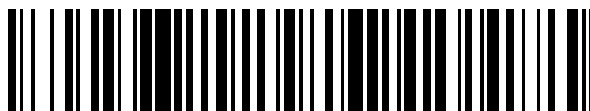


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 043**

51 Int. Cl.:

C07H 15/04 (2006.01)

C07H 15/26 (2006.01)

A61K 31/7032 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

C07C 247/04 (2006.01)

C07C 247/10 (2006.01)

C07D 317/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2004 E 04710993 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 1619199**

54 Título: **Derivados del glicolípido, proceso para su producción, intermedios para la síntesis del mismo, y proceso para la producción de los intermedios**

30 Prioridad:

14.02.2003 JP 2003037397

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.03.2014

73 Titular/es:

**JAPAN AS REPRESENTED BY PRESIDENT OF
NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND
PSYCHIATRY MINISTRY OF HEALTH (100.0%)
1-1, OGAWAHIGASHICHO 4-CHOME
KODAIRA-SHI, TOKYO 187-8502, JP**

72 Inventor/es:

**ANNOURA, HIROKAZU;
MURATA, KENJI y
YAMAMURA, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 450 043 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del glicolípido, proceso para su producción, intermedios para la síntesis del mismo, y proceso para la producción de los intermedios.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de glicolípidos.

Antecedentes de la técnica

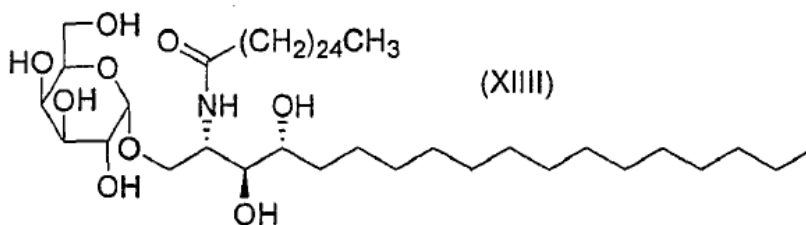
Las enfermedades autoinmunes, tanto para los órganos viscerales como para las células neuronales, se definen como "enfermedades en las que la destrucción de las mismas células desencadena la producción de los propios anticuerpos contra las células destruidas o sus ingredientes y se continua la destrucción por los propios leucocitos".
10 Además, como enfermedades autoinmunes típicas, se conocen por ejemplo, la esclerosis múltiple, miastenia gravis, artritis reumatoide crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, escleroderma sistémica, diabetes dependiente de la insulina, púrpura trombocitopénica idiopática, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Basedow (enfermedad de Graves), anemia perniciosa, enfermedad de Addison, gastritis atrófica, anemia hemolítica, colitis ulcerosa, etc..

15 Para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, se utilizan ampliamente, hormonas esteroideas, inmunosupresores, etc., pero en el momento de uso, se necesitan suficientes precauciones sobre los efectos secundarios. Aún no se ha encontrado un fármaco seguro y altamente efectivo. Por otro lado, con respecto a la causa de las enfermedades autoinmunes, se ha indicado la participación de las células T. Se cree que esto surge cuando se pierde el equilibrio inmune de la célula auxiliar T tipo 1 (Th1)/célula auxiliar T tipo 2 (Th2). Por ejemplo, se
20 ha reportado que antes de la recaída de una de las enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, se observa la producción del IFN- γ de las citoquinas tipo Th1, IL-12, etc. y que la administración de IFN- γ aumenta la frecuencia de recaída de esclerosis múltiple. Es decir, en condiciones de esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes, se puede considerar que el cambio del equilibrio inmune Th1/Th2 hacia el sesgo de Th1, juega un papel central (P. Kidd, Altern. Med. Rev. 2003, 8, 223; Takashi Yamamura, Notoshinkei, 2001, 53, 707). Por otro lado, se conocen
25 como las citoquinas de tipo Th2 que cambian el equilibrio inmune Th1/Th2 hacia el sesgo de Th2, están IL-4, IL-5, IL-10, pero su administración por sí mismas provoca la aparición de efectos secundarios sistémicos, y por lo tanto se cree que la aplicación clínica por sí misma es sustancialmente imposible.

Las células NKT son linfocitos que expresan tanto los marcadores de célula NK (i.e., receptores NKT) como los
30 receptores de antígeno de célula T (TCR). Las células T reconocen los péptidos unidos a importantes complejos de histocompatibilidad (MHC), mientras que las células NKT reconocen los glicolípidos unidos a las moléculas CD1d y producen una gran cantidad de citoquinas en un periodo de tiempo extremadamente corto, cuando se estimula de TCR.

Por ejemplo, el (2S, 3S, 4R)-1-O-(α -D-galactosil)-2-(N-hexacosanoilamino)-1,3,4-octadecanetriol (α -Gal-Cer) que tiene la fórmula (XIV):

(XIV)



es la primera sustancia reportada, como un ligando presentado por CD1d monomórfico expresado en las células dendríticas y la activación de las células NKT que expresan los receptores de célula T que tiene cadenas- α semi-invariantes (V α 14). Se ha demostrado que esta tiene una actividad antitumoral potente y acción de inmunización (véase T. Kawano et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, p5690. Ver también WO93/05055 (EP0609437) y
40 WO98/44928 (EP0988860). Recientemente el nuevo OCH glicolípido descubierto por Yamamura et al. Es un derivado en el cual la cadena de carbono de la parte de base de la esfingosina de α -GalCer se acorta y un ligando que de manera similar se une a CD1d para estimular las células NKT, pero α -GalCer origina las células NKT para producir el IFN- γ e IL-4, mientras que OCH promueve más selectivamente la producción de IL-4 y cambia el equilibrio inmune Th1/Th2 hacia el sesgo de Th2 (véase K. Miyamoto et al., Nature 2001, 413, 531). Además, OCH

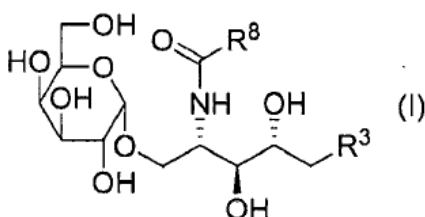
llevada a cabo en administración oral en un modelo en ratón experimental de encefalomiелitis autoinmunitológica (EAE), y por consiguiente, se espera así que sea una nueva medicina en el área de enfermedades autoinmunes. Para el método de síntesis de glicolípidos representados por α -GalCer, se utiliza la reacción de Wittig, como la etapa clave, en general para la construcción de la cadena de carbono de la parte de base de la esfingosina (véase M. Morita et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2176). Sin embargo, el glicolípido que tiene la fórmula (I) es un derivado, en el cual se acorta la cadena de carbono de la base de esfingosina de α -GalCer, y por lo tanto, procedimientos sintéticos similares así como con α -GalCer demostraron dar rendimientos bajos. Además, el glicolípido que tiene la fórmula (I) originalmente fue obtenido por medio de la purificación utilizando una resina de intercambio iónico o HPLC, a continuación la conversión en materiales liofilizados. Sin embargo, mediante el método anterior, en el momento de síntesis a gran escala se necesitan instalaciones considerables, y por lo tanto, no solo existe un problema de costos de síntesis, sino también existe el principal problema de que la calidad de los productos puede no ser estable. Por lo tanto, no se conoce aún un método de síntesis eficiente para la producción a gran escala de los compuestos que tienen la fórmula (I). Además, no se ha reportado aún la síntesis de un glicolípido, donde el sustituyente de la parte de base de la esfingosina sea un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido.

Divulgación de la invención

Con los anteriores antecedentes, los objetivos de la presente invención son proveer nuevos glicolípidos que tienen una acción inmunosupresora útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Estos glicolípidos se pueden proveer de buena calidad mejorada en propiedades físicas.

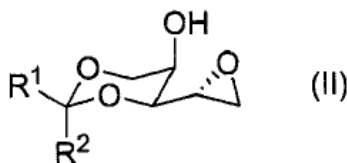
Los inventores tuvieron éxito en la síntesis eficiente de los glicolípidos que tiene la fórmula (I):



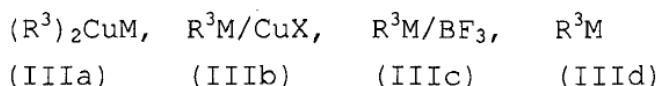
en donde R³ indica un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido, R⁸ indica -(CH₂)_m-CH₃ dónde m es de 10 a 25, grupo arilo C₆ a C₃₅ sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo C₃ a C₃₅ sustituido o no sustituido de acuerdo con la reivindicación 1, dónde el sustituyente de la parte de base de la Esfingosina es un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido, e hidratos de los glicolípidos que tienen la fórmula (I). Los hidratos proveen cristales estables mejorados en propiedades físicas.

Los compuestos de la presente invención se definen en la reivindicación 1. Se pueden proveer por medio de un método de síntesis de un derivado glicolípidico que comprende:

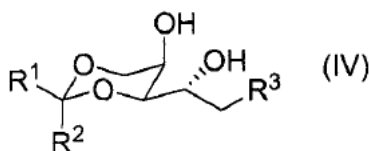
reacción de un compuesto que tiene la fórmula (II):



en donde R¹ y R² independientemente indican un átomo de hidrógeno, grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido, o R¹ y R² unidos juntos para indicar un grupo propileno, grupo butileno, grupo pentileno, o grupo hexileno, por medio de lo cual se forma un sistema cíclico, con cualquiera de los reactivos de metal alcalino de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), y (IIId):

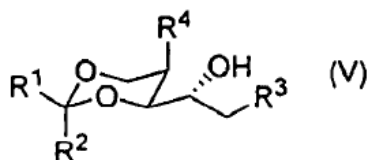


dónde R^3 indica un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido, M indica Li, MgCl, MgBr o MgI y X indica un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo o un átomo de flúor para obtener un compuesto que tiene la fórmula (IV):



5

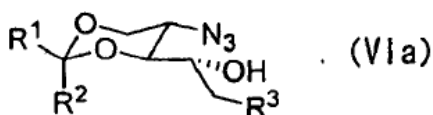
en donde R^1 , R^2 y R^3 son como los mismos definidos anteriormente, la reacción del compuesto que tiene la fórmula (IV) con un haluro de alquilsulfonilo, haluro de arilsulfonilo, haluro de aralquilsulfonilo, anhídrido de ácido alquilsulfónico, anhídrido de ácido arilsulfónico, o anhídrido de ácido aralquilsulfónico para obtener un compuesto que tiene la fórmula (V):



10

dónde R^1 , R^2 y R^3 son los mismos como se definen anteriormente y R^4 indica un grupo alquilsulfonilo, grupo arilsulfonilo, o grupo aralquilsulfonilo,

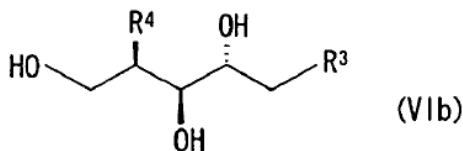
reacción del compuesto que tiene la fórmula (V) con un agente de azidación para obtener un compuesto que tiene la fórmula (VIa):



15

dónde R^1 , R^2 y R^3 son los mismos como se definen anteriormente,

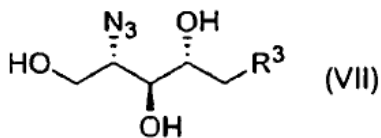
eliminación del grupo acetal protector del compuesto que tiene la fórmula (VIa) o eliminación del grupo acetal protector del compuesto que tiene la fórmula (V) para obtener un compuesto de la fórmula (VIb):



20

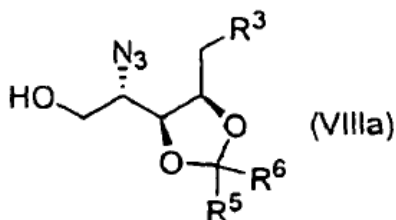
dónde R^3 y R^4 son los mismos como se definen anteriormente,

reacción con el compuesto que tiene la fórmula (VIb) con un agente de azidación para obtener un compuesto que tiene la fórmula (VII):



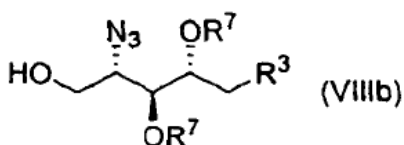
dónde R^3 es el mismo como se define anteriormente,

otra vez acetilación del compuesto que tiene la fórmula (VII), para obtener un compuesto que tiene la fórmula (VIIIa):



