

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 501**

51 Int. Cl.:

C07H 19/056 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2005** **E 05741932 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 1751172**

54 Título: **Nuevos inhibidores de galectinas a base de 3-triazolil-galactósido**

30 Prioridad:

21.05.2004 SE 0401301

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

24.10.2014

73 Titular/es:

GALECTO BIOTECH AB (100.0%)

Smedsbovägen 10

225 94 Lund, SE

72 Inventor/es:

LEFFLER, HAKON;

SALAMEH, BADER ABDALRAHEEM BADER y

NILSSON, ULF

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 512 501 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

Nuevos inhibidores de galectinas a base de 3-triazolil-galactósido.

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, el uso de dichos compuestos como medicamento y para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier trastorno relacionado con el enlazamiento de un receptor galectina en los mamíferos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos compuestos.

Antecedentes del estado del arte

Las galectinas son proteínas con un dominio característico de reconocimiento de carbohidratos (CRD) (Barondes et al., 1994; Leffler et al., 2004) (Figura 1a). Este es un sándwich β firmemente plegado de alrededor de 130 aa (aproximadamente 15 kDa) con dos características que lo definen 1) un sitio de enlazamiento de β -galactosa (C en la figura 1a) y 2) similitud suficiente en un motivo de secuencia de aproximadamente siete aminoácidos, la mayoría de los cuales (unos seis residuos) conforman el sitio de enlazamiento de β -galactosa. Sin embargo, se requieren sitios adyacentes (A, B, D, E en la Fig. 1a) para enlazar firmemente sacáridos naturales y diferentes preferencias de estos producen diferentes galectinas con excelente especificidad por sacáridos naturales.

El desciframiento reciente de las secuencias del genoma humano, de ratón y de rata revela unas 15 galectinas y proteínas similares a la galectina en un genoma de mamífero con una ligera variación entre las especies (Leffler et al., 2004; Houzelstein et al., 2004).

Las subunidades de galectina pueden contener ya sea uno o dos CRD dentro de una sola cadena peptídica. La primera categoría, galectinas mono-CRD, pueden presentarse como monómeros o dímeros (dos tipos) en los vertebrados. Con mucho, las galectinas mejor estudiadas son la galectina-1 dímica, y galectina-3 que es un monómero en solución pero puede agregarse y convertirse en multimérica después del encuentro con ligandos (Leffler et al., 2004; Ahmad et al., 2004). Estas fueron las primeras galectinas descubiertas y son abundantes en muchos tejidos. Sin embargo, nuestro reciente análisis filogenético (Fig. 2) sugieren que las galectinas con dos CRD dentro de una cadena peptídica, galectinas bi-CRD, parecen ser más antiguas y más centrales en la familia de lo que se pensaba previamente y que la mayoría de las galectinas mono-CRD de mamíferos pueden haber descendido de una u otra CRD de una galectina bi-CRD.

Existen ahora más de 1.200 publicaciones sobre galectinas en PubMed, la mayoría, como se mencionó anteriormente, relacionadas con las galectinas-1 y -3. Una fuerte evidencia sugiere la función que realizan las galectinas por ejemplo en la inflamación, el cáncer y el desarrollo recientemente revisado en una edición especial (Leffler (editor), 2004b), pero aún hace falta un modelo unificador de la "función básica" de las galectinas a nivel celular - molecular.

Las galectinas se sintetizan como proteínas citosólicas, sin un péptido de señalización en los ribosomas libres. Su extremo terminal N está acetilado, una modificación típica de las proteínas citosólicas, y que residen en el citosol por un largo tiempo (no es típico de las proteínas secretadas). Desde allí se pueden dirigir al núcleo, a sitios citosólicos específicos, o ser secretadas (en forma inducida o constitutivamente) por una vía no clásica (no a través del sistema RE-Golgi), aún desconocido, pero posiblemente similar a la exportación, por ejemplo de IL-1 (Leffler et al., 2004). También pueden funcionar en todos estos compartimentos; para la galectina-3, una evidencia sólida publicada en revistas muy respetadas apoya su participación en el empalme de ARN en el núcleo, la inhibición de la apoptosis en el citosol, y una variedad de efectos extracelulares en la señalización y adhesión celular (Patterson et al., Ochieng et al., Takenaka et al., Hsu et al., y otros en Leffler (editor), 2004b). La galectina-7 y la -12 y también actúan en el citosol mediante la mejora de la apoptosis y la regulación del ciclo celular y la diferenciación en ciertas células (Hsu y Liu en Leffler (editor), 2004b). La mayoría de las galectinas actúan extracelularmente también mediante glicoproteínas de entrecruzamiento (por ejemplo, receptores de laminina, de integrinas y de IgE) posiblemente formando matrices ordenadas supramoleculares (Brewer et al., 2002) y pueden por lo tanto modular la adhesión celular e inducir señales intracelulares.

La presente invención se refiere principalmente a la galectina-3, pero sus principios pueden ser aplicables también a otras galectinas.

Uso potencial terapéutico de los inhibidores de galectina-3. La galectina-3 ha sido implicada en diversos fenómenos y, por lo tanto, los inhibidores pueden tener múltiples usos. Es fácil percibir esto como una falta de especificidad o una falta de enfoque científico. Por lo tanto, la analogía con la aspirina y las ciclooxigenasas (COX-I y II) es útil. Las COX producen el precursor de una amplia variedad de prostaglandinas y, por lo tanto, están involucradas en una amplia gama de mecanismos biológicos. Sus inhibidores, la aspirina y otros AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), también tienen efectos amplios y diversos. A pesar de ello, estos inhibidores son médicamente muy útiles, y tienen varias utilidades específicas diferentes.

De modo que si las galectinas, tal como las COX, son parte de algún mecanismo de regulación biológico básico (hasta ahora desconocido), probablemente son 'utilizadas por la naturaleza' para diferentes propósitos en diferentes contextos. No se espera que inhibidores de la galectina, como los AINE, acaben con todo el sistema, sino que inclinen la balanza un poco.

Inhibición de la inflamación.

Se hace referencia a un papel proinflamatorio de la galectina-3 por su inducción en las células en los sitios donde se produce inflamación, una variedad de efectos sobre las células inmunes (por ejemplo, una andanada oxidativa en los neutrófilos, quimiotaxis en monocitos), y la disminución de la respuesta inflamatoria, principalmente en neutrófilos y macrófagos, en ratones mutantes nulos (capítulos de Rabinovich et al., Sato et al., y Almkvist et al., en Leffler (editor), 2004b). Por otra parte, los ratones modificados para inactivación genética de Mac-2BP, un ligando de la galectina-3, tienen una mayor respuesta inflamatoria (Trahey et al., 1999). La inflamación es una respuesta protectora del organismo a los organismos invasores y a las lesiones de los tejidos. Sin embargo, si se desequilibra, con frecuencia también es destructiva y se produce como parte de la patología de muchas enfermedades. Debido a esto, existe un gran interés médico en la modulación farmacológica de la inflamación. Se espera que un inhibidor de la galectina-3 contribuya en forma importante al arsenal disponible para este fin.

Tratamiento del choque séptico.

La idea de un posible papel de la galectina-3 en el choque séptico proviene de nuestros propios estudios (Almqvist et al., 2001). En resumen, el argumento es el siguiente. Se sabe que el choque séptico implica la diseminación de lipopolisacárido bacteriano en el torrente sanguíneo, y que los efectos patológicos de esto son mediados a través de los leucocitos neutrófilos (Karima et al., 1999). El LPS no activa la respuesta de daño del tejido del neutrófilo. En lugar de ello, ceba al neutrófilo, para que se convierta de no sensible en sensible a otros activadores, presumiblemente endógenos. En el choque séptico, ocurre este cebado prematuramente en el torrente sanguíneo. Los activadores endógenos pueden entonces inducir la respuesta nociva del tejido en el lugar y momento equivocados. Se han propuesto varios candidatos como estos activadores endógenos, incluyendo TNF-alfa. Se han utilizado inhibidores de estas en esquemas de tratamiento sin mucho éxito (Karima et al., 1999). Ya que nuestros propios estudios indican que la galectina-3 es una buena candidata para ser un activador endógeno de neutrófilos cebados (Almqvist et al., 2001), los inhibidores de galectina-3 pueden ser muy útiles en el choque séptico.

