR	84	96	
F-8	propilo	butilo	propilo	butilo	H	O	H	0		14	72	
F-9	butilo	pentilo	butilo	pentilo	H	O	H	0		97	99	0,459 µM
F-10	pentilo	hexilo	pentilo	hexilo	H	O	H	0		65	66	
F-11	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	R	O	H	0		74	62	
F-12	pentilo	butilo	pentilo	butilo	OH	O	OH	O	RRSS	ND	48	
F-13	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	OH	O	OH	O	RRSS	54	97	2,751 µM
F-14	heptilo	hexilo	heptilo	hexilo	OH	O	OH	O	RRSS	ND	77	
F-15	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	OH	NH	OH	NH	RRRR	29	69	
F-16	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	OMe	NH	OMe	NH	RRRR	S7	96	
F-17	pentilo	hexilo	pentilo	hexilo	H	NH	H	NH		22	ND	
F-18	hexilo	pentilo	hexilo	pentilo	H	NH	H	NH		33	89	
Ejemplo comparativo	octilo	heptilo	octilo	heptilo	OH	O	OH	O	RRSS	ND	29	

Los resultados anteriores muestran claramente que los compuestos de trehalosa de la presente invención presentan una elevada afinidad por el receptor A3 de adenosina, mientras que los compuestos de trehalosa conocidos muestran una baja afinidad por un receptor A3 de adenosina. En consecuencia, se demuestra que el compuesto de trehalosa de la presente invención muestra una afinidad notablemente superior por el receptor A3 de adenosina que los compuestos de trehalosa conocidos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de trehalosa representado por la fórmula general (1):



(1)

en la que X y X' son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, o un grupo alcoxi de C_1-C_6;

Y e Y' son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de oxígeno o -NR^5-, en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6;

R^1 y R^3 representan cada uno un grupo alquilo de C_1-C_7; y

R^2 y R^4 representan cada uno un grupo alquilo de C_3-C_6.

2. Compuesto de trehalosa según la reivindicación 1, en el que X y X' son ambos átomos de hidrógeno.

3. Compuesto de trehalosa según la reivindicación 1, en el que X y X' son ambos grupos hidroxi.

4. Compuesto de trehalosa según la reivindicación 1, en el que X y X' son ambos grupos metoxi.

5. Compuesto de trehalosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y e Y' son ambos átomos de oxígeno.

6. Compuesto de trehalosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y e Y' son ambos -NH-.

7. Compuesto de trehalosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^1 y R^3 son ambos grupos n-hexilo.

8. Compuesto de trehalosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^2 y R^4 son ambos grupos n-pentilo.

9. Compuesto de trehalosa según la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo constituido por:

6,6'-bis-N-(2-pentilnonanoilamino)-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-O-(2-pentilheptanoil)-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-N-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoilamino]-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-metoxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-O-[(2R,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa;
6,6'-bis-O-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa;
6,6-bis-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa;
6-O-[(2R,3R)-3-hiroxi-2-pentilnonanoil]-6'-O-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa; y
6,6'-bis-O-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-pentilnonanoil]-α,α'-trehalosa.

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de trehalosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 para su utilización como un antagonista del receptor A3 de adenosina.

12. Antagonista del receptor A3 de adenosina que consiste en un compuesto de trehalosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.