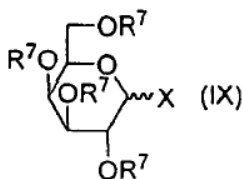
- 5 dónde R^3 es el mismo como se define anteriormente, R^5 y R^6 independientemente indican un átomo de hidrógeno, grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 unidos juntos para indicar un grupo propileno, grupo butileno o grupo pentileno, por medio de lo cual se forma una estructura cíclica, o

- 10 protección de los dos grupos hidroxilo secundarios del compuesto que tiene la fórmula (VII), para obtener un compuesto que tiene la fórmula (VIIIb):

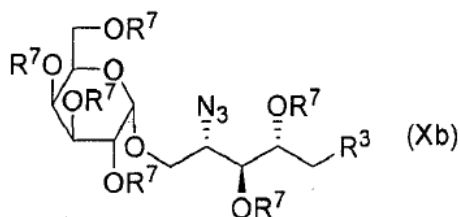
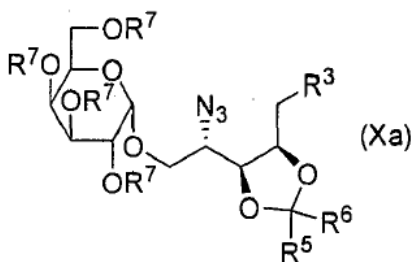


dónde R^3 es el mismo como se define anteriormente, R^7 indica un grupo bencilo, grupo p-metoxibencilo, grupo 3,4-dimetoxibencilo, grupo p-nitrobencilo, grupo difenilmetilo o grupo di(p-nitrofenil)metilo,

reacción del compuesto que tiene la anterior fórmula (VIIIa) u (VIIIb) con un compuesto que tiene la fórmula (IX):

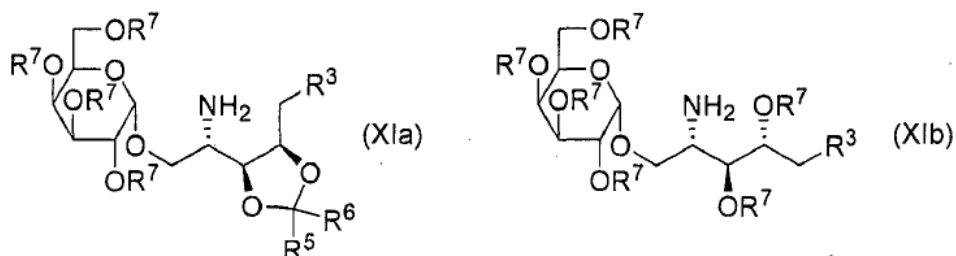


- 15 dónde R^7 y X son los mismos como se definen anteriormente, para obtener un compuesto que tiene la fórmula (Xa) o (Xb):



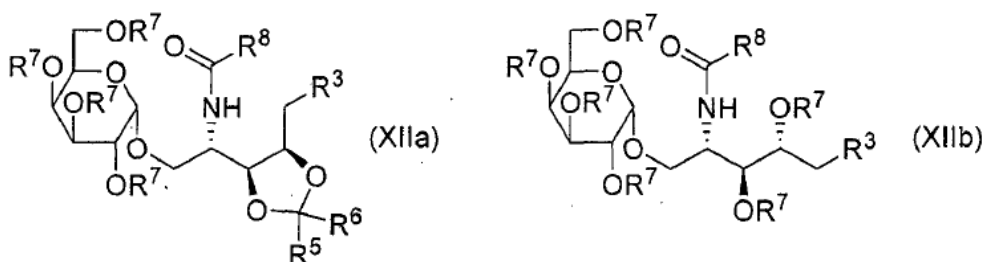
dónde R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son los mismos como se definen anteriormente,

reducción del grupo azida del compuesto que tiene la fórmula (Xa) o (Xb) a un grupo amino, para obtener un compuesto que tiene la fórmula (XIa) o (XIb):

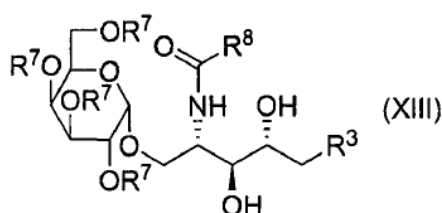


5 dónde R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son los mismos como se definen anteriormente,

acilación del grupo amino del compuesto que tiene la fórmula (XIa) o (XIb), para obtener un compuesto que tiene la fórmula (XIIa) u (XIIb):

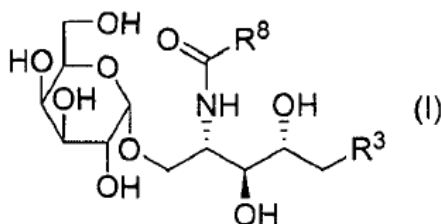


10 dónde R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son los mismos como se definen anteriormente, R^8 es como se define en la reivindicación 1, eliminación del acetal protector del compuesto que tiene la fórmula (XIIa), para obtener el compuesto de la fórmula (XIII):



dónde R^3 , R^7 y R^8 son los mismos como se definen anteriormente, y

15 eliminación de los grupos protectores remanentes del compuesto que tiene la anterior fórmula (XIIb) o (XIII), para obtener un compuesto que tiene la fórmula (I):



dónde R^3 y R^8 son los mismos como se definen anteriormente.

De acuerdo con la presente invención (reivindicación 1), se provee un glicolípido novedoso que tiene la anterior fórmula (I), dónde R^3 indica un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido, y R^8 indica $-(CH_2)_m-CH_3$, dónde m indica un número entero de 10 a 25, un grupo arilo C_6 a C_{35} no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, grupo alcoxi, o grupo amida, o un grupo aralquilo C_7 a C_{35} no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, grupo alcoxi, o grupo amida.

Otros aspectos son un fármaco o derivado de la citoquina tipo Th2, que comprende el compuesto como ingrediente activo (reivindicación 4), el compuesto o fármaco para el tratamiento de una enfermedad autoinmune (reivindicación 5), o el compuesto o fármaco para el tratamiento de enfermedades dónde el equilibrio inmune Th1/Th2 se cambia hacia el sesgo de Th1 o enfermedades dónde las células Th1 causan que los síntomas empeoren (reivindicaciones 6, 8), o el compuesto o fármaco para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes típicas mencionadas previamente (reivindicaciones 7, 9). La "citoquina tipo Th2" es IL-4, IL-5, IL-10, u otra citoquina, por la cual el equilibrio inmune Th1/Th2 se cambia hacia el sesgo de Th2.

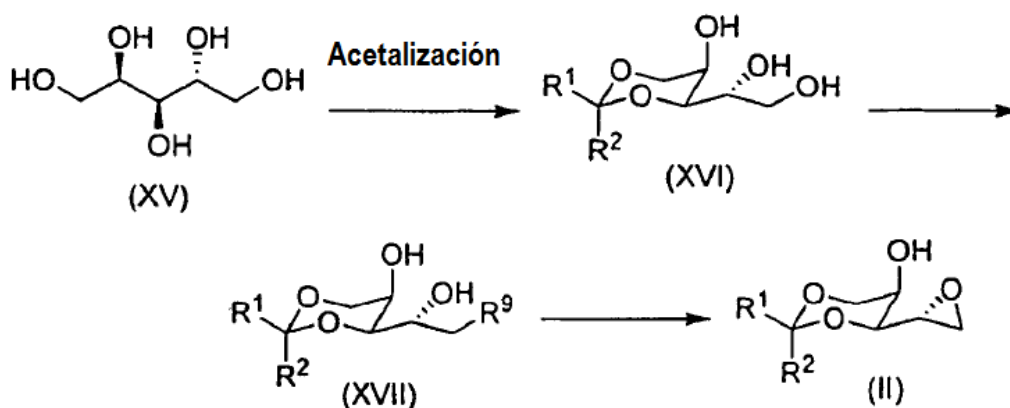
Mejor modo para realizar la invención

Se puede sintetizar un glicolípido de la invención que tiene la fórmula (I) por medio de los métodos explicados a continuación. Se explicaran estos métodos sucesivamente.

En primer lugar, la sustancia inicial (II), como se muestra por las siguientes fórmulas de reacción, se obtiene mediante la obtención, de una sustancia inicial conocida (XV), el compuesto (XVI), a continuación, la conversión de este al compuesto (XVII) para obtener el compuesto (II) (Etapa 1). Este compuesto (II) se hace reaccionar con un reactivo organometálico (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIId) para obtener el compuesto (IV) (Etapa 2), que luego se convierte del compuesto (V) al compuesto (VIa) o (VIb) (Etapa 3). A partir de estos compuestos (VIa), se obtiene el compuesto (VII), luego se convierte al compuesto (VIIIa) o (VIIIb) (Etapa 4). A continuación, este compuesto (VIIIa) o (VIIIb) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para obtener el compuesto (Xa) o (Xb) (Etapa 5), se obtiene el compuesto (XIa) o (XIb) a partir del compuesto (Xa) o (Xb), luego se convierte al compuesto (XIIa) o (XIIb) (Etapa 6), posteriormente el compuesto (XIIa) se utiliza para obtener como resultado el compuesto (XIII). Este o el compuesto (XIIb) obtenido en la Etapa 6, se utiliza para obtener el compuesto diana (I) (Etapa 7). Ahora se explicaran con más detalle las Etapas 1 a 7.

Etapa 1

Es posible sintetizar el compuesto que tiene la fórmula (II) a partir del conocido material inicial D-arabitol (XV).



en donde R^1 y R^2 independientemente indican un átomo de hidrógeno, grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido o R^1 y R^2 unidos juntos para indicar un grupo propileno, grupo butileno, grupo pentileno o grupo hexileno, por medio de lo cual se forma una estructura cíclica y R^9 indica un grupo alquilsulfonilo, grupo arilsulfonilo o grupo aralquilsulfonilo. Aquí, como un grupo alquilo preferido, un grupo alquilo C_1 a C_4 , grupo metilo sustituido por un halógeno, u otro grupo alquilo C_1 a C_4 (como un halógeno preferido, se puede mencionar un átomo de flúor o un átomo de cloro). Como un sustituyente del grupo alquilo preferido, además de un átomo de halógeno, se puede mencionar un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo nitro, etc.. Como un grupo arilo preferido, un grupo arilo C_6 a C_{12} , específicamente se puede mencionar un grupo fenilo, grupo p-tolil, grupo m-tolil, grupo o-tolil, grupo 4-tert-butilfenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-isopropilfenilo, etc..

Estos pueden ser sustituidos con un átomo de flúor, un átomo de cloro, átomo de bromo, grupo metoxi, grupo nitro, grupo ciano, grupo tiofluorometilo u otros grupos. Específicamente, se puede mencionar un grupo 4-metoxifenilo, grupo 4-clorofenilo, grupo 2,5-diclorofenilo, grupo 4-fluorofenilo, grupo 4-bromofenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 3-nitrofenilo, grupo 2-nitrofenilo, grupo 4-ciano, grupo 4- tiofluorometilo, etc.

- 5 En la reacción anterior, el D-arabitol que tiene la fórmula (XV) permite la producción del compuesto de fórmula (XVI) utilizando una reacción de acetilización. Para la síntesis del compuesto (XVI), es posible utilizar los diferentes métodos descritos en Compendium of Organic Synthetic Methods (Wiley-Interscience; A Division of John Wiley & Sons) etc. Aunque dando un ejemplo, es posible utilizar el método de reacción del compuesto (XV) en benceno, tolueno, dioxano, cloroformo, u otro solvente que no participa en la reacción, por ejemplo, de -20°C a 100°C, 10 preferiblemente 0 a 80°C, en la presencia de 1 a 30 pesos equivalentes de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, u otro ácido orgánico o ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, u otro ácido inorgánico con acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, pentanal, ciclopentanona, ciclohexanona, fenilacetaldehído, benzaldehído, p-tolualdehído, 4-fluorobenzaldehído, 2-naftilaldehído, etc.

- 15 El compuesto (XVI) obtenido mediante el método anterior se puede utilizar directamente, como un material para producir el compuesto (XVII), pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, por ejemplo, recristalización o cromatografía de columna.