Tratamiento del cáncer.

Un gran número de estudios inmunohistoquímicos muestran un cambio de expresión de ciertas galectinas en el cáncer (van den Brule et al. y Bidon et al. en Leffler (editor), 2004b) la galectina-3 es ahora un marcador histoquímico establecido del cáncer de tiroides, y la neoexpresión de la galectina-4 es un marcador prometedor del cáncer de mama temprano (Huflejt y Leffler, 2004). La evidencia directa del papel de la galectina-3 en el cáncer proviene de modelos de ratón, principalmente por Raz et al., pero también por otros (Takenaka et al. en Leffler (editor), 2004b). En líneas celulares tumorales apareadas (con menor o mayor expresión de la galectina-3), la inducción de la galectina-3 produce más tumores y metástasis y la supresión de la galectina-3 produce menos tumores y metástasis. Se ha propuesto que la galectina-3 mejora el crecimiento del tumor por ser antiapoptótica, promover la angiogénesis, o por promover metástasis al afectar la adhesión celular. Por lo anterior es evidente que los inhibidores de galectina-3 pueden tener efectos anticancerígenos valiosos. De hecho, se ha reportado que sacáridos reivindicados pero que no se ha probado que inhiban la galectina-3, tienen efectos anticancerígenos. En nuestro propio estudio, un fragmento de la galectina-3 que contiene el CRD inhibió el cáncer de mama en un modelo de ratón, actuando como un inhibidor negativo dominante (John et al., 2003).

También se sobreexpresa frecuentemente galectina-1 en células cancerosas poco diferenciadas, y la galectina-9 o sus parientes, la galectina-4 y la galectina-8, pueden ser inducidos en tipos específicos de cáncer (Huflejt y Leffler, 2004; Leffler (editor), 2004b). La galectina-1 induce apoptosis en células T activadas y tiene un notable efecto inmunosupresor sobre una enfermedad autoinmune in vivo (Rabinovich et al., y Pace et al. en Leffler (editor), 2004b). Por lo tanto, la sobreexpresión de estas galectinas en cánceres podría ayudar al tumor a defenderse por sí mismo contra la respuesta de células T generada por el anfitrión (Rubinstein et al., 2004). Se han establecido hace muchos años ratones mutantes nulos para galectinas-1 y 3 (Poirier, 2002). Estos son saludables y se reproducen al parecer normalmente en las condiciones de un animalario. Sin embargo, estudios recientes han revelado fenotipos sutiles en la función de los neutrófilos y los macrófagos (como se describe más arriba) y en la formación de hueso para mutantes nulos para galectina-3, y en la regeneración / diferenciación de células nerviosas y musculares para los mutantes nulos para galectina-1 (Leffler et al., 2004; Poirier, 2002; Watt en Leffler (editor), 2004b). Recientemente se han generado ratones mutantes nulos para galectina-7 y galectina-9 y también son extremadamente sanos en condiciones de animalarios, pero aún no han sido analizado en detalle. Las diferencias en el sitio de expresión, la especificidad y otras propiedades hacen que sea poco probable que las diferentes galectinas puedan reemplazarse entre sí funcionalmente. Las observaciones en los ratones mutantes nulos indicarían que las galectinas no son esenciales para las funciones vitales de apoyo como se puede observar en las condiciones normales de los animalarios. En vez de eso, pueden ser optimizadoras de un funcionamiento normal y / o esenciales en condiciones de estrés que no se encuentran en las

condiciones de los animalarios. La falta de un fuerte efecto en los ratones mutantes nulos puede volver a los inhibidores de galectina más favorable como medicamentos. Si la actividad de la galectina contribuye a condiciones patológicas como se sugirió anteriormente, pero inferior a las condiciones normales, entonces la inhibición de ellas tendrá efectos secundarios menos deseados.

5

Inhibidores conocidos

Ligandos naturales.

10

Ensayos de enlazamiento en fase sólida y ensayos de inhibición han identificado una cantidad de sacáridos y de glicoconjugados con la capacidad para enlazar galectinas (revisado por Leffler, 2001 y Leffler et al., 2004). Todos las galectinas enlazan lactosa con una K_d de 0,5 - 1 mM. La afinidad de D-galactosa es 50 a 100 veces menor. La N-acetil-lactosamina y disacáridos relacionados se enlazan tan bien como la lactosa, pero para ciertos galectinas, pueden enlazarse ya sea peor o hasta 10 veces mejor. Los mejores ligandos de sacáridos pequeños para la galectina-3 eran aquellos que portaban determinantes del grupo sanguíneo A unidos a la lactosa o residuos de LacNAc y se encontró que se enlazan hasta aproximadamente 50 veces mejor que la lactosa. La galectina-1 no muestra preferencia por estos sacáridos.

15

20

Se han propuesto sacáridos más grandes del tipo de la polilactosamina como ligandos preferidos para las galectinas. En solución, usando glicopéptidos que portan polilactosamina, hubo evidencia de esto para la galectina-3, pero no para la galectina-1 (Leffler y Barondes, 1986). Se ha reportado que el polisacárido pectina de una planta modificada se enlaza con galectina-3 (Pienta et al., 1995).

25

Los sacáridos naturales descritos anteriormente que han sido identificados como ligandos de galectina-3 no son adecuados para uso como componentes activos en composiciones farmacéuticas, debido a que son susceptibles a la hidrólisis ácida en el estómago y a la degradación enzimática. Además, los sacáridos naturales son de naturaleza hidrofílica, y no se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal tras la administración oral.

30

Inhibidores sintéticos.

35

Los sacáridos acoplados a los aminoácidos con actividad anticancerosa se identificaron por primera vez como compuestos naturales en el suero, pero posteriormente, se han elaborado análogos sintéticos (Glnsky et al., 1996). Entre ellos, aquellos con lactosa o Gal acoplados al aminoácido inhiben galectinas, pero sólo aproximadamente con la misma potencia que el azúcar correspondiente que no forma derivado. Una forma modificada químicamente de la pectina cítrica (Platt y Raz, 1992) que inhibe la galectina-3 muestra actividad anti-tumoral *in vivo* (Pienta et al, 1995; Nangia-Makker et al, 2002).

40

Una forma divalente de un lactosil-aminoácido tenía mayor potencia en un ensayo en fase sólida (Naidenko et al., 2000; Huflejt et al., 2001; Huflejt y Leffler, 2004) y los conglomerados que tienen hasta cuatro fracciones de lactosa mostraron un fuerte efecto de multivalencia cuando se enlazan con galectina-3, pero no con galectina-1 ni galectina-5 (Vrasidas et al., 2003). Los glicoclomerados con base en ciclodextrina con siete residuos de galactosa, lactosa, o N-acetil-lactosamina también mostraron un fuerte efecto de multivalencia contra galectina-3, pero menos contra las galectinas 1 y 7 (André et al., 2004). Los dendrímeros starburst (André et al., 1999) y los glicopolímeros (Pohl et al., 1999; David et al., 2004), que se vuelven polivalentes en residuos de lactosa, han sido descritos como inhibidores de galectina-3 con una potencia marginalmente mejorada en comparación con la lactosa. Los compuestos sintéticos antes mencionados que han sido identificados como ligandos de galectina-3 no son adecuados para uso como componentes activos en composiciones farmacéuticas, debido a que son de naturaleza hidrofílica y no se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal tras la administración oral.

45

50

Los oligosacáridos naturales, glicoclomerados, glicodendrímeros, y glicopolímeros descritos anteriormente son demasiado polares y muy grandes para ser absorbidos y en algunos casos son lo suficientemente grandes para producir respuestas inmunes en los pacientes. Además, son susceptibles a la hidrólisis ácida en el estómago y a la hidrólisis enzimática. Por lo tanto, se requieren pequeñas moléculas sintéticas.

55

Se sabe que el tiogalactósido es un inhibidor sintético e hidrolíticamente estable, incluso polar, aproximadamente tan eficiente como la N-acetil-lactosamina (Leffler y Barondes, 1986). Una biblioteca de pentapéptidos proporciona inhibidores contra la galectina-1 y 3, pero sólo con bajas afinidades, similares a la de la galactosa (Arnusch et al., 2004). Además, los péptidos no son agentes ideales para la manipulación de las galectinas *in vivo*, ya que son susceptibles a la hidrólisis y son típicamente polares. Los derivados de N-acetil-lactosamina que portan amidas aromáticas o bencil éteres sustituidos en C-3' han demostrado ser inhibidores muy eficaces de la galectina-3, con valores de IC_{50} sin precedentes, tan bajos como 4,8 μ M, lo que es una mejora de 20 veces en comparación con el disacárido natural N-acetil-lactosamina (Sörme et al., 2002; Sörme et al., 2003b.). Estos derivados son en general menos polares, debido a la presencia de las fracciones amido aromáticas y por tanto son más adecuados como agentes para la inhibición de las galectinas *in vivo*. Sin embargo, dichos compuestos que forman derivados 3'-amido aún son susceptibles a degradación hidrolítica *in vivo*, debido a la presencia de un enlace glicosídico en la fracción del disacárido N-acetil-lactosamina y, a pesar de que son los mejores inhibidores reportados de molécula pequeña de la galectina-3, incluso es deseable una

60

65

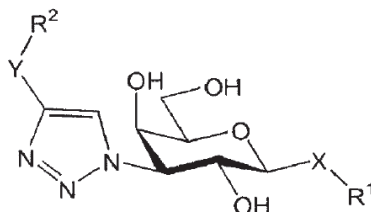
afinidad mejorada adicional.

El documento WO 02/57284 divulga derivados de D-galactopiranososa sustituidos en posición 3 para uso como inhibidores de galectinas.

Por lo tanto, aún subsiste una necesidad considerable en el arte por inhibidores contra galectinas, en particular, de la galectina-3.

Resumen de la invención

Por lo tanto la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general (I):



(I)

en donde

la configuración del anillo de piranososa es D-galacto;

X se selecciona del grupo que consiste de O y S;

Y se selecciona del grupo que consiste de CH₂, CO, SO₂ y fenilo, o es un enlace;

R₁ se selecciona del grupo que consiste de:

a) glucosa, manosa, galactosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, fucosa, fructosa, xilosa, ácido siálico, ácido glucorónico, ácido idurónico y ácido galacturónico;

b) D-galactosa sustituida con C3-[1,2,3] triazol-1-ilo; y

c) hidrógeno, un grupo alquilo y un grupo alqueno; y

R₂ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un grupo amino opcionalmente sustituido,

un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino opcionalmente sustituido, un

grupo arilamino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo, en donde dichos sustituyentes opcionales son halógeno, alquilo, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido, alcoxi, nitro, sulfo, amino, hidroxilo o carbonilo, en donde:

el grupo alquilo es un grupo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, o un ciclo que comprende de 3 a 12 átomos de carbono;

el grupo alqueno es un grupo que comprende de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace;

el grupo arilo es un grupo que comprende de 4 a 18 átomos de carbono, tales como un grupo fenilo o un grupo naftilo;

el grupo alcoxi es un grupo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono; tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi;

el grupo alquilamino es un grupo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono;

el grupo arilamino es un grupo que comprende de 4 a 12 átomos de carbono, tal como anilina, anilina carboxilada o anilina halogenada;

el grupo arilo es un grupo que comprende de 4 a 12 átomos de carbono, tal como fenol, fenol carboxilado o fenol halogenado; y

el grupo heteroarilo es un grupo que comprende de 4 a 18 átomos de carbono, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente para uso como medicamento.

Aún más, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier trastorno relacionado con el enlazamiento de una galectina con ligandos en un mamífero.

Incluso más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente como ingrediente activo junto con un adyuvante, diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

El medicamento o la composición farmacéutica del compuesto pueden usarse para inhibir condiciones asociadas con el enlazamiento de la galectina con ligandos en un mamífero.

Especificidad de la galectina

Los estudios de especificidad de la galectina utilizando la inhibición mediante pequeños sacáridos naturales mencionados anteriormente indicaron que todas las galectinas enlazaron lactosa, LacNAc y disacáridos relacionados, pero que la galectina-3 se enlazó mucho mejor con ciertos sacáridos más largos (Leffler y Barondes, 1986). Estos sacáridos más largos se caracterizaban por tener un residuo adicional de azúcar añadido a la posición C-3 de Gal en lactosa o LacNAc. Las estructuras cristalinas determinadas por rayos X de las galectinas-1, -2 y -3 demostraron un sitio de enlazamiento central altamente conservado para la lactosa y LacNAc con las características de acuerdo con los estudios de especificidad (Lobsanov y Rini, 1997; Seetharaman et al., 1998). Además, se encontró un surco extendido, que podría acomodar el residuo de azúcar añadido en los sacáridos más largos (A - B en la Fig. 1). La forma de este surco varía entre las galectinas, lo que sugiere que las mismas extensiones no estarían obligados a partes iguales por las diferentes galectinas, lo que sugiere que las mismas extensiones no se enlazarían por igual por parte de las diferentes galectinas. Además, incluyendo galectinas adicionales (por ejemplo, las galectinas-4, -8 y -9) ha quedado claro que también existen variaciones en la preferencia de enlazamiento del otro lado del residuo de Gal (sitios de D - E en la Fig. 1) (Leffler et al., 2004).

Diseño basado en la estructura de 3-triazolil-galactósidos sustituidos como inhibidores de galectina.

El sitio de enlazamiento extendido cerca a HO-3' de N-acetil-lactosamina (sitio B, figura 1b) han sido aprovechado en el diseño de potentes derivados de 3'-amido-N-acetil-lactosamina que inhiben la galectina-3 (Sörme et al., 2002). En particular, con las amidas aromáticas se elaboran inhibidores eficientes mediante la formación de una interacción de apilamiento energéticamente favorable con el grupo arginina-144 guanidino de galectina-3. La síntesis de los derivados de 3'-amido-N-acetil-lactosamina, mediante la reducción y posterior acilación de un derivado de 3'-azido-N-acetil-lactosamina, es laboriosa y de eficiencia variable. El uso de azidas en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares con acetilenos es una de las reacciones orgánicas más eficientes, confiables y de alto rendimiento conocidas y se puede aplicar preferentemente en derivados de 3-azido-galactosa para producir 3-[1,2,3]-triazol-1-il galactósidos en forma de inhibidores pequeños e hidrolíticamente estables que interactúan potencialmente tanto con el subsitio B como con el C de la galectina-3 (Figura 1). Además, reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de acetilenos con el derivado de 3'-azido-N-acetil-lactosamina proporcionarían inhibidores incluso más mejorados que interactúan potencialmente con los tres subsitios B, C, y D (Figura 1) ya que el residuo de N-acetilglucosamina de N-acetil-lactosamina se encuentra en el subsitio D. Por último, el tiodigalactósido es un inhibidor conocido con afinidad por la galectina-3 similar a aquella de la N-acetil-lactosamina. Una unidad de galactosa de tiodigalactósido se enlaza al subsitio C (el sitio de la galactosa) de las galectinas, mientras que el otro se enlaza con el subsitio D (el sitio de la N-acetilglucosamina). Por lo tanto, la formación de derivados de la tiodigalactosa en ambos carbonos C3 (C3 y C3') con fracciones de [1,2,3]-triazol-1-ilo proporcionarían bis-3,3'-[1,2,3] triazol-1-il-tiodigalactósidos que interactúan potencialmente con los cuatro subsitios B - E, lo que puede conducir a inhibidores de galectinas con incluso mejores afinidades. De importancia adicional es que la síntesis de tiodigalactósidos es directa y económica en comparación con la síntesis de derivados de N-acetil-lactosamina, y que el enlace tio-glicosídico de tiodigalactósidos es más hidrolíticamente estable que los enlaces O-glicosídicos dando como resultando una vida media más larga *in vivo*.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1. a) Representación esquemática del dominio de reconocimiento de carbohidratos de la galectina (CRD) (izquierda) y de los sitios de enlazamiento de carbohidratos (derecha) (Barondes et al., 1994; Leffler et al., 2004). El CRD se muestra en vista frontal y lateral con el disacárido enlazado simbolizado por una flecha o un punto (izquierda). Se compone de dos láminas β denominadas S y F. El lado cóncavo de las láminas S forma un surco que puede contener aproximadamente un tetrasacárido y tiene cuatro subsitios (A - D) con el sitio que define el enlazamiento de la galactosa como C, y un quinto subsitio (E) fuera del surco (parte superior derecha). Se muestra LacNAc enlazada en la lámina S-beta (abajo derecha) con extensiones en el subsitio B y E. Los aminoácidos pertinentes en la galectina-3 alrededor del subsitio B se indican con un código de una letra (gris). b) Estructura del sitio de reconocimiento de carbohidratos del CRD de galectina-3 (superficie lisa), con LacNAc enlazada (modelo de varilla). Los subsitios descritos en la Fig. 1a se indican debajo de la figura con Gal en el sitio C. Las flechas indican los espacios en el sitio B manipulados mediante formación de derivados en la posición 3 de la Gal (Sörme et al., 2002). Se denominan aminoácidos seleccionados. La GlcNAc de la LacNAc está en el sitio D.