- A continuación, se puede obtener el compuesto (XVII), mediante la reacción del compuesto (XVI) en diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetonitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo u otro solvente inerte en la presencia de trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 20 carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio u otra base, por ejemplo, de -20°C a 100°C, preferiblemente -10°C a 80°C, con 1 a 5 pesos equivalentes de cloruro de metanosulfonilo, ácido metanosulfónico anhídrido, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de 1-propanosulfonilo, cloruro de 1-butanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de α -tolueno sulfonilo, cloruro de benceno sulfonilo, cloruro de p-tolueno sulfonilo, cloruro de m-tolueno sulfonilo, cloruro de o-tolueno sulfonilo, ácido p-tolueno sulfónico anhídrido, cloruro de 25 4-metoxibenceno sulfonilo, cloruro de 4-clorobenceno sulfonilo, cloruro de 2,5-diclorobenceno sulfonilo, cloruro de 4-bromobenceno sulfonilo, cloruro de 4-fluorobenceno sulfonilo, fluoruro de 2-nitrobenceno sulfonilo, cloruro de 3-nitrobenceno sulfonilo, cloruro de 4-nitrobenceno sulfonilo, cloruro de 4-tert-butilbenceno sulfonilo, cloruro de 2-nitro- α -tolueno sulfonilo, fluoruro de α -tolueno sulfonilo, u otro agente de sulfonilación durante 1 a 72 horas. En este momento, sorprendentemente, se supo que, mediante la adición de una cantidad catalítica (por ejemplo, 0.01 a 2 30 moles, basándose en 1 mol del compuesto (XVI)) de óxido de estaño de di-n-butilo, los grupos hidroxilo primarios que tienen el compuesto (XVI) se someten a sulfonilación de forma selectiva y la reacción se desarrolla en un corto tiempo.

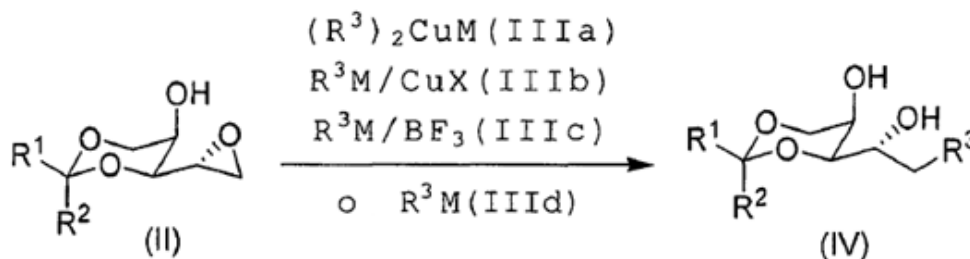
- El compuesto (XVII) obtenido mediante el método anterior se puede utilizar directamente, como un material para producir el compuesto (II), pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, por ejemplo, recristalización o cromatografía de columna. 35

El compuesto (XVII) se puede tratar en tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicol dimetiléter, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfoxido u otro solvente inerte, por ejemplo, de -20°C a 120°C, preferiblemente -10°C a 80°C, mediante sodio, potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etilato de sodio, tert-butoxido de potasio u otra base, con el fin de obtener el compuesto (II).

- 40 El compuesto (II) obtenido por medio de esta etapa se puede utilizar directamente, como un material por la siguiente etapa, pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, tal como recristalización o cromatografía de columna.

Etapas 2

- 45 El compuesto de fórmula (II) obtenido en la Etapa 1, se puede hacer reaccionar con un reactivo organometálico que tiene la fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), o (IIId), para obtener el compuesto que tiene la fórmula (IV).



dónde R^1 y R^2 son los mismos como se definen anteriormente, R^3 indica preferiblemente un grupo cicloalquilo C_3 a C_8 sustituido o no sustituido, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo o grupo cicloheptilo (como un sustituyente preferido, se puede mencionar un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo butilo, grupo metoxi, un átomo de cloro, un átomo de flúor, grupo tiofluometilo, etc.), preferiblemente un grupo arilo C_6 a C_{18} sustituido o no sustituido, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo piridilo, o grupo naftilo (como un sustituyente preferido, se puede mencionar un grupo metilo, grupo etilo, grupo metoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, grupo fenilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo fenoxi, grupo fenilmetilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclopentilo, grupo tiofluometilo, grupo acilamino, grupo ciano, grupo cicloheptilo, grupo cicloheptilo, etc.), preferiblemente un grupo aralquilo C_7 a C_{18} sustituido o no sustituido, por ejemplo, un grupo fenilmetilo, grupo feniletilo, grupo piridilmetilo, o grupo naftilmetilo (como un sustituyente preferido, se puede mencionar un átomo de flúor, un átomo de cloro, grupo metilo, grupo etilo, grupo metoxi, grupo tiofluometilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclopentilo, etc.), M indica un Li, MgCl, MgBr, MgI y X indica un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo o un átomo de flúor.

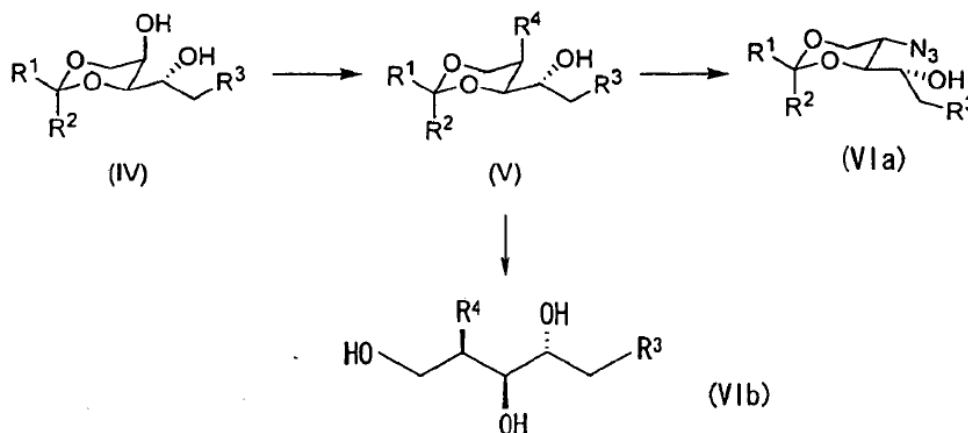
Es decir, se adicionan 1 a 6 pesos equivalentes de reactivo alquil litio o reactivo de Grignard al compuesto (II) en la presencia o ausencia de yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), o borofluoruro en éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, u otro solvente inerte o sus solventes mixtos, por ejemplo, de -78°C a 0°C , preferiblemente -50°C a -10°C y el resultado se agitó a esta temperatura durante 1 a 5 horas. Mediante la adición del compuesto (II) en esta y la posterior agitación, durante 1 a 5 horas, se puede obtener el compuesto diana (IV).

El compuesto (IV) obtenido por medio de esta etapa se puede utilizar directamente, como un material para la producción del compuesto (V), pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, tal como recrystalización o cromatografía de columna.

Etapas 3

El compuesto que tiene la fórmula (IV) obtenido en la Etapa 2, se puede convertir al compuesto (V), a continuación, se somete a una reacción de azidación con el fin de obtener el compuesto que tiene la fórmula (VIa).

Además, el compuesto (V) puede ser desacetetalizado, para obtener el compuesto que tiene la fórmula (VIb).



dónde R^1 , R^2 y R^3 son los mismos como se definen anteriormente y R^4 indica un grupo alquilsulfonilo, grupo arilsulfonilo o grupo aralquilsulfonilo.

Por reacción del compuesto (IV) bajo condiciones sin-solvente o en diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetonitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo u otro solvente inerte, por ejemplo, de -20°C a 100°C, preferiblemente -10°C a 80°C, en la presencia de trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, u otra base con 1 a 5 pesos equivalentes de cloruro de metanosulfonilo, ácido metanosulfónico anhídrido, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de 1-propanosulfonilo, cloruro de 1-butanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de α -tolueno sulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, ácido p-tolueno sulfónico anhídrido, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo, cloruro de 4-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo, cloruro 2-nitro- α -toluenosulfonilo, fluoruro α -tolueno sulfonilo u otro agente de sulfonilización, por ejemplo, durante 1 a 72 horas, se puede obtener el compuesto (V).

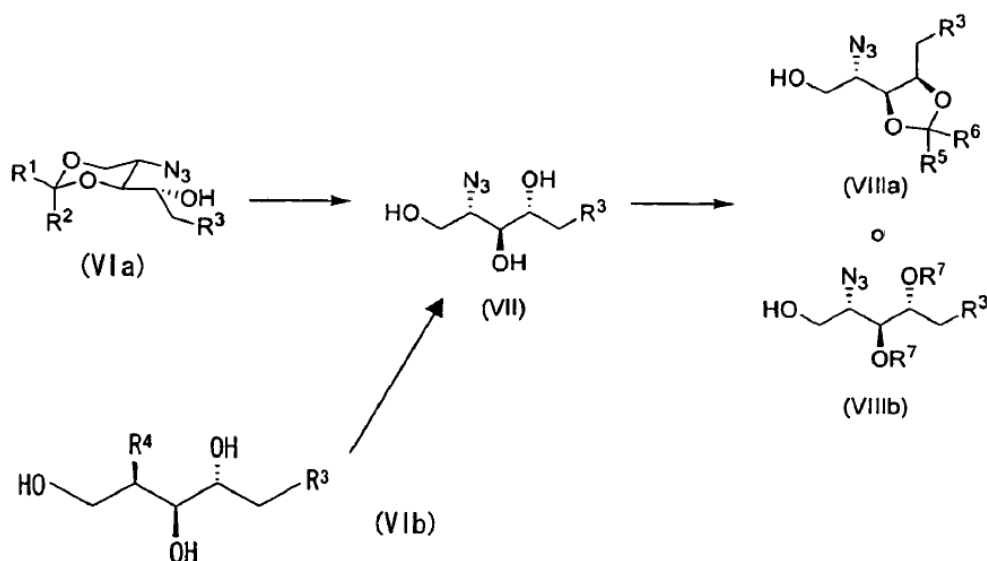
El compuesto (IV) obtenido por medio de esta etapa se puede utilizar directamente, como un material de producción del compuesto (V), pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, tal como recristalización o cromatografía de columna.

A continuación, mediante la reacción del compuesto (V) con 1 a 50 pesos equivalentes de azida de sodio o azida de litio en acetonitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, xileno, dimetilsulfoxido, dimetilformamida u otro solvente inerte, por ejemplo, de 0 a 200°C, preferiblemente 20 a 120°C, el compuesto (V) se puede convertir al compuesto (VI). En este momento, en esta reacción, si es necesario, se puede adicionar trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio u otra base.

Además, el compuesto (V) puede ser desacetilizado por un método ordinario para obtener el compuesto (VIa). Para las condiciones de la desacetilización, es posible utilizar los muchos métodos descritos en Protective Groups In Organic Synthesis (John Wiley & Sons) etc. Por ejemplo, el compuesto (V) se puede agitar en una mezcla de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico u otro ácido inorgánico u otro ácido orgánico y metanol, etanol, 2-propanol, dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, xileno u otro solvente inerte de -20 a 100°C, preferiblemente 0 a 50°C para obtener el compuesto (VIa). Además, cuando, en el compuesto (V), el sustituyente de uno o ambos de R^1 y R^2 expresa un grupo arilo capaz de ser sustituido, es posible calentar y someter a reflujo este en metanol, etanol, 2-propanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida u otro solvente que no participa en la reacción, en la presencia de Pd-C, Pd(OH)₂, PtO₂, etc. con la adición de 4-metilciclohexeno o hidrogenar esto a temperatura ambiente para obtener el compuesto (VIa).

Etapas 4

El compuesto de fórmula (VIa) obtenido en la Etapa 3 puede ser desacetilizado o el compuesto de fórmula (VIb) se puede someter a una reacción de azidación para obtener el compuesto (VII) que a continuación puede ser acetilizado otra vez para obtener el compuesto de la fórmula (VIIIa). Además, los grupos hidroxilo primarios del compuesto (VII) pueden ser tritilados selectivamente, luego los grupos hidroxilo remanentes se convierten a un derivado arilmetiléter y fueron destritilados para obtener el compuesto (VIIIb).



dónde R^1 , R^2 y R^3 son los mismos como se definen anteriormente, R^5 y R^6 independientemente indican un átomo de hidrógeno, preferiblemente grupo alquilo C_1 a C_5 sustituido o no sustituido (como un sustituyente preferido, se puede mencionar un átomo de flúor, grupo metoxi, etc.), grupo arilo C_6 a C_{12} sustituido o no sustituido (por ejemplo, un grupo fenilo, grupo p-tolil, grupo m-tolil, o grupo naftilo), preferiblemente grupo aralquilo C_7 a C_{12} sustituido o no sustituido (como un sustituyente preferido, se pueden mencionar un grupo metilo, grupo etilo, un átomo de flúor, grupo metoxi, etc.) o R^5 y R^6 unidos juntos para indicar un grupo propileno, grupo butileno o grupo pentileno, por medio de lo cual se forma una estructura cíclica, y R^7 indica un grupo bencilo, grupo p-metoxibencilo, grupo 3,4-dimetoxibencilo, grupo p-nitrobencilo, grupo difenilmetilo o grupo di(p-nitrofenil) metilo.