Fig. 2. Galectinas de mamífero y su filogenia de un ancestro precordado (Houzelstein et al., 2004). Todos los CRD son de cualquiera de los dos tipos (F4 y F3, negro y gris, respectivamente) definidos por la correspondientes estructura del gen (límites exón-intrón) y apoyados por sus respectivas relaciones de secuencia. Las galectinas del precordado ancestral incluyen un galectina bi-CRD con uno de cada tipo de CRD (muy probablemente derivada en una etapa de evolución temprana de la duplicación de una galectina mono-CRD). La duplicación a gran escala de fragmentos del genoma en la evolución temprana de cordados - vertebrados dio lugar a las cuatro principales galectinas bi-CRD que se encuentran en los mamíferos. Eventos locales de supresión de la duplicación dieron lugar a galectinas mono-CRD relacionadas ya sea con el CDR del extremo terminal N o del C. Algunos de ellos ocurrieron en tiempos remotos más inciertos (flechas punteadas), mientras que otros son recientes y existe más certeza de los mismos (flechas de línea

continua). Duplicaciones recientes también han producido copias extra de galectinas bi-CRD en ciertos mamíferos (por ejemplo, dos copias adicionales de galectinas-9 en los seres humanos (no se muestran); galectina-6 en el ratón).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, en la fórmula mencionada anteriormente, X es S u O e Y es un grupo fenilo o carbonilo.

En la presente descripción, el término "grupo alquilo" se entiende que comprende de 1 a 12 átomos de carbono. Dicho grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Dicho grupo alquilo puede formar también un ciclo que comprende de 3 a 12 átomos de carbono.

En la presente descripción, el término "grupo alquenilo" se entiende que comprende de 2 a 12 átomos de carbono. Dicho grupo alquenilo comprende al menos un doble enlace.

En la presente descripción, el término "grupo arilo" se entiende que comprende de 4 a 18 átomos de carbono. Dicho grupo arilo puede ser un grupo fenilo o un grupo naftilo.

En la presente descripción, el término "grupo alcoxi" se entiende que comprende de 1 a 12 átomos de carbono. Dicho grupo alcoxi puede ser un grupo metoxi o un grupo etoxi.

En la presente descripción, el término "grupo alquilamino" se entiende que comprende de 1 a 12 átomos de carbono.

En la presente descripción, el término "grupo arilamino" se entiende que comprende de 4 a 12 átomos de carbono. Dicho "grupo arilamino" puede ser anilina, anilina carboxilada o anilina halogenada.

En la presente descripción, el término "grupo ariloxi" se entiende que comprende de 4 a 12 átomos de carbono. Dicho "grupo ariloxi" puede ser fenol, fenol carboxilado o fenol halogenado.

En la presente descripción, el término "grupo heteroarilo" se entiende que comprende de 4 a 18 átomos de carbono, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo, es decir, no es un carbono. Preferiblemente, dicho heteroátomo es N, O o S. Dicho grupo heteroarilo puede ser una quinolina, isoquinolina, piridina, un pirrol, furano o un grupo tiofeno.

Los grupos anteriormente mencionados, pueden naturalmente estar sustituidos con cualquier otro de los sustituyentes conocidos en el arte de la química orgánica. Los grupos también pueden estar sustituidos con dos o más de los sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes son grupos halógeno, alcoxi, nitro, sulfo, amino, hidroxilo, y carbonilo.

En aún otro aspecto de la invención, dicho compuesto es metil 3-(4-metilaminocarbonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-3-desoxi- β -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (21), bis-(3-desoxi-3-(4-(metilaminocarbonil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)- β -D galactopiranosil)sulfano (26).

En un aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier trastorno relacionado con el enlazamiento de un galectina con los receptores en un mamífero. En un aspecto de la invención, dicha galectina es galectina-3.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que se selecciona del grupo que consiste de inflamación, choque séptico, cáncer, y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple. Preferiblemente, dicho compuesto es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En incluso otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente como ingrediente activo junto con un adyuvante, diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica de la invención comprende de 1 a 99% en peso de un adyuvante, diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y de 1 a 99% en peso de un compuesto de acuerdo a la fórmula mencionada anteriormente.

Los compuestos, medicamentos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en un método para inhibición de condiciones asociadas con el enlazamiento de la galectina a los receptores en un mamífero comprendiendo el método la administración a dicho mamífero, de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente. En uno aspecto particularmente importante de la invención, dicha galectina es la galectina-3.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto de la invención que puede ser adaptado para administración oral, intravenosa, tópica, intraperitoneal, nasal, bucal, sublingual, o subcutánea, o para administración a través del tracto respiratorio en la forma de, por ejemplo, un aerosol o un polvo fino con

suspensión neumática. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede estar en la forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, parches transdérmicos o supositorios.

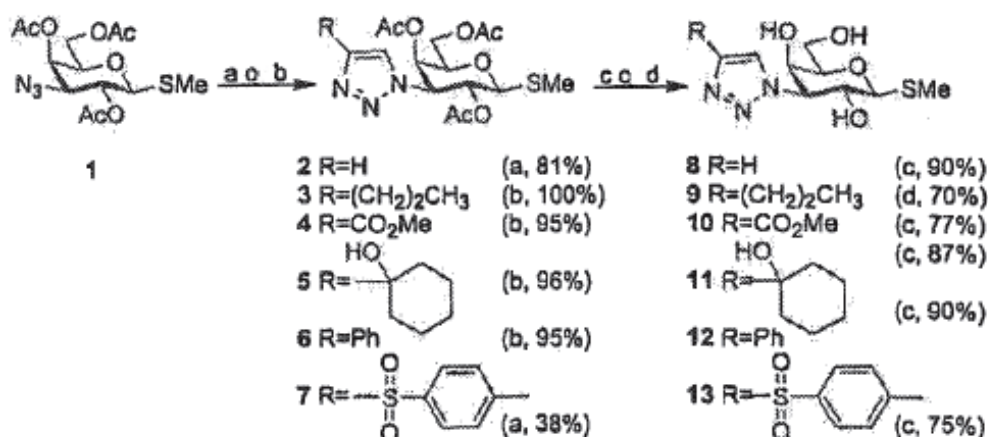
La composición farmacéutica de la presente invención pueden comprender opcionalmente dos o más compuestos de la presente invención. La composición también se puede usar junto con otros medicamentos dentro del estado del arte para el tratamiento de trastornos relacionados.

Las dosis típicas de los compuestos de la presente invención puede variar dentro de un amplio intervalo y dependerá de muchos factores, tales como la vía de administración, el requerimiento del individuo que necesita del tratamiento, el peso corporal del individuo, la edad y su condición general.