En primer lugar, el compuesto (VIa) es desacetilizado por un método ordinario para obtener el compuesto (VII). Para las condiciones de la desacetilización, es posible utilizar los muchos métodos descritos en Protective Groups In Organic Synthesis (John Wiley & Sons) etc. Por ejemplo, el compuesto (VI) se puede agitar en una mezcla de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico u otro ácido inorgánico o ácido orgánico y metanol, etanol, 2-propanol, dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, xileno u otro solvente inerte, por ejemplo, de -10°C a 100°C , preferiblemente 0 a 50°C , para obtener el compuesto (VII).

Además, el compuesto (VIb) se puede someter a una reacción de azidación similar para la conversión del compuesto (V) al compuesto (VIa) de la Etapa 3, para obtener un compuesto que tiene la fórmula (VII). Es decir, el compuesto (VIb) se puede hacer reaccionar en acetónitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, xileno, dimetilsulfoxido, dimetilformamida u otro solvente inerte con 1 a 50 pesos equivalentes de azida de sodio o azida de litio de 0 a 200°C , preferiblemente 20 a 120°C para obtener el compuesto (VII). En este momento, en la reacción, si es necesario, también se puede adicionar trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, u otra base.

El compuesto (VII) obtenido mediante esta reacción se puede utilizar directamente, como un material para la producción del compuesto (VIIIa) o (VIIIb), pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, tal como recristalización o cromatografía de columna.

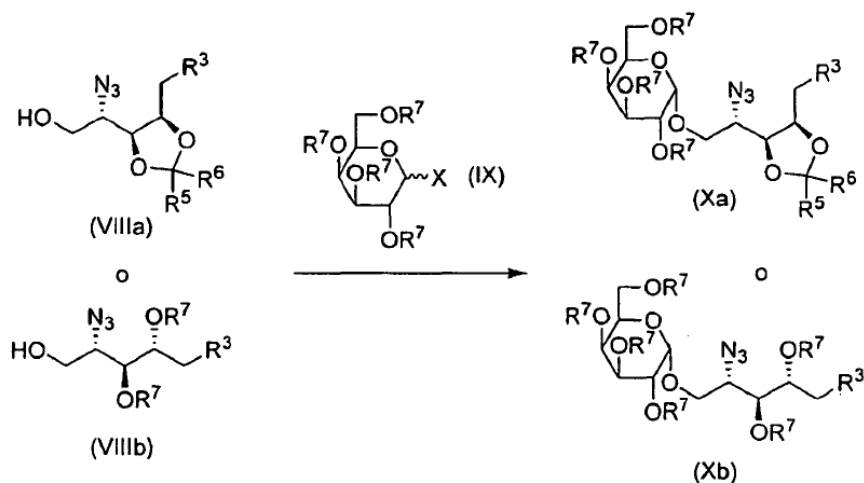
Luego, el compuesto (VII) se puede someter a una reacción de acetalización para obtener el compuesto (VIIIa). Para las condiciones de la acetalización, se pueden utilizar los muchos métodos descritos en Protective Groups In Organic Synthesis (John Wiley & Sons) etc.. Es decir, el compuesto (VII) se puede hacer reaccionar con un agente de acetalización en la presencia de un ácido orgánico o ácido inorgánico bajo condiciones sin-solvente o en éter dietílico, dioxano, benceno, tolueno, xileno u otro solvente inerte, por ejemplo, de 0 a 200°C , preferiblemente 20 a 120°C para obtener el compuesto (VIIIa). En este momento, se puede utilizar como el reactivo de acetalización, acetona, 2,2-dimetoxipropano, 2-metoxipropeno, 2-etoxipropeno, benzaldehído, benzaldehído dimetil acetal, ciclohexanona, ciclohexanona dimetil acetal, ciclopentanona, ciclopentanona dimetil acetal, etc..

Además, los grupos hidroxilo primarios del compuesto (VII) pueden ser sometidos a tritilización, a continuación los otros grupos hidroxilo secundarios arilmetilados, luego se destritilizan para obtener el compuesto (VIIIb). Como las condiciones para la tritilización, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar 0.8 a 2 pesos equivalentes de tritil bromuro o tritil cloruro en éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfoxido u otro solvente inerte en la presencia de carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, sodio, potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, Lutidina u otra base, por ejemplo, de -50°C a 120°C , preferiblemente -20°C a 80°C como una condición. Además, como el agente de arilmetilación, se puede mencionar el cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, cloruro de p-metoxibencilo, cloruro de m-metoxibencilo, cloruro de p-nitrobencilo, bromuro de p-nitrobencilo, etc., mientras que como la condición de reacción de la arilmetilación, se pueden utilizar las condiciones de la anterior tritilización. Además, para las condiciones de la destritilización, es posible utilizar los muchos métodos descritos en Protective Groups In Organic Synthesis (John Wiley & Sons) etc. Por ejemplo, se puede mencionar la reacción bajo condiciones sin-solvente o en diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, xileno, dioxano, agua, metanol, etanol, 2-propanol, tert-butanol u otro solvente en la presencia de ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico u otro ácido o sulfato cúprico, por ejemplo, de -50°C a 150°C , preferiblemente -20°C a 100°C .

El compuesto (VIIIa) o (VIIIb) obtenido mediante la reacción anterior se puede utilizar directamente, como un material para producir el compuesto (Xa) o (Xb), pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, por ejemplo, recristalización o cromatografía de columna.

Etapas 5

El compuesto que tiene la fórmula (VIIIa) o (VIIIb) obtenido en la Etapa 4, se puede someter a una reacción de glicosidación con el compuesto (IX) para obtener el compuesto (Xa) o (Xb).



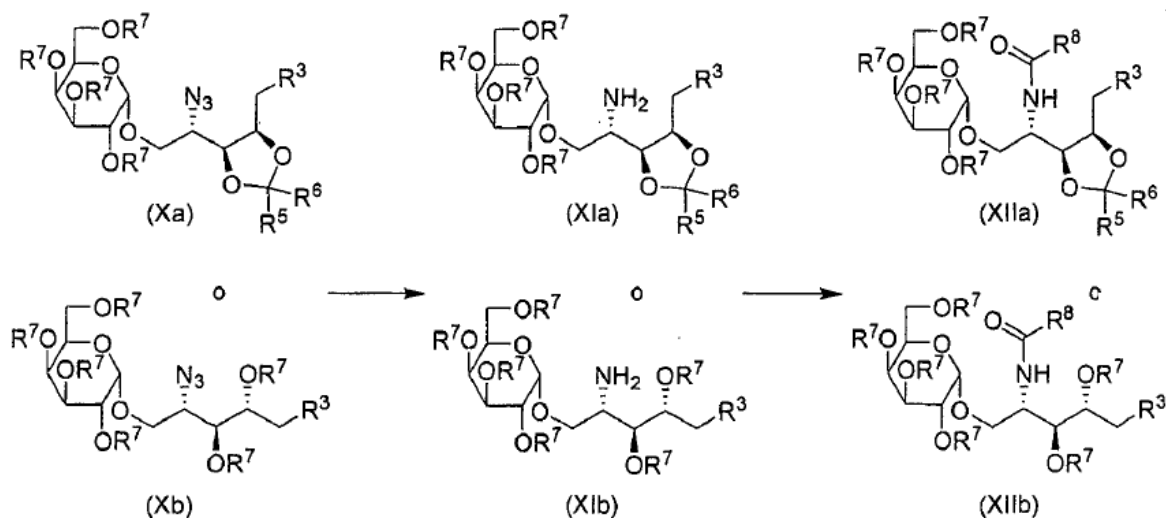
dónde R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y X son los mismos como se definen anteriormente.

Es decir, el compuesto (VIIIa) o (VIIIb) se puede hacer reaccionar con el compuesto (IX) en hexano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, xileno, dioxano, dimetilformamida u otro solvente inerte o sus mezclas en la presencia de trifluoruro de boro, perclorato de plata, cloruro de estaño (II), tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño u otro ácido de Lewis o bromuro de tetra-n-butilamonio u otra sal de amonio halogenado, por ejemplo, de -100°C a 50°C , preferiblemente -78°C a 30°C para obtener el compuesto (Xa) o (Xb). El ácido de Lewis o la sal de amonio halogenado utilizado para esta reacción se puede utilizar solo o en combinaciones con diferentes tipos. Además, en este momento, si es necesario, también se puede adicionar un tamiz molecular.

El compuesto (Xa) o (Xb) obtenido mediante la reacción anterior se puede utilizar directamente, como un material para la siguiente etapa, pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, por ejemplo, recristalización o cromatografía de columna.

Etapas 6

El grupo azida del compuesto que tiene la fórmula (Xa) o (Xb) obtenido en la Etapa 5, se puede reducir a un grupo amino para obtener el compuesto (XIa) o (XIb), a continuación el compuesto sometido a una reacción de amidación con un derivado de ácido carboxílico para obtener el compuesto (XIIa) o (XIIb).



dónde R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y X son los mismos como se definen anteriormente, y R^8 es un grupo de acuerdo con las reivindicaciones.

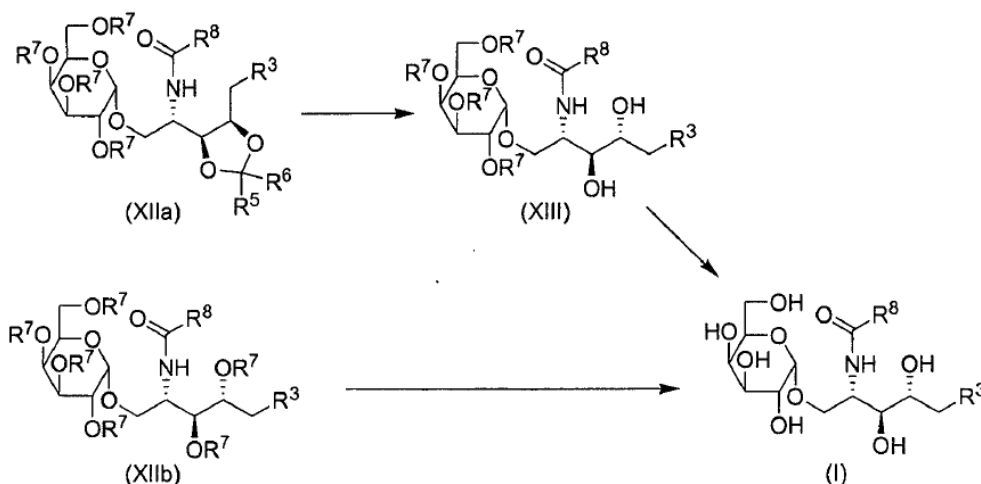
En primer lugar, en la reacción para reducir selectivamente el grupo azida a un grupo amida, el compuesto (Xa) o (Xb) se puede tratar por zinc/ácido clorhídrico, hidruro de litio aluminio u otro metal reactivo o trifenilfosfina, trimetilfosfina, trietilfosfina, tributilfosfina u otros triarilfosfina o trialquilfosfina o se puede hidrogenar en la presencia de Pd-C, Pd-CaCO₃-Pb, Pd-BaSO₄, PtO₂ etc. a temperatura ambiente para convertirlo al compuesto (XIa) o (XIb).

A continuación, el compuesto (XIa) o (XIb) obtenido se puede someter a una reacción de amidación con un ácido carboxílico para obtener el compuesto (XIIa) o (XIIb). La reacción de amidación utilizada puede ser una de las muchas reacciones descritas en Compendium for Organic Synthesis (Wiley-Interscience; A Division of John Wiley & Sons) etc. Dando un ejemplo, se puede hacer reaccionar el compuesto (XIa) o (XIb) con un correspondiente ácido carboxílico en diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida u otro solvente inerte en la presencia de un agente de activación del ácido carboxílico, por ejemplo, de -50°C a 120°C, preferiblemente -20°C a 80°C, con el fin de obtener el compuesto (XIIa) o (XIIb). Como el ácido carboxílico reactivo de activación, se pueden mencionar el tetracloruro de silicio, anhídrido acético, cloruro de acetilo, clorocarbonato de etilo, yoduro de 2-yodo-1-metilpiridinio, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, difenilfosfinilcloruro, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-hidroxibenzotriazol/DCC, 1-etil-3-(3-dietilaminopropil)carbodiimida clorhidrato, etoxiacetileno, trimetilsililetoxiacetileno, carbodiimidazol, difenilfosforilazida, dietilfosforilcianidato, etc.. Además, si es necesario, se puede adicionar ácido p-tolueno sulfónico, ácido polifosfórico u otro ácido o trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-Lutidina u otra base.