Los adyuvantes, diluyentes, excipientes y / o vehículos que se pueden utilizar en la composición de la invención deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los compuestos y los otros ingredientes de la composición farmacéutica, y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Los adyuvantes, diluyentes, excipientes y portadores que se pueden utilizar en la composición farmacéutica de la invención son bien conocidos por una persona capacitada en el arte.

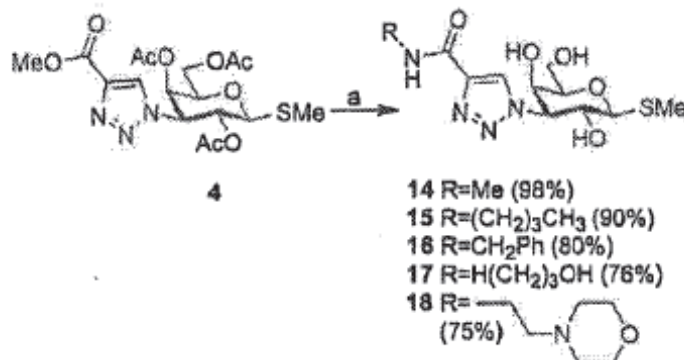
Síntesis de triazoles

El derivado 1 de 3-azido-galactósido se convirtió en los triazoles 2 y 7 por calentamiento con el correspondiente alquino en tolueno. Los triazoles 3 - 6 se sintetizaron bajo catálisis con Cu^+ (Tornøe et al., 2002), donde reaccionó la azida 1 con los alquinos apropiados en presencia de yoduro de cobre (Esquema 1). Los compuestos 2-7 se desprotegeron por tratamiento con metóxido de sodio metanólico o con metilamina en agua para producir los inhibidores de triazol 8 - 13.



Esquema 1. a) Tolueno, 100°C. b) Alquino, CuI, iPrEt₂N, tolueno. c) MeNH₂, H₂O. d) NaOMe, MeOH.

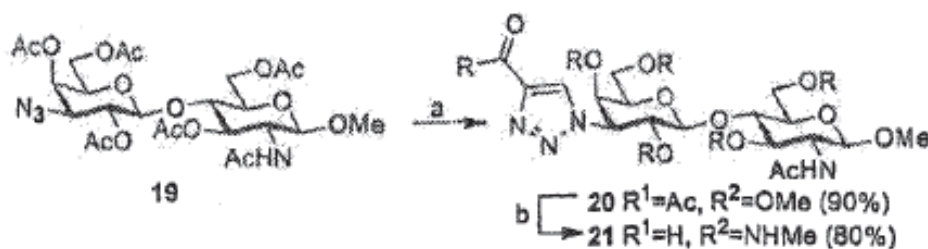
El éster metílico 3 podría ser simultáneamente de-O-acetilado y transformado en amidas primarias 14 - 18 mediante el tratamiento con la amina primaria correspondiente en agua o en metanol (Esquema 2).



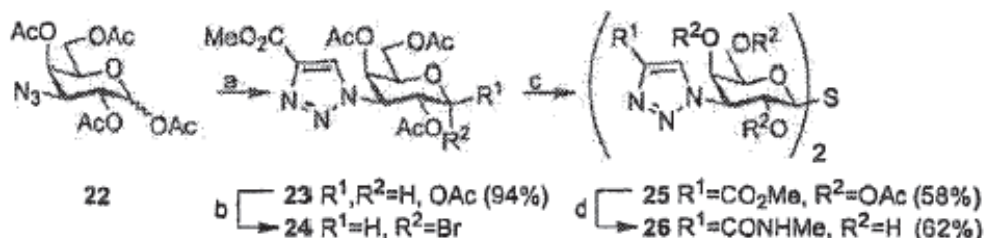
Esquema 2. a) Amina, agua o MeOH.

Se sintetizó un derivado de 3'-desoxi-3'-triazol-1-ilo de N-acetil-lactosamina 21 haciendo reaccionar el correspondiente derivado 3'-azido 19 con propiolato de metilo bajo catálisis con yoduro de cobre para producir el éster metílico 20, seguido por de-O-acetilación simultánea y la formación de metil amida mediante tratamiento con metilamina en agua.

Esquema 3:

Esquema 3. a) Propiolato de metilo, CuI, iPrEt₂N, tolueno. b) Metilamina, agua.

Se sintetizó un derivado de 3,3'-bis-triazol-1-ilo de tiodigalactósido 26 a partir de la 3-azido-3-desoxi galactosa acetilada 22 (Lowary y Hindsgaul, 1994). Se sometió el compuesto 22 a propiolato de metilo en presencia de yoduro de cobre para producir el derivado de triazol 23. La bromación de 23 produjo el bromuro de α-D-galactopiranosilo 24 lábil, que fue inmediatamente dimerizado al derivado de 3,3'-bis-triazol-1-il tiodigalactósido 25 protegido. La de-O-acetilación simultánea y la formación de la metil amida de 25 mediante tratamiento con metilamina en agua produjo 26.

Esquema 4. a) Propiolato de metilo, CuI, iPrEt₂N, tolueno. b) CH₂Cl₂, Ac₂O, HBr al 33% / AcOH. c) Na₂S, MS 4Å, MeCN. d) Metilamina, agua.

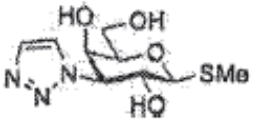
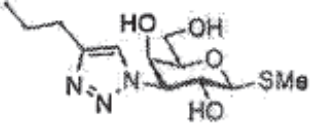
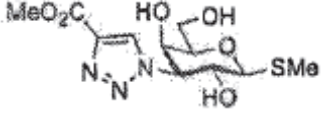
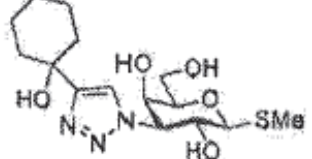
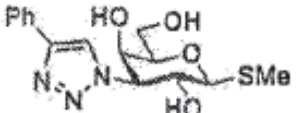
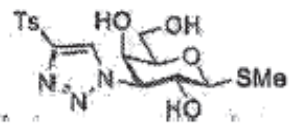
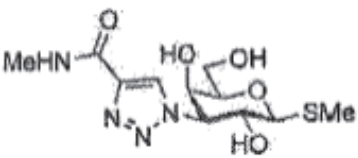
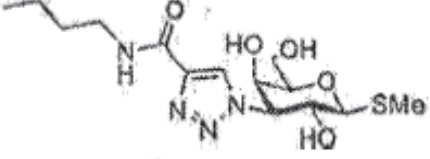
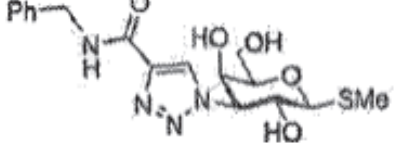
Evaluación de los valores de K_d contra galectina-3. Los compuestos 8 - 18, 21, y 26 fueron evaluados por su eficacia en la inhibición de la galectina-3 en un ensayo conocido basado en la polarización de la fluorescencia (Sörme et al., 2003a, 2004). (Tabla 1). Los inhibidores conocidos 27, 28 y 29 de la galectina-3 fueron incluidos como compuestos de referencia. Todos los nuevos galactósidos que portan un grupo triazol-1-ilo sustituido en posición 4 en C3 (9 - 18, K_d 141 - 4615 μM) fueron significativamente mejores inhibidores de galectina-3 que el galactósido de referencia 27 (K_d 5337 μM). En particular, los derivados de fenilo (12), tosilo (13), butilamida (15), y bencilamida (16) eran inhibidores inesperadamente potentes con un K_d de 107 - 147 mM, que es una mejora de 50 veces en comparación con el inhibidor de referencia 27 y sin precedentes en el campo de los inhibidores derivados de monosacárido de las galectinas.

La N-acetil-lactosamina es un mejor ligando natural para la galectina-3 que la galactosa. Por lo tanto, el compuesto 3'-triazol-1-il N-acetil-lactosamina 21 (K_d 5,8 μM) fue claramente mejor que el compuesto correspondiente de galactosa 14 y que el inhibidor de referencia estándar derivado de N-acetil-lactosamina 28. El compuesto 21 es tan buen inhibidor de galectina-3 como los mejores inhibidores reportados (Sörme et al., 2002).

El tiodigalactósido 29 es un inhibidor bien conocido con una afinidad por la galectina-3 similar a la de la N-acetil-lactosamina. Por lo tanto, el 3,3'-bis-triazol-1-il tiodigalactósido 26 (K_d 150 nM) también fue mucho mejor que el correspondiente compuesto de galactosa 14 y que los inhibidores de referencia estándar derivados de N-acetil-lactosamina 28 y el tiodigalactósido 29.

La potencia inhibidora inesperadamente alta de 21 y 26 contra la galectina-3 los vuelve adecuados como componentes activos en una composición farmacéutica manipulando las condiciones en las que la galectina-3 desempeña un papel patológico. La facilidad de preparación de los compuestos 21 y 26, a través de la cicloadición 1,3-dipolar de alto rendimiento entre las azidas y derivados de acetileno, les añade aún más valor como inhibidores de galectinas. En particular, el bis-3,3'-[1,2,3]-triazol-1-il-tiodigalactósido 26 es un inhibidor valioso en vista de su alta afinidad sin precedentes, síntesis eficiente y económica, y una esperada vida media *in vivo* más larga. Se puede esperar que los sustituyentes aromáticos no naturales de [1,2,3] triazol-1-ilo, así como el enlace tio-glucosídico de 26, mejoren la estabilidad hidrolítica y mejoren la absorción en el tracto gastrointestinal.

Tabla 1. Afinidad de los compuestos para la galectina-3 calculada a partir del ensayo por polarización de fluorescencia.

Estructura	Concentración experimental (μM)	K_d calculada (μM)
8	5000	21000
		
9	5000	4615
		
10	100	1408
		
11	1000	1377
		
12	200	147
		
13	200	141
		
14	1000	230
		
15	200	124
		
16	200	107
		

(continuación)

Estructura	Concentración experimental (μM)	K_d calculada (μM)
18	1000	571
21	8	5,8
26	1,6	0,15
Inhibidores de referencia:		
27	5000	5337
28	40	52
29	40	43

5

Metodología / Experimental

Procedimientos generales de síntesis

10

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante los siguientes métodos y procedimientos generales. Los ensayos con la galectina-3 de esta invención se pueden llevar a cabo mediante los siguientes métodos y procedimientos generales. Se debe apreciar que cuando se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, pH, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares, disolventes utilizados y pH, etc., pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

15

20

Los espectros de RMN se registraron con un instrumento Bruker DRX-400. Los desplazamientos químicos se dan en ppm, con respecto a los picos internos de disolvente residual. Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento se obtuvieron a partir de RMN ^1H se asignaron las resonancias de los protones a partir de experimentos COSY. Los espectros de masas FAB de alta resolución (HRMS) se registraron con un Instrumento JEOL SX-120. Los experimentos de polarización de fluorescencia se realizaron en un instrumento PolarStar (BMG, Offenbourg; Alemania). La cromatografía en columna se realizó sobre SiO_2 (Matrex, 60 Å, 35 - 70 μm , Grace Amicon) y la TLC se realizó sobre

SiO₂ 60 F₂₅₄ (Merck) con detección de bajo luz UV y se desarrolló con ácido sulfúrico acuoso. Las concentraciones se hicieron usando evaporación rotatoria con una temperatura del baño en o por debajo de 40 °C. Se secaron por destilación CH₂Cl₂ y CH₃CN a partir de CaH₂. Las microplacas eran de Costar, Corning, NY (poliestireno negro). Se produjo la galectina-3 humana recombinante en *Escherichia coli* y se purificó como se ha descrito previamente (S. M. Massa et al., 1993). La PBS contenía NaCl 118 mM, fosfato de Na/K 67 mM, pH 7,2, EDTA 2 mM, β-mercaptoetanol 4 mM.

Síntesis de 3-triazolil-galactósidos

10 Procedimientos típicos para la síntesis de un derivado de 3-triazolil-galactosidas:

Procedimientos generales para la preparación de 3-triazolilo-galactósidos.

15 Método A: Se calentó una mezcla de metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (Sörme et al, 2002) (10 mg, 0,028 mmol) y el correspondiente acetileno (4 eq.) en tolueno (1,5 ml) a 100 °C durante 12 h. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el producto por cromatografía en columna utilizando el eluyente indicado.

20 Método B: Se agitó una mezcla de 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (Sörme et al, 2002) (10 mg, 0,028 mmol), el derivado de acetileno (1 eq.), yoduro de cobre (0,5 mg, 0,1 eq.), diisopropiletilamina (1 eq.) y tolueno (1 ml) durante un tiempo (t) a una temperatura (T). Se evaporó el disolvente y el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando el eluyente indicado.

Metil 2,4,6-tri-O-acetil-3- (1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (2)

25 Método A, x = ácido propiólico, Columna SiO₂, heptano:EtOAc 3:2, rendimiento 8,7 mg, 81%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (bd, 1H, J_{H,H} = 0.8, triazol), 7.61 (bd, 1H, triazol), 5.71 (dd, 1H, J_{2,3} = 11.0, H-2), 5.57 (d, 1H, H-4), 5.19 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.2, H-3), 4.56 (d, 1H, J_{1,2} = 9.5, H-1), 4.14 (s, 3H, H-5, 2H-6), 2.25, 2.05, 2.04, 1.91 (cada s, cada 3H, 4CH₃).

30 RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.5, 168.6 (3C=O), 133.8, 122.0 (C-4', C-5'), 84.1 (C-1), 75.3 (C-5), 68,7 (C-4), 65.4 (C-2), 62.7 (C-3), 61.3 (C-6), 20.6, 20.4, 20.3 (3CH₃C = O), 11.5 (CH₃S).

35 MALDI-TOF MS para C₁₅H₂₂N₃O₇S [M+H]⁺ 388.

Metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-3- (4-propil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (3)

Método B, x = 1-pentino, t = 3 días, T = 50 °C, Columna SiO₂, heptano:EtOAc 5:2, rendimiento 11,9 mg, 100%.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (s, 1H, H-5'), 5.66 (dd, 1H, J_{2,3} = 11.1, H-2), 5.55 (d, 1H, H-4), 5.12 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.2, H-3), 4.53 (d, 1H, J_{1,2} = 9.5, H-1), 2.65 (td, 2H, J_{H,H} = 7.2, J_{H,H} = 1.4, CH₂Ar), 2.24, 2.05, 2.04, 1.91 (cada s, cada 3H, 4CH₃), 1.69 - 1.57 (m, 2H, CH₂), 0.89 (t, 3H, J_{H,H} = 7.3, CH₃CH₂).

45 RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.5, 168.5 (3C=O), 148.3 (C-4'), 119.1 (C-5'), 84.2 (C-19), 75.3 (C-5), 68.8 (C-4), 65,5 (C-2), 62.6 (C-3), 61.3 (C-6), 27.4 (CH₂Ar), 22.6 (CH₂), 20.5, 20.4, 20.3 (3CH₃C = O), 13.3 (CH₂), 11.5 (CH₃S).

MALDI-TOF MS para C₁₈H₂₈N₃O₇S [M+H]⁺ 430.

50 Metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-3- (4-metoxycarbonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (4)

Método B, x = Propiolato de metilo, t = 12 h, T = r.t., Columna SiO₂, heptano:EtOAc 3:2; rendimiento 11,6 mg (95%).

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, H-5'), 5.70 (dd, 1H, J_{1,2} = 9.5, H-1), 5.57 (d, 1H, J_{3,4} = 3.2, H-4), 5.18 (dd, 1H, H-3), 4.55 (d, 1H, J_{1,2} = 9.5, H-1), 4.14 (m, 3H, H-5, 2xH-6), 3.93 (s, 3H, CH₃O), 2.25, 2.08, 2.04, 1.92 (4s, cada 3H, CH₃). RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.9, 169.2, 161.0 (4C=O), 140.6 (C-4'), 126.8 (C-5'), 84.6 (C-1), 75.8 (C-5), 68.9 (C-4), 65.9 (C-2), 63.8 (C-3), 61.7 (C-6), 52.7 (CH₃O), 21.0, 20.9, 20.8 (3 CH₃C=O), 11.9 (CH₃S).