El compuesto (XIa) o (XIb) obtenido mediante la reacción anterior, se puede utilizar directamente como un material por la siguiente etapa, pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, por ejemplo, recristalización o cromatografía de columna.

Etapas 7

El compuesto que tiene la fórmula (XIIa) obtenido en la Etapa 6, puede ser desacetalizado para obtener el compuesto (XIII) el cual a continuación, puede ser desarilmetilado para obtener el compuesto (I). Además, el compuesto de fórmula (XIIb) también puede ser desarilmetilado para obtener de forma similar el compuesto (I).



dónde R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son los mismos como se definen anteriormente.

Para las condiciones de la desacetalización y desarilmetilación, es posible utilizar los muchos métodos descritos en Protective Groups In Organic Synthesis (John Wiley & Sons) etc. Por ejemplo, como las condiciones de la desacetalización, esta se puede realizar por medio del método mostrado en la Etapa 4. Además, se pueden mencionar como las condiciones de la desarilmetilación, calentamiento y reflujo en metanol, etanol, 2-propanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida u otro solvente que no participa en la reacción en la presencia de Pd-C, Pd(OH)₂, PtO₂, etc. con la adición de 4-metilciclohexeno o hidrogenación a temperatura ambiente.

El compuesto (XIIa) obtenido mediante la reacción anterior se puede utilizar directamente, como un material para producir el compuesto (XIII), pero también se puede utilizar, si es necesario, después de la purificación por medio de un método de purificación general, por ejemplo, recristalización o cromatografía de columna. Además, el compuesto

(I) obtenido mediante esta reacción, según sea necesario puede ser purificado por medio de un método de purificación general, tal como recristalización o cromatografía de columna.

Un glicolípido que tiene la fórmula (I) de la presente invención donde R^3 indica un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, R^8 indica $-(CH_2)_m-CH_3$, donde m es un número entero de 10 a 25, un grupo arilo C_6 a C_{35} no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, grupo alcoxi, o grupo amida, o un grupo aralquilo C_7 a C_{35} no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo amida y un hidrato de un glicolípido que tiene la fórmula (I), en donde R^3 indica un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido, y R^8 indica $-(CH_2)_m-CH_3$, donde m indica un número entero de 10 a 25 son útiles, como ingredientes activos de fármacos para el tratamiento de enfermedades donde el equilibrio inmune Th1/Th2 es excéntrico a la Th1 o enfermedades donde las células Th1 causan que los síntomas empeoren y también son útiles como ingredientes activos para derivados que producen la citoquina tipo Th2.

Un glicolípido que tiene la fórmula (I) de la presente invención es bajo en toxicidad. Por ejemplo, en una prueba la administración del compuesto 107 a ratones de 5 semanas, los 10 sujetos se administraron dosis de 300 $\mu g/kg$ por vía intraperitoneal, dos veces a la semana por 4 meses de supervivencia. En la producción del compuesto (I), cuando se realiza la etapa de introducir una cadena de carbono de la parte de base de la Esfingosina de la misma manera que el α -GalCer convencional por una reacción de Wittig, el rendimiento es bajo, y por lo tanto, no se puede utilizar como un método de síntesis práctico. Se puede utilizar una reacción de adición para un intermedio epoxi utilizando un reactivo organometálico para introducir de manera eficiente la cadena de carbono de la parte de base de la Esfingosina. Por lo tanto es posible producir simplemente, con un alto rendimiento, un glicolípido donde el sustituyente de la parte de base de la Esfingosina de fórmula (I) es un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido o grupo aralquilo sustituido o no sustituido. Además, se observaron mejoras en las propiedades físicas y calidad, en el hidrato del glicolípido que tiene la fórmula (I) de la presente invención. Por ejemplo, el compuesto 107 no muestra un punto de fusión claro, pero se funde gradualmente a 120°C o más y no muestra cristalinidad incluso en la calorimetría de barrido diferencial (DSC) o cristalografía de rayos X en polvo, pero se sabe que un hidrato del compuesto 107, es decir, el compuesto 129, tiene un punto de fusión de 142 a 145°C y muestra una cristalinidad clara en calorimetría de barrido diferencial (DSC) o cristalografía de rayos X en polvo. Es decir, es posible suministrar de forma estable productos de calidad uniforme a grandes volúmenes. El glicolípido (I) de la presente invención se puede administrar solo, pero si se desea, se puede preparar en una preparación diana junto con otro vehículo farmacológicamente aceptable usual. Es decir, el glicolípido (I) se puede administrar solo, como un ingrediente activo, o junto con un excipiente general en una forma apropiada tal como una cápsula, comprimido, inyección, etc. por vía oral y parenteral.

La dosis del fármaco para el tratamiento de una enfermedad donde el equilibrio inmune Th1/Th2 se cambia hacia el sesgo de Th1 o una enfermedad donde las células Th1 causa que los síntomas empeoren o derivado que produce la citoquina tipo Th2 de la presente invención, depende de la edad y condición del paciente, la ruta de administración, la forma del fármaco, el número de veces de administración, etc., pero usualmente es 0.001 mg a 5000 mg/día/persona, preferiblemente 0.01 mg a 500 mg/día/persona.

EJEMPLOS

La presente invención se explicará con más detalle sobre la base de los Ejemplos Referencia y los Ejemplos de la invención, pero el alcance de la presente invención no está de ningún modo limitado a estos Ejemplos.

Ejemplo Referencia 1: Síntesis de 1,3-O-bencilideno-5-O-[(4-metilfenil)sulfonyl]-D-arabitol (Compuesto 1)

Al 1,3-O-bencilideno-D-arabitol capaz de ser sintetizado a partir de D-arabitol y benzaldehído (R. Wild et al., Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem. 1995, 5, 755-764) (34.0 g, 141 mmol) en una suspensión de diclorometano (1.2L), bajo enfriamiento con hielo, se le adicionaron en pequeñas cantidades a la vez óxido de dibutil estaño (702 mg, 2.82 mmol) y cloruro de p-tolueno sulfonyl (27.0 g, 141 mmol). Además, se adicionó trietilamina (19.7 ml, 141 mmol). La mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente, durante 21 horas. Se concentró la mezcla de reacción, a continuación el residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener el compuesto mencionado anteriormente en una cantidad de 55.3 g (99 % de rendimiento).

Ejemplo Referencia 2: Síntesis de 4,5-anhidro-1,3-O-bencilideno-D-arabitol (Compuesto 2)

Al compuesto 1 sintetizado en el Ejemplo Referencia 1 (51.1 g, 130 mmol) en una solución de tetrahidrofurano deshidratado (800 ml), bajo enfriamiento con hielo, se le adicionó t-butoxido de potasio (18.1 g, 161 mmol). La mezcla resultante se agitó de 0°C a temperatura ambiente, durante 38 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, a continuación, el producto fue extraído con acetato de etilo (3 veces) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, a continuación se filtró y concentró in vacuo. El residuo obtenido se purificó

por medio de cromatografía de columna de silica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto mencionado anteriormente en una cantidad de 26.2 g (92% de rendimiento).

Ejemplo 1 [Método de Referencia]: Síntesis de 1,3-O-bencilideno-D-arabino-1,2,3,4-nonanotetraol (Compuesto 3)

A una suspensión de yoduro de cobre (I) (42.9 g, 225 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (560 ml), se le adicionó gota a gota solución de 2.64M de n-butilo litio/n-hexano (341 ml, 900 mmol) a -40°C y se agitó la mezcla de -30°C a -10°C, durante 30 minutos a 2 horas. A continuación, se adicionó gota a gota a -40°C el compuesto 2 sintetizado como se muestra en el Ejemplo 2 (50.0 g, 225 mmol) en una solución con tetrahidrofurano deshidratado (400 ml) y la mezcla resultante se agitó de -30°C a -20°C, por aproximadamente 3 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se adicionó a la mezcla de reacción, el producto fue extraído con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, luego se concentró in vacuo, para obtener el compuesto mencionado anteriormente 58.4g (93% de rendimiento).

Ejemplo 6: Síntesis de 6-fenil-1,3-O-bencilideno-D-arabino-1,2,3,4-hexanotetraol (Compuesto 8)

Se utilizaron el compuesto 2 y una solución 2.0M de cloruro de bencilmagnesio/tetrahidrofurano para el mismo procedimiento que el de la síntesis del compuesto 3, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 7: Síntesis de 5-ciclopentil-1,3-O-bencilideno-D-arabino-1,2,3,4-pentanotetraol (Compuesto 9)

Se utilizaron el compuesto 2 y una solución 1.0M de bromuro de ciclopentilmagnesio/tetrahidrofurano para el mismo procedimiento que el de la síntesis del compuesto 3, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 8: Síntesis de 5-(4-metilfenil)-1,3-O-bencilideno-D-arabino-1,2,3,4-pentanotetraol (Compuesto 10)

Se utilizaron el compuesto 2 y una solución 1.0M de bromuro de p-tolilmagnesio /dietileter para el mismo procedimiento que el de la síntesis del compuesto 3, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 10 [Método de Referencia]: Síntesis de 1,3-O-bencilideno-2-O-metanosulfonil-D-arabino-1, 2, 3, 4-nonanotetraol (Compuesto 12)

A una solución de piridina deshidratada (142 ml) del compuesto 3 sintetizado en el Ejemplo 1 (3.90 g, 13.9 mmol), se le adicionó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.05 ml) a -40°C. La mezcla de reacción se agitó de -40°C a -30°C, durante 5 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, a continuación se utilizó tolueno para la eliminación azeotrópica de piridina (2 veces), a continuación el residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía de columna de silica gel (n-hexano:acetato de etilo = 3:2), para obtener el compuesto mencionado anteriormente en una cantidad de 4.65 g (93% de rendimiento).

Ejemplo 15: Síntesis de 6-fenil-1,3-O-bencilideno-2-O-metanosulfonil-D-arabino-1,2,3,4-hexanotetraol (Compuesto 17)

Se utilizó el compuesto 8 sintetizado en el Ejemplo 6, para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 16: Síntesis de 5-ciclopentil-1,3-O-bencilideno-2-O-metanosulfonil-D-arabino-1,2,3,4-pentanotetraol (Compuesto 18)

Se utilizó el compuesto 9 sintetizado en el Ejemplo 7, para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 17: Síntesis de 5-(4-metilfenil)-1,3-O-bencilideno-2-O-metanosulfonil-D-arabino-1,2,3,4-pentanotetraol (Compuesto 19)

Se utilizó el compuesto 10 sintetizado en el Ejemplo 8, para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 19 [Método de Referencia]: Síntesis de 2-azido-1,3-O-bencilideno-D-ribo-1,3,4-nonanotriol (Compuesto 21)

Al compuesto 12 sintetizado en el Ejemplo 10 (4.60 g, 12.8 mmol) en una solución de dimetilformamida deshidratada (128 ml), se le adicionó azida de sodio (10.0g). La mezcla se agitó a 110°C, durante 7 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, el producto fue extraído con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 veces), se secó con sulfato de sodio, se filtró, luego se concentró in vacuo. El residuo obtenido se purificó por medio de

cromatografía de columna de silica gel (n-hexano:acetato de etilo = 8:1), para obtener el compuesto mencionado anteriormente en una cantidad de 1.53 g (39% de rendimiento).

Ejemplo 24: Síntesis de 6-fenil-2-azido-1,3-O-bencilideno-D-ribo-1,3,4-hexanotriol (Compuesto 26)

5 Se utilizó el compuesto 17 sintetizado en el Ejemplo 15 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 25: Síntesis de 5-ciclopentil-2-azido-1,3-O-bencilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 27)

Se utilizó el compuesto 18 sintetizado en el Ejemplo 16 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 26: Síntesis de 5-(4-metilfenil)-2-azido-1,3-O-bencilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 28)

10 Se utilizó el compuesto 19 sintetizado en el Ejemplo 17 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 28 [Método de Referencia]: Síntesis de 2-azido-D-ribo-1,3,4-nonanotriol (Compuesto 30)

15 Al compuesto 21 sintetizado en el Ejemplo 19 (11.4 g, 37.3 mmol) en una solución de metanol (180 ml), bajo enfriamiento con hielo, se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico 6N (17.8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con trietilamina o carbonato de potasio, a continuación se concentró in vacuo. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía de columna de silica gel (diclorometano:metanol = 15:1), para obtener el compuesto mencionado anteriormente en una cantidad de 6.1 g (79% de rendimiento).

Ejemplo 33: Síntesis de 6-fenil-2-azido-D-ribo-1,3,4-hexanotriol (Compuesto 35)

20 Se utilizó el compuesto 26 sintetizado en el Ejemplo 24 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 28, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 34: Síntesis de 5-ciclopentil-2-azido-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 36)

Se utilizó el compuesto 27 sintetizado en el Ejemplo 25 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 28, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

25 **Ejemplo 35:** Síntesis de 5-(4-metilfenil)-2-azido-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 37)

Se utilizó el compuesto 28 sintetizado en el Ejemplo 26 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 28, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 39 [Método de Referencia]: Síntesis de 2-azido-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-nonanotriol (Compuesto 40)

30 Al compuesto 30 sintetizado en el Ejemplo 28 (4.00 g, 18.4 mmol) en una solución de dimetoxipropano (73 ml), bajo enfriamiento con hielo, se le adicionó ácido p-tolueno sulfónico-hidrato (175 mg, 0.92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. A continuación, se adicionó metanol a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía de columna de silica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para
35 obtener el compuesto mencionado anteriormente en una cantidad de 3.61 g (75% de rendimiento).

Ejemplo 44: Síntesis de 6-fenil-2-azido-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-hexanotriol (Compuesto 45)

Se utilizó el compuesto 35 sintetizado en el Ejemplo 33 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 39, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 45: Síntesis de 5-ciclopentil-2-azido-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 46)

40 Se utilizó el compuesto 36 sintetizado en el Ejemplo 34 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 39, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 46: Síntesis de 5-(4-metilfenil)-2-azido-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 47)

Se utilizó el compuesto 37 sintetizado en el Ejemplo 35 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 39, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 47 [Método de Referencia]: Síntesis de 2-azido-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno- D-ribo-1,3,4-nonanotriol (Compuesto 48)

Al de tamiz molecular seco (4A, polvo) (1.96 g), se le adicionó una solución del compuesto 40 sintetizado en el Ejemplo 39 (431 mg, 1.68 mmol) y 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil fluoruro (Hayashi et al., Chem. Lett. 1984, 1747) (1.22 g, 2.26 mmol) en cloroformo deshidratado (39 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos. A continuación, se adicionó gota a gota a -50°C complejo trifluoruro de boro-éter (201 μ l, 1.59 mmol) en cloroformo deshidratado (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó de - 50°C a -30°C, durante 6 horas y a 0°C durante la noche. El tamiz molecular se filtró completamente, a continuación una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se adicionó a la mezcla de reacción. El producto fue extraído con cloroformo, y la capa orgánica se secó utilizando sulfato de magnesio, se filtró, luego se concentró in vacuo. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía de columna de silica gel (n-hexano:acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para obtener el compuesto mencionado anteriormente en una cantidad de 712 mg (57% de rendimiento).

Ejemplo 53: Síntesis de 6-fenil-2-azido-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-hexanotriol (Compuesto 53)

Se utilizó el compuesto 45 sintetizado en el Ejemplo 44 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 47, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 54: Síntesis de 5-ciclopentil-2-azido-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 54)

Se utilizó el compuesto 46 sintetizado en el Ejemplo 45 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 47, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 55: Síntesis de 5-(4-metilfenil)-2-azido-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 55)

Se utilizó el compuesto 47 sintetizado en el Ejemplo 46 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 47, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 56 [Método de Referencia]: Síntesis de 2-amino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-nonanotriol (Compuesto 56)

A la solución del compuesto 48 sintetizado en el Ejemplo 47 (2.58 g, 3.31 mmol) en etanol (260 ml), se le adicionó paladio en carbonato de calcio (plomo contaminado) (Lindlar catalizador) (2.60 g). La mezcla se agitó a presión corriente a temperatura ambiente durante la noche para la hidrogenación. El catalizador se filtró completamente, a continuación el filtrado se concentró in vacuo para obtener 2.46 g del compuesto mencionado anteriormente (99% de rendimiento).

Ejemplo 60: Síntesis de 6-fenil-2-amino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-hexanotriol (Compuesto 60)

Se utilizó el compuesto 53 sintetizado en el Ejemplo 53 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 56, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 61: Síntesis de 5-ciclopentil-2-amino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 61)

Se utilizó el compuesto 54 sintetizado en el Ejemplo 54 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 56, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 62: Síntesis de 5-(4-metilfenil)-2-amino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 62)

Se utilizó el compuesto 55 sintetizado en el Ejemplo 55 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 56, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 63 [Método de Referencia]: Síntesis de 2-tetracosanoilamino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-nonanotriol (Compuesto 63)

- 5 A una suspensión del ácido n-tetracosánico (1.22 g, 3.31 mmol) en dimetilformamida (90 ml) y diclorometano (210 ml), bajo enfriamiento con hielo, se le adicionaron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (761 mg, 3.97 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (536 mg, 3.97 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos. A continuación, a la mezcla de reacción, se le adicionó una solución del compuesto 56 sintetizado en el Ejemplo 56 (2.46 g, 3.26 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.38 ml, 7.97 mmol) en diclorometano (120 ml) y la
10 mezcla se agitó a 30°C durante la noche. La solución de reacción se diluyó con un solvente mixto de acetato de etilo/éter dietílico = 4/1, a continuación se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1N, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y concentró in vacuo. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía de columna de silica gel (n-hexano:acetato de etilo = 5:1 a 3:1) para obtener el compuesto mencionado anteriormente en una cantidad de 3.25 g (rendimiento del 89%).

- 15 **Ejemplo 71:** Síntesis de 6-fenil-2-tetracosanoilamino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-hexanotriol (Compuesto 71)

Se utilizaron el compuesto 60 sintetizado en el Ejemplo 60 y el ácido n-tetracosánico para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 63, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

- 20 **Ejemplo 72:** Síntesis de 5-ciclopentil-2-tetracosanoilamino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 72)

Se utilizaron el compuesto 61 sintetizado en el Ejemplo 61 y el ácido n-tetracosánico para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 63, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 73: Síntesis de 5-(4-metilfenil)-2-tetracosanoilamino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-3,4-O-isopropilideno-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 73)

- 25 Se utilizaron el compuesto 62 sintetizado en el Ejemplo 62 y el ácido n-tetracosánico para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 63, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 85 [Método de Referencia]: Síntesis de 2-tetracosanoilamino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-D-ribo-1,3,4-nonanotriol (Compuesto 85)

- 30 Una solución del compuesto 63 sintetizado en el Ejemplo 63 (89 mg, 0.081 mmol) en metanol (1 ml)/diclorometano (5 ml)/ácido clorhídrico 4N - dioxano (100ml) se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas, luego se concentró in vacuo. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía de columna de silica gel (diclorometano:metanol = 30:1) para obtener 70 mg del compuesto mencionado anteriormente (82% de rendimiento). Además, el compuesto mencionado anteriormente también podría ser obtenido mediante la agitación del compuesto 63 en una solución acuosa de ácido acético al 80% a 45°C durante la noche, a continuación la concentración de la mezcla de reacción
35 in vacuo.

Ejemplo 93: Síntesis de 6-fenil-2-tetracosanoilamino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-D-ribo-1,3,4-hexanotriol (Compuesto 93)

Se utilizó el compuesto 71 sintetizado en el Ejemplo 71 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 85, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

- 40 **Ejemplo 94:** Síntesis de 5-ciclopentil-2-tetracosanoilamino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 94)

Se utilizó el compuesto 72 sintetizado en el Ejemplo 72 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 85, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

- 45 **Ejemplo 95:** Síntesis de 5-(4-metilfenil)-2-tetracosanoilamino-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 95)

Se utilizó el compuesto 73 sintetizado en el Ejemplo 73 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 85, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 107 [Método de Referencia]: Síntesis de 2-tetracosanoilamino-1-O- α -D-galactopiranosil-D-ribo-1,3,4-nonanotriol (Compuesto 107)

A una solución del compuesto 85 sintetizado en el Ejemplo 85 (70 mg, 0.66 mmol) en metanol (3 ml)/cloroformo (1 ml), se le adicionó hidróxido de paladio (25 mg) bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas para hidrogenarla. El catalizador se filtró completamente, y el filtrado se concentró in vacuo para obtener cuantitativamente el compuesto mencionado anteriormente (46 mg).

Ejemplo 115: Síntesis de 6-fenil-2-tetracosanoilamino-1-O- α -D-galactopiranosil-D-ribo-1,3,4-hexanotriol (Compuesto 115)

Se utilizó el compuesto 93 sintetizado en el Ejemplo 93 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 107, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 116: Síntesis de 5-ciclopentil-2-tetracosanoilamino-1-O- α -D-galactopiranosil-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 116)

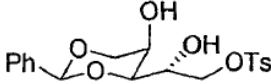
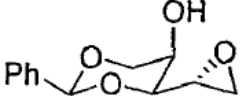
Se utilizó el compuesto 94 sintetizado en el Ejemplo 94 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 107, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Ejemplo 117: Síntesis de 5-(4-metilfenil)-2-tetracosanoilamino-1-O- α -D-galactopiranosil-D-ribo-1,3,4-pentanotriol (Compuesto 117)

Se utilizó el compuesto 95 sintetizado en el Ejemplo 95 para el mismo procedimiento que en el Ejemplo 107, para obtener el compuesto mencionado anteriormente.

Los datos fisicoquímicos obtenidos en los anteriores Ejemplo Referencia y Ejemplos se muestran en la Tabla I.

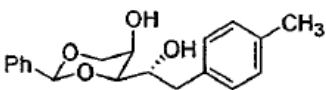
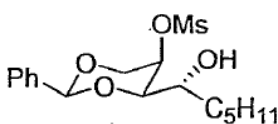
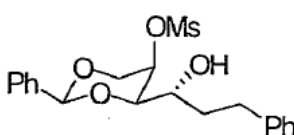
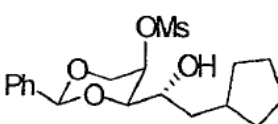
Tabla I

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
1		0.37 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 20:1)	395 (M+H) (ESI)	7.80 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.40-7.36 (m, 5H), 7.30 (d, 2H, J=8.2Hz), 5.50 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 3H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)
2		0.28 (Hex:AcOEt = 1:2)	223 (M+H) (ESI)	7.52-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 4.26 (dd, 1H, J=12, 1.5Hz), 4.09 (dd, 1H, J=12, 1.5Hz), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 3H)

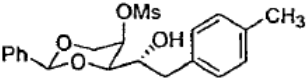
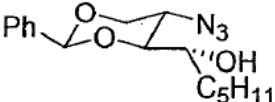
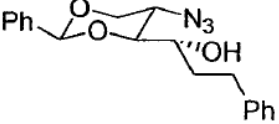
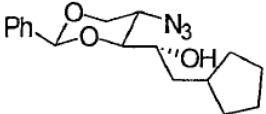
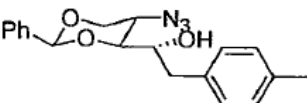
(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor R _f	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
3		0.37 (Hex:AcOEt = 1:1)	281(M+H) (FAB)	7.52-7.50 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 4.28 (dd, 1H, J=12, 1.8Hz), 4.05 (dd, 1H, J=12, 1.3Hz), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.71 (dd, 1H, J=6.6, 1.3Hz), 3.25 (d, 1H, J=8.7Hz), 2.34 (d, 1H, J=4.5Hz), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=6.7Hz)
5		0.13 (Hex:AcOEt = 1:1)	275 (M+Na) (ESI)	7.51-7.48 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 4.26 (dd, 1H, J=12, 1.9Hz), 4.03 (dd, 1H, J=12, 1.3Hz), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, J=6.6, 1.3Hz), 3.26 (d, 1H, J=8.7Hz), 2.39 (d, 1H, J=4.6Hz), 1.70-1.39 (m, 4H), 0.95 (t, 3H, J=7.1Hz)
8		0.19 (Hex:AcOEt = 2:1)	337 (M+Na) (ESI)	7.49-7.46 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.29-7.15 (m, 5H), 5.55 (s, 1H), 4.26 (dd, 1H, J=12, 1.8Hz), 4.03 (dd, 1H, J=12, 1.2Hz), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H, J=9.1, 1.3Hz), 3.70 (dd, 1H, J=6.7, 1.1Hz), 3.14 (d, 1H, J=9.1Hz), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.34 (d, 1H, J=4.6Hz), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H)
9		0.41 (Hex:AcOEt = 1:1)	315 (M+Na) (ESI)	7.51-7.48 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 4.26 (dd, 1H, J=12, 1.9Hz), 4.03 (dd, 1H, J=12, 1.4Hz), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.89 (dd, 1H, J=8.3, 1.4Hz), 3.68 (dd, 1H, J=6.3, 1.1Hz), 3.29 (d, 1H, J=8.4Hz), 2.31 (d, 1H, J=4.4Hz), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.21-1.07 (m, 2H)