60 MALDI-TOF MS para C₁₇H₂₄N₃O₉S [M+H]⁺ 446.

Metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-3- (4-(1-hidroxi-1-ciclohexil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (5)

Método B, x = 1-etinil-1-ciclohexanol, t = 12 h, T = r.t., Columna SiO₂, heptano:EtOAc 3:2, rendimiento 12,0 mg, 96%.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H, H-5'), 5.67 (dd, 1H, J_{2,3} = 11.0, H-2), 5.54 (d, 1H, H-4), 5.13 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.2, H-3), 4.55 (d, 1H, J_{1,2} = 9.6, H-1), 4.13 (s, 3H, H-5, 2H-6), 2.24, 2.05, 2.04, 1.91 (cada s, cada 3H, 4CH₃), 1.81 -

- 1.25 (m, 11H, ciclohexilo).
- RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.4, 1.68.6 (3C=O), 155.7 (C-4'), 118.4 (C-5'), 84.1 (C-1), 75.3 (C-5), 69.4 (C-ciclohexilo), 68.8 (C-4), 65.5 (C-2), 62.7 (C-3), 61.3 (C-6), 38.1, 38.0, 25.2, 21.9, 21.8 (Ciclohexilo), 20.5, 20.4, 20.3 (3CH₃C = O), 11.5 (CH₃S).
- MALDI-TOF MS para C₂₁H₃₂N₃O₈S [M+H]⁺ 486.
- Metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-3- (4-fenil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (6)
- Método B, x = fenil acetileno, t = 3 días, T = r.t., Columna SiO₂, heptano:EtOAc 5:2; rendimiento 12,1 mg (95%).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H, H-5'), 7.80 - 7.78 (m, 2H, o-Ph), 7.44 - 7.40 (m, 2H, p-Ph), 7.34 (tt, 1H, J_{o,m} = 7.3, J_{o,p} = 1.1, p-Ph), 5.76 (dd, 1H, J_{2,3} = 11.0, H-2), 5.62 (d, 1H, H-4), 5.19 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.2, H-3), 4.57 (d, 1H, J_{1,2} = 9.5, H-1), 4.15 (s, 3H, H-4), 2.27 (s, 3H, CH₃S), 2.06, 2.05, 1.93 (3s, cada 3H, CH₃C=O).
- RMN ¹³C (100, 6 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.6, 168.6 (3C=O), 147.8 (C-4'), 129.9, 128.8, 128.3, 128.6, 117.9 (C-5'), 84.1 (C-1), 75.4 (C-5), 68.8 (C-4), 65.4 (C-2), 62.9 (C-3), 61.4 (C-6), 20.6, 20.4, 20.3 (3 CH₃C = O), 11.5 (CH₃S).
- MALDI-TOF MS para C₂₁H₂₆N₃O₇S [M+H]⁺ 464.
- Metil 2,4,6-tri-O-acetil-3- (4-p-tolilsulfonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (7)
- Método A, x = 1-etinil-p-tolil sulfona, Columna SiO₂, heptano:EtOAc 5:1 gradiente 7:2, rendimiento 5,7 mg, 38%.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H, H-5'), 7.88 (d, 2H, J_{H,H} = 8.4, Ph), 7.33 (d, 2H, Ph), 5.64 (dd, 1H, J_{2,3} = 11.0, H-2), 5.51 (d, 1H, H-4), 5.15 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.2, H-3), 4.53 (d, 1H, J_{1,2} = 9.5, H-1), 4.12 (m, 3H, H-5, 2H-6), 2.42 (s, 3H, CH₃Ph), 2.23 (s, 3H, CH₃S), 2.03, 2.00, 1.87 (cada s, cada 3h, 3CH₃C = O). RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 169.3, 168.6 (3C=O), 149.5, 145.0, 139.9 (C-4', C-1PH, C-4PH), 129.8, 127.9 (cada 2C, PH), 124.9 (C-5'), 83.9 (C-1), 75.2 (C-5), 68.3 (C-4), 65.2 (C-2), 63.5 (C-3), 61.1 (C-6), 21.6, 20.5, 20.3, 20.1 (3CH₃C = O, CH₃PH), 11.4 (CH₃S).
- FAB HRMS Calculada para C₂₁H₂₇O₉N₃S₃Na [M+Na]⁺ 564,1086; encontrada 564,1093.
- Procedimiento general para desprotección de los compuestos 2 - 3 y 5 - 7 para producir 8 - 9 y 11 - 13:
- Se disolvió el azúcar protegido (10 mg) en metilamina (solución al 40% en agua, 2 mL) y se agitó durante la noche. Después de este tiempo, se evaporó la mezcla y se purificó el producto por cromatografía en columna.
- Metil 3-desoxi-3-(1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (8)
- Columna SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 17:1, rendimiento 6,0 mg, 90%.
- RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (d, 1H, J_{H,H} = 1.0, triazol), 7.74 (d, 1H, triazol), 4.83 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.0, J_{2,3} = 10.5, H-3), 4.46 (d, 1H, J_{1,2} = 9.4, H-1), 4.20 (dd, 1H, H-2), 4.09 (d, 1H, H-4), 3.80 - 3.66 (m, 3H, H-5, 2H-6), 2.25 (s, 3H, CH₃S).
- RMN ¹³C (100,6 MHz, MeOD) δ 133.8, 125.4 (C-4', C-5'), 88.7 (C-1), 81.0 (C-5), 69.8 (C-4), 68.8 (C-3), 67.7 (C-2), 62.4 (C-6), 12.6 (CH₃S).
- FAB HRMS Calculada para C₉H₁₅N₃O₄SNa [M+Na]⁺ 284,0681; encontrada 284,0677.
- Metil 3-desoxi-3- (4-propil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (9)
- Columna SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 20:1, rendimiento 5,5 mg, 77%.
- RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H, H-5'), 4.72 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.0, H-3), 4.44 (d, 1H, J_{1,2} = 9.4, H-1), 4.17 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.4, H-2), 4.07 (d, 1H, H-4), 3.78 - 3.67 (m, 3H, H-5, 2H-6), 2.67 (t, 2H, J_{H,H} = 7.5, CH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃S), 1.69 (m, 2H, CH₂), 0.97 (t, 3H, J_{H,H} = 7.3, CH₃).
- RMN ¹³C (100,6 MHz, MeOD) δ 148.4 (C-4'), 122.8 (C-5'), 88.8 (C-1), 81.1 (C-5), 69.8 (C-4), 68.8 (C-3), 67.7 (C-2), 62.4 (C-6), 28.5 (CH₂), 23.8 (CH₂), 14.1 (CH₃), 12.1 (CH₃S).
- FAB HRMS Calculada para C₁₂H₂₂N₃O₄S [M+H]⁺ 304,1331; encontrada 304,1346.
- Metil 3- (4-metoxycarbonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (10)
- Se disolvió el compuesto 4 (10 mg, 0,023 mmol) en metanol (1,5 ml) y se agitó durante la noche a temperatura

ambiente con una solución de metóxido de sodio 1 M (0,5 ml). Se neutralizó la mezcla con resina Duolite^{MR}, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 25:1) para producir 10 (5 mg, 70%).

5 RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8.73 (s, 1H, H-5'), 5.03 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.0, J_{2,3} = 10.7, H-3), 4.65 (d, 1H, J_{1,2} = 9.6, H-1), 4.31 (t, 1H, H-2), 4.22 (d, 1H, H-4), 3.98 (dd, 1H, H-5), 3.95 (s, 3H, CH₃O), 3.80 (dd, 1H, J_{6a,5b} = 11.8, J_{5,6a} = 7.3, H-6a), 3.73 (dd, 1H, J_{5,6b} = 5.0, H-6b), 2.28 (s, 3H, CH₃S).

10 RMN ¹³C (100,6 MHz, D₂O) δ 162.8 (C=O), 139.5 (C-4'), 129.0 (C-5'), 87.0 (C-1), 79.6 (C-5), 68.2 (C-4), 67.5 (C-3), 66.4 (C-2), 61.1 (C-6); 53.0 (CH₃O), 11.8 (CH₃S).

FAB HRMS Calculada para C₁₁H₁₇O₆N₃SNa [M+Na]⁺ 342,0734; encontrada 342,0723.

15 Metil 3-desoxi-3-(4-(1-hidroxi-1-ciclohexil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (11)

Columna SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 17:1, rendimiento 6,9 mg, 87%.

20 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 7.93 (s, 1H, H-5'), 4.74 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.6, J_{3,4} = 3.0, H-3), 4.45 (d, 1H, J_{1,2} = 9.4, H-1), 4.18 (dd, 1H, H-2), 4.08 (d, 1H, H-4), 3.82 - 3.53 (m, 3H, H-5, 2H-6), 2.25 (s, 3H, CH₃S), 2.02 - 1.28 (m, 10H, Ciclohexilo).

RMN ¹³C (100,6 MHz, MeOD) δ 156.3 (C-4'), 121.9 (C-5'), 88.7 (C-1), 81.0 (C-5), 70.4 (ciclohexilo), 69.8 (C-4), 68.8 (C-3), 67.7 (C-2), 62.3 (C-6), 38.9[2C], 26.6, 23.1[2C] (Ciclohexilo), 12.1 (CH₃S).

25 FAB HRMS Calculada para C₁₅H₂₆O₅N₃S [M+H]⁺ 360,1593; encontrada 360,1596.

Metil 3-desoxi-3-(4-fenil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (12)

Columna SiO₂, heptano:EtOAc 1:3, rendimiento 6,5 mg, 90%.

30 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7.84 - 7.81 (m, 2H, o-Ph), 7.45 - 7.41 (m, 2H, m-Ph), 7.33 (tt, 1H, J_{m,p} = 7.4, J_{o,p} = 1.2, p-Ph), 4.83 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.0, H-3), 4.49 (d, 1H, J_{1,2} = 9.4, H-1), 4.27 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.5, H-2), 4.14 (d, 1H, H-4), 3.82 - 3.68 (m, 3H, H-5, 2H-6), 2.27 (s, 3H, CH₃S).

35 RMN ¹³C (100,6 MHz, MeOD) δ 148.3 (C-4'), 131.9, 130.0[2C], 129.2[2C], 126.6 (Ph), 121.8 (C-5'), 88.7 (C-1), 81.0 (C-5), 69.8 (C-4), 69.1 (C-3), 67.7 (C-2), 62.4 (C-6), 12.1 (CH₃S).

FAB HRMS Calculada para C₁₅H₂₀N₃O₄S [M+H]⁺ 338,1174; encontrada 338,1179.

40 Metil 3-desoxi-3-(4-p-tolilsulfonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-1-tio-β-D-galactopiranosido (13)

Columna SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 17:1, rendimiento 5,8 mg, 75%,

45 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H, H-5'), 7.91 (d, 2H, J_{H,H} = 8.3, o-Ph), 7.41 (d, 2H, J_{H,H} = 8.0, m-Ph), 4.88 (dd, 1H, H-3 parcialmente oscurecido bajo un pico de H₂O), 4.43 (d, 1H, J_{1,2} = 9.3, H-1), 4.19 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.4, H-2), 4.05 (d, 1H, J_{3,4} = 2.9, H-4), 3.78 - 3.60 (m, 3H, H-5, 2H-6), 2.46, 2.25 (cada s, cada 3H, 2CH₃).

RMN ¹³C (100,6 MHz, MeOD) δ 149.6, 146.6, 139.1 (C-4', C-1Ph, C-4PH), 131.1, 129.0 (cada 2C, Ph), 128.0 (C-5'), 88.5 (C-1), 80.8 (C-5), 69.6 (C-3), 69.4 (C-4), 67.5 (C-2), 62.3 (C-6), 21.6 (CH₃Ph), 11.9 (CH₃S).

50 Procedimiento general para la preparación de amidas 14 - 18

Se agitó el éster 4 (10 mg, 0,023 mmol) con la amina (x, 0,25 mL) en agua o metanol (1,0 mL) durante un tiempo (t) y una temperatura (T). Se purificó el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente mediante cromatografía en columna usando el eluyente indicado.

55 Metil 3-(4-metilaminocarbonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (14)

x = Metil amina, t = 12 horas, Columna SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 15:1, rendimiento: 7,0 mg, 98%.

60 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (s, 1H, H-5'), 4.84 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.6, J_{3,4} = 3.0, H-3), 4.46 (d, 1H, J_{1,2} = 9.2, H-1), 4.19 (dd, 1H, H-2), 4.10 (d, 1H, H-4), 3.80 - 3.67 (m, 3H, H-5, 2H-6), 2.92 (s, 3H, CH₃N), 2.25 (s, 3H, CH₃S).

RMN ¹³C (100,6 MHz, MeOD) δ 163.4 (C=O), 143.5 (C-4'), 126.6 (C-5'), 88.6 (C-1), 81.0 (C-5), 69.6 (C-4), 69.1 (C-3), 67.7 (C-2), 62.4 (C-6), 26.1 (CH₃N), 12.0 (CH₃S).

65 FAB HRMS Calculada para C₁₁H₁₈N₄O₅SNa [M+Na]⁺ 341,0896; encontrada 341,0892.

Metil 3- (4-butilaminocarbonil-1H-[1,2,3]-triazol-1'-il)-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (15)

x = Butil amina, t = 12 horas, T = r.t., Columna SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 25:1, rendimiento: 7,2 mg, 90%.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8.54 (s, 1H, H-5'), 5.01 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.7, H-3), 4.65 (d, 1H, J_{1,2} = 9.6, H-1), 4.32 (t, 1H, H-2), 4.22 (d, 1H, J_{3,4} = 2.8, H-4), 3.98 (dd, 1H, H-5), 3.80 (dd, 1H, J_{6a,6b} = 11.7, J_{5,6a} = 7.3, H-6a), 3.73 (dd, 1H, J_{5,6b} = 5.0, H-6b), 3.40 (t, 2H, J_{H,H} = 7.0, CH₂N), 2.28 (s, 3H, CH₃S), 1.59 (m, 2H, CH₂), 1.37 (m, 2H, CH₂), 0.91 (t, 3H, J_{H,H} = 7.0, CH₃).

RMN ¹³C (100,6 MHz, D₂O) δ 162.3 (C=O), 142.5 (C-4'), 126.4 (C-5'), 87.0 (C-1), 79.7 (C-5), 68.3 (C-4), 67.4 (C-3), 66.4 (C-2), 61.1 (C-6), 39.5 (CH₂N), 30.9 (CH₂), 19.8 (CH₂), 13.3 (CH₃CH₂), 11.8 (CH₃S).

FAB HRMS Calculada para C₁₄H₂₅N₄O₅S [M+H]⁺ 361,1546; encontrada 361,1542.

Metil 3- (4-bencilaminocarbonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (16)

x = Bencilamina, t = tres días, T = r.t., Columna SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 25:1, rendimiento: 7,0 mg, 80%

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8.58 (s, 1H, H-5'), 7.41 - 7.35 (m, 5H, Ph), 5.02 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.7, H-3), 4.65 (d, 1H, J_{1,2} = 9.6, H-1), 4.62 (s, 2H, CH₂), 4.32 (t, 1H, H-2), 4.23 (d, 1H, J_{3,4} = 2.8, H-4), 3.98 (dd, 1H, H-5), 3.80 (dd, 1H, J_{5,6a} = 7.4, J_{6a,6b} = 11.7, H-6a), 3.73 (dd, 1H, J_{5,6b} = 5.0, H-6b), 2.28 (s, 3H, CH₃S).

RMN ¹³C (100,6 MHz, D₂O) δ 162.4 (C=O), 142.4 (C-4'), 138.1, 129.2[2C], 127.9, 127.6 [2C] (Ph), 126.6 (C-5'), 87.0 (C-1), 79.7 (C-5), 68.3 (C-4), 67.4 (C-3), 66.4 (C-2), 61.1 (C-6), 43.2 (CH