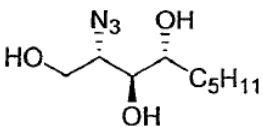
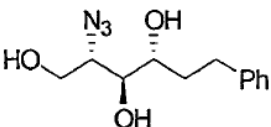
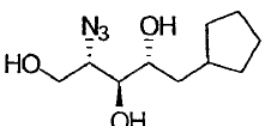
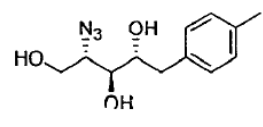
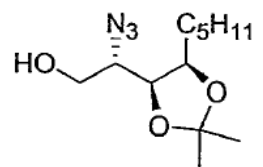
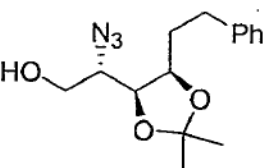
(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
10		0.58 (Hex:AcOEt = 1:1)	337 (M+Na) (ESI)	7.53 (dd, 2H, J=7.6,2.0Hz), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.14 (q, 4H, J=8.0Hz), 5.58 (s, 1H), 4.26 (dd, 1H, J=12,1.8Hz), 4.05 (dd, 1H, J=12,1.2Hz), 3.88(d, 1H, J=8.8Hz), 3.70 (dd, 1H, J=7.7,0.9Hz), 3.08 (dd, 1H, J=14, 3.7Hz), 2.95 (d, 1H, J=10Hz), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (d, 1H, J=4.7Hz)
12		0.32 (Hex:AcOEt = 3:2)	359 (M+H) (FAB)	7.51-7.48 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 4.99 (d, 1H, J=1.4Hz), 4.53 (dd, 1H, J=13, 1.6Hz), 4.18 (dd, 1H, J=13, 1.1Hz), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.60-1.27 (m, 8H), 0.90 (t, 3H, J=6.8Hz)
17		0.33 (Hex:AcOEt = 1:1)	415 (M+Na) (ESI)	7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.29-7.15 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.98 (d, 1H, J=1.2Hz), 4.49 (dd, 1H, J=13, 1.5Hz), 4.15 (dd, 1H, J=13, 1.2Hz), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.77 (dd, 1H, J=9.0, 1.0Hz), 3.15 (s, 3H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.03-1.74 (m, 1H)
18		0.56 (Hex:AcOEt = 1:1)	393 (M+Na) (ESI)	7.49-7.46 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 4.98 (d, 1H, J=1.3Hz), 4.51 (dd, 1H, J=13, 1.6Hz), 4.15 (dd, 1H, J=13, 1.2Hz), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H, J=7.4, 1.3Hz), 3.18 (s, 3H), 2.73 (d, 1H, J=5.5Hz), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.19-1.03 (m, 2H)

(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
19		0.33 (Hex:AcOEt = 1:1)	415 (M+Na) (ESI)	7.53 (dd, 2H, J=7.7,1.9Hz), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.16 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.1Hz), 5.59 (s, 1 H), 4.91 (d, 1H, J=1.3Hz), 4.53 (dd, 1H, J=13, 1.4Hz), 4.12 (dd, 1H, J=13, 0.8Hz), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.77 (dd, 1H, J=9.1, 0.8Hz), 3.14 (s, 3 H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.55 (d, 1H, J=7.2Hz), 2.33 (s, 3H).
21		0.41 (Hex:AcOEt = 4:1)	305 (M+Na) (ESI)	7.47-7.37 (m, 5H), 5.49(s, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 3H), 2.09 (d, 1H, J=6.2Hz), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, J=6.8Hz)
26		0.39 (Hex:AcOEt = 1:1)	312 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.45-7.42 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.31-7.17 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 3H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.20 (d, 1H, J=6.2Hz), 1.99-1.93 (m, 2H)
27		0.58 (Hex:AcOEt = 3:1)	290 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.46-7.43 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 4.39 (dd, 1H, J=9.5, 3.5Hz), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.02 (d, 1H, J=6.5Hz), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.67-1.49 (m, 5H), 1.21-1.05 (m, 2H)
28		0.47 (Hex:AcOEt = 1:1)	312 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.49-7.40 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.0Hz), 5.48 (s, 1H), 4.40 (dd, 1H, J=10.4,5Hz), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H, J=14.4,4Hz), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (d, 1H, J=7.2 Hz).

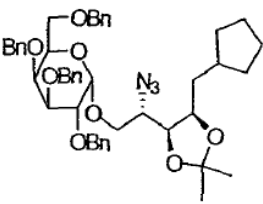
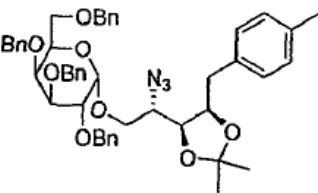
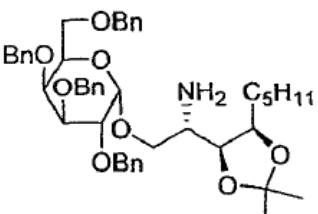
(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
30		0.35 (Hex:AcOEt = 1:1)	218(M+H) (FAB)	4.05-3.98 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.67 (brs 1H), 2.52 (d, 1H, J=4.4Hz), 2.20 (brs, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, J=6.6Hz)
35		0.14 (Hex:AcOEt = 1:1)	224 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.30-7.16 (m, 5H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.17 (brs 1H), 3.08 (d, 1H, J=4.6Hz), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H)
36		0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 20:1)	252 (M +Na) (ESI)	4.04-3.97 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.49 (d, 1H, J=4.6Hz), 2.17 (d, 1H, J=4.2Hz), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 6H), 1.21-1.05 (m, 2H)
37		0.10 (Hex:AcOEt = 1:1)	224 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.17-7.12 (m, 4H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.75 (q, 1H, J=4.9Hz), 3.03 (dd, 1H, J=13, 3.3Hz), 2.71 (dd, 1H, J=13, 9.6Hz), 2.34 (s, 3H).
40		0.21 (Hex:AcOEt = 5:1)	280 (M+Na) (ESI)	4.21-4.16 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.11 (t, 1H, J=5.6Hz), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 9H), 0.91(t, 3H, J=6.9Hz)
45		0.34 (Hex:AcOEt = 4:1)	264 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.31-7.17 (m, 5H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

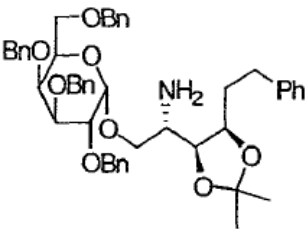
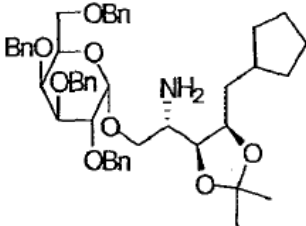
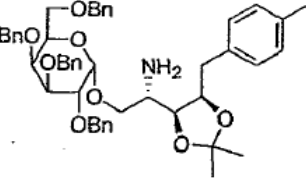
(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor R _f	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
46		0.65 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 20:1)	242 (M-N ₂ +H) (ESI)	4.26-4.21 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.72-1.47 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.21-1.08 (m, 2H)
47		0.23 (Hex:AcOEt = 4:1)	264 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.17 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.0 Hz), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.97(dd, 1H, J=14,3.0Hz), 2.78 (dd, 1H, J=14,10Hz), 2.33 (s, 3H)), 2.11 (dd, 1H, J=6.7,5.4Hz), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).
48		0.43 (Hex:AcOEt = 3:1)	803 (M+Na) (ESI)	7.40-7.26 (m, 20H), 4.97-4.93 (m, 2H), 4.87-4.79 (m, 2H), 4.74-4.70 (m, 2H), 4.57 (d, 1H, J=12Hz), 4.49 (d, 1H, J=12Hz), 4.41 (d, 1H, J=12Hz), 4.10- 3.94 (m, 7H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 12H), 0.91 (t, 3H, J=6.6Hz)
53		0.39 (Hex:AcOEt= 5:1)	787 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.38-7.18 (m, 25H), 4.95-4.92 (m, 2H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.56 (d, 1H, J=12Hz), 4.46 (d, 1H, J=12Hz), 4.38 (d, 1H, J=12Hz), 4.13- 3.92 (m, 7H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

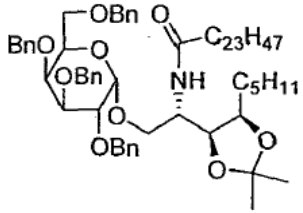
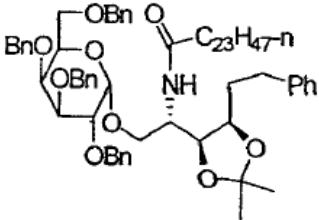
(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
54		0.45 (Hex:AcOEt = 1:1)	764 (M-N ₂ +H) (ESI)	7.38-7.25 (m, 20H), 4.94-4.92 (m, 2H), 4.83 (d, 1H, J=12Hz), 4.78 (d, 1H, J=12Hz), 4.70 (d, 1H, J=12Hz), 4.69 (d, 1H, J=12Hz), 4.55 (d, 1H, J=12Hz), 4.47 (d, 1H, J=12Hz), 4.39 (d, 1H, J=12Hz), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 6H), 3.70 (dd, 1H, J=11, 6.6Hz), 3.50-3.44 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18-1.06 (m, 2H)
55		0.63 (Hex:AcOEt = 3:1)	787 (M-N ₂ +H) (FAB)	7.51-7.24 (m, 20H), 7.14 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.0Hz), 4.96-4.93 (m, 2H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.56 (d, 1H, J=10Hz), 4.48 (d, 1H, J=13Hz), 4.41 (d, 1H, J=13Hz), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.16-3.96 (m, 6H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H, J=14, 2.7Hz), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
56		0.28 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 20:1)	754 (M+H) (ESI)	7.40-7.25 (m, 20H), 4.96-4.92 (m, 2H), 4.84-4.64 (m, 4H), 4.58 (d, 1H, J=11 Hz), 4.50 (d, 1H, J=12Hz), 4.41 (d, 1H, J=12Hz), 4.13-3.86 (m, 6H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.65-1.20 (m, 14H), 0.90 (t, 3H, J=5.6Hz)

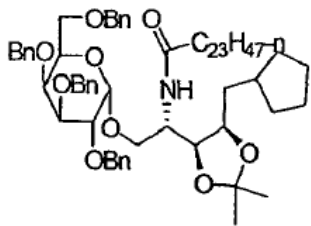
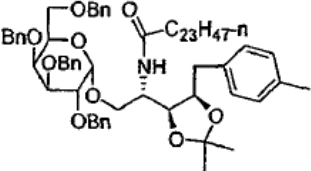
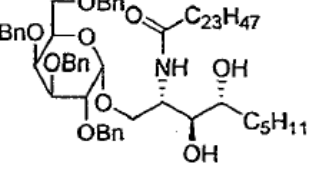
(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
60		0.21 (Hex:AcOEt = 1:1)	788 (M+) (ESI)	7.37-7.14 (m, 25H), 4.94-4.90 (m, 2H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.72 (d, 1H, J=12 Hz), 4.66 (d, 1H, J=12Hz), 4.55 (d, 1H, J=11Hz), 4.44 (d, 1H, J=12Hz), 4.36 (d, 1H, J=12Hz), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 5H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)
61		0.21 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 20:1)	766 (M+H) (FAB)	7.38-7.25 (m, 20H), 4.94-4.91 (m, 2H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.56 (d, 1H, J=11Hz), 4.46 (d, 1H, J=12Hz), 4.39 (d, 1H, J=12Hz), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H, J=10, 3.6Hz), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.85 (dd, 1H, J=9.0, 5.5Hz), 3.66-3.49 (m, 2H), 3.37 (dd, 1H, J=10, 7.6Hz), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.71-1.39 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.17-1.00 (m, 2H)
62		0.42 (Hex:AcOEt = 1:1)	788 (M+H) (ESI)	7.25-7.39 (m, 20H), 7.14 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.09 (d, 2H, J=8.0Hz), 4.95-4.92 (m, 2H), 4.80-4.55 (m, 5H), 4.48-4.31 (m, 3H), 4.08-3.94 (m, 6H), 3.74-3.55 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H, J=14,3.4Hz), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.30 (s, 3 H), 1.46 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

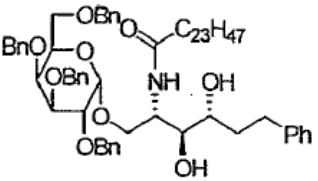
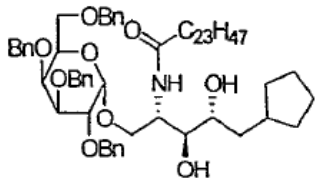
(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor R _f	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
63		0.23 (Hex:AcOEt = 4:1)	1105 (M+H) (FAB)	7.41-7.24 (m, 20H), 6.28 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.95-4.90 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 2H), 4.75 (d, 1H, J=12Hz), 4.66 (d, 1H, J=11Hz), 4.58 (d, 1H, J=12Hz), 4.49 (d, 1H, J=12Hz), 4.38 (d, 1H, J=12Hz), 4.13-4.03 (m, 4H), 3.98 (t, 1H, J=6.2Hz), 3.93-3.90 (m, 3H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.55-1.25 (m, 50H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 6H)
71		0.19 (Hex:AcOEt = 5:1)	1138 (M+) (FAB)	7.38-7.09 (m, 25H), 6.27 (d, 1H, J=8.3Hz), 4.92-4.86 (m, 2H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.72 (d, 1H, J=12 Hz), 4.63 (d, 1H, J=11Hz), 4.55 (d, 1H, J=12Hz), 4.38 (d, 1H, J=12Hz), 4.28 (d, 1H, J=12Hz), 4.09-4.07 (m, 3H), 4.02 (dd, 1H, J=10, 3.7Hz), 3.94 (t, 1H, J=6.2Hz), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 5H), 1.30-1.20 (m, 43H), 0.87 (t, 3H, J=6.8Hz)

(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor R _f	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
72		0.20 (Hex:AcOEt = 4:1)	1116 (M+) (FAB)	7.42-7.23 (m, 20H), 6.19 (d, 1H, J=8.3Hz), 4.92-4.89 (m, 2H), 4.80 (d, 1H, J=12Hz), 4.79 (d, 1H, J=11Hz), 4.73 (d, 1H, J=12Hz), 4.64 (d, 1H, J=11Hz), 4.56 (d, 1H, J=12Hz), 4.49 (d, 1H, J=12Hz), 4.36 (d, 1H, J=12Hz), 4.13-3.89 (m, 8H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24-1.22 (m, 42H), 1.11-1.01 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, J=6.8Hz)
73		0.42 (Hex:AcOEt = 3:1)	1139 (M+H) (FAB)	7.39-7.22 (m, 20H), 7.05 (d, 2H, J=7.8Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.0Hz), 6.40 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.94-4.92 (m, 2H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.66 (d, 1H, J=11Hz), 4.58 (d, 1H, J=11Hz), 4.48 (d, 1H, J=12Hz), 4.29-4.12 (m, 3H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.65 (d, 1H, J=11Hz), 3.53 (d, 1H, J=6.8Hz), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, J=7.4Hz), 2.29 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 5H), 1.28-1.23 (m, 43H), 0.88 (t, 3H, J=6.8Hz).
85		0.55 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 20:1)	1064 (M+) (FAB)	7.39-7.27 (m, 20H), 6.38 (d, 1H, J= 8.4Hz), 4.93-4.84 (m, 4H), 4.77-4.76 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, J=12Hz), 4.57 (d, 1H, J=11Hz), 4.48 (d, 1H, J=12Hz), 4.39 (d, 1H, J=12Hz), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.05(dd, 1H, J=10, 3.8Hz), 3.97 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.80(d, 1H, J=8.3Hz), 3.52-3.44 (m, 3H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.56-1.26 (m, 50H), 0.90-0.87 (m, 6H)

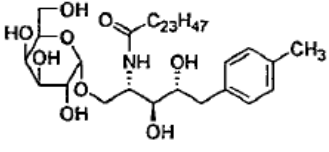
(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
93		0.12 (Hex:AcOEt = 2:1)	1098 (M ⁺) (FAB)	7.37-7.22 (m, 22H), 7.16-7.13 (m, 3H), 6.32 (d, 1H, J= 8.4Hz), 4.90 (d, 1H, J=11Hz), 4.87-4.81 (m, 2H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.64 (d, 1H, J=12Hz), 4.56 (d, 1H, J=11Hz), 4.45 (d, 1H, J=12Hz), 4.36 (d, 1H, J=12Hz), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H, J=10, 3.8Hz), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.72 (d, 1H, J=7.8Hz), 3.53-3.42 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.25 (brs, 1H), 2.08 (t, 2H, J=7.6Hz), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 42H), 0.87 (t, 3H, J=6.8Hz)
94		0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 20:1)	1076 (M ⁺) (FAB)	7.37-7.25 (m, 20H), 6.35 (d, 1H, J= 8.3Hz), 4.92-4.83 (m, 3H), 4.78-4.71 (m, 2H), 4.66 (d, 1H, J=12Hz), 4.55 (d, 1H, J=11Hz), 4.46 (d, 1H, J=12Hz), 4.37 (d, 1H, J=12Hz), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H, J=10, 3.8Hz), 3.95 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 3H), 3.78 (d, 1H, J=8.5Hz), 3.57-3.42 (m, 4H), 3.50 (d, 1H, J=6.4Hz), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 6H), 1.34-0.92 (m, 44H), 0.87 (t, 3H, J=6.8Hz)

(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
95		0.10 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 20:1)	1099 (M+H) (FAB)	7.36-7.26 (m, 20H), 7.09 (d, 2H, J=7.4Hz), 7.04 (d, 2H, J=8.0Hz), 6.45 (d, 1H, J=7.8Hz), 4.92-4.88 (m, 2H), 4.85-4.83 (m, 2H), 4.73 (d, 2H, J=3.7Hz), 4.68 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.56 (d, 1H, J=11Hz), 4.46 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.36 (d, 1H, J=7.7Hz), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 5H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 40H), 0.88 (t, 3H, J=7.6Hz).
107		0.40 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 5:1)	704(M+) (FAB)	4.91 (brs, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 7H), 3.64-3.63 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.14 (t, 2H, J=7.4Hz), 1.61-1.13 (m, 50H), 0.84-0.79 (m, 6H)
115		0.08 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH =10:1)	738 (M+) (ESI)	7.45-7.14 (m, 5H), 4.89 (d, 1H, J=3.6Hz), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 6H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.17 (t, 2H, J=7.7Hz), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 3H), 1.33-1.18 (m, 40H), 0.88 (t, 3H, J=6.5Hz)
116		0.36 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH =5:1)	717 (M+H) (FAB)	4.78 (d, 1H, J=3.8Hz), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.78-3.74 (dd, 1H, J=11, 4.8Hz), 3.72-3.46 (m, 8H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.07 (t, 2H, J=7.7Hz), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.19-0.86 (m, 44H), 0.75 (t, 3H, J=6.8Hz)

(continuación)

Comp. no.	Estructura química	Valor Rf	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
117		0.30 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH =5:1)	738 (M ⁺) (ESI)	6.87 (d, 2H, J=7.9Hz), 6.82 (d, 2H, J=7.8Hz), 4.64 (d, 1H, J=4.0Hz), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 7H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 3H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (t, 2H, J=7.6Hz), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 40H), 0.62 (t, 3H, J=6.8Hz).

Ensayo de Producción de Citoquinas Mediante Derivados de Glicolípidos (in vitro)

- 5 Los esplenocitos se prepararon a partir de los bazo de ratones C57BL/6 (de 6 a 8 semanas, hembras) y se suspendieron en un medio RPMI1640 (adquirido de Nakarai) que contiene suero fetal bovino al 10% (adquirido de GIBCO), 2- mercaptoetanol 5x10⁻⁵M (adquirido de GIBCO), piruvato 1 mM (adquirido de SIGMA), y HEPE 25 mM (adquirido de SIGMA). Estos se sembraron sobre una placa de fondo plano de 96 pozos (adquirido de IWAKI) en una cantidad de 5x10⁵ células/pozo y se adicionó un derivado de glicolípido a cada uno, a una concentración final de 100 ng/ml. Los resultados se cultivaron a 37°C en la presencia de CO₂ al 5% durante 72 horas, a continuación se recolectó el sobrenadante del cultivo. Se midió la concentración del IL-4 e IFN-γ en el sobrenadante del cultivo por medio de ELISA (BD Pharmingen EIA Kit) (Tabla 2).

Tabla 2

Compuesto no.	IL-4 (pg/ml)	IFN-γ (pg/ml)
115	137	2481
116	226	5268
117	181	5485
α -Galcer	201	21900
Control	10	18

- 15 Como resultado, en el caso de α-GalCer, como se informó previamente, se confirmó que IFN-γ se produjo notablemente en forma dominante. Por otra parte, se supo que los compuestos de la presente invención tenían actividades de producción de IFN-γ más débiles en comparación con α-GalCer y ocasionaron IL-4 que se produce predominantemente.

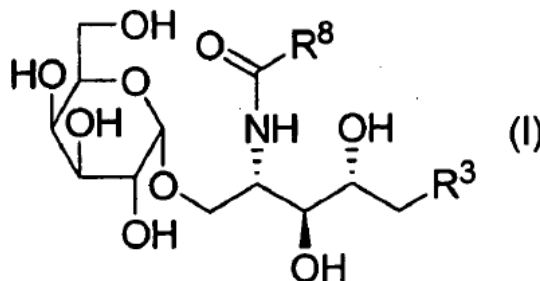
Aplicabilidad industrial

- 20 De acuerdo con la presente invención, por medio de la síntesis química de derivados de glicolípidos, dónde el sustituyente de la parte de base de la Esfingosina es un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido, estos pueden ser producidos en masa económica y eficientemente. Se proveen los fármacos que contienen estos como ingredientes activos para el

tratamiento de enfermedades donde el equilibrio inmune de Th1/Th2 se cambia hacia el sesgo de Th1 o enfermedades donde las células Th1 causan que los síntomas empeoren o los derivados que producen la citoquina tipo Th2. Además, también se proveen los intermedios útiles para la producción de estos compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un glicolípido que tiene la fórmula (I):



en donde

- 5 R^3 indica un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, o grupo aralquilo sustituido o no sustituido, y
- R^8 indica $-(CH_2)_m-CH_3$ dónde m es de 10 a 25, grupo arilo C_6 a C_{35} no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, grupo alcoxi o grupo amida, o grupo aralquilo C_7 a C_{35} no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, grupo alcoxi o grupo amida; o un hidrato de estos.
- 10 2. Un compuesto de la reivindicación 1, que es dicho hidrato y en donde en la fórmula (I), R^8 indica dicho $-(CH_2)_m-CH_3$, dónde m es de 10 a 25.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el cual R^3 se selecciona de:
- un grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo o grupo cicloheptilo, ya sea no sustituido o sustituido con un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo butilo, grupo metoxi, un átomo de cloro, un átomo de flúor o grupo tiofluorometilo;
- 15 grupo fenilo, grupo piridilo o grupo naftilo, ya sea no sustituido o sustituido con un grupo metilo, grupo etilo, grupo metoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, grupo fenilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo fenoxi, grupo fenilmetilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclopentiloxi, grupo tiofluorometilo, grupo acilamino, grupo ciano, grupo cicloheptilo o grupo cicloheptiloxi;
- 20 grupo fenilmetilo, grupo feniletilo, grupo piridilmetilo o grupo naftilmetilo, ya sea no sustituido o sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, grupo metilo, grupo etilo, grupo metoxi, grupo tiofluorometilo, grupo ciclopentilo o grupo ciclopentiloxi.
4. Un fármaco o derivado que produce la citoquina tipo Th2, que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 como ingrediente activo.
- 25 5. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 o fármaco de la reivindicación 4, para el tratamiento de una enfermedad autoinmune.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 o fármaco de la reivindicación 4, para el tratamiento de una enfermedad dónde el equilibrio inmune Th1/Th2 se cambia hacia el sesgo de Th1, o de la enfermedad dónde las células Th1 empeoran los síntomas.
- 30 7. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 o un fármaco de la reivindicación 4 para el tratamiento de esclerosis múltiple, miastenia gravis, artritis reumatoide crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, escleroderma sistémica, diabetes dependiente de la insulina, púrpura trombocitopénica idiopática, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Basedow (enfermedad de Graves), anemia perniciosa, enfermedad de Addison, gastritis atrófica, anemia hemolítica o colitis ulcerosa.
- 35 8. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un fármaco para tratar una enfermedad en la cual el equilibrio inmune Th1/Th2 se cambia hacia un sesgo de Th1, o en la cual se empeoran los síntomas por las células Th1.

- 5 **9.** Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual el fármaco es para el tratamiento de esclerosis múltiple, miastenia gravis, artritis reumatoide crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, escleroderma sistémica, diabetes dependiente de la insulina, púrpura trombocitopénica idiopática, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Basedow (enfermedad de Graves), anemia perniciosa, enfermedad de Addison, gastritis atrófica, anemia hemolítica o colitis ulcerosa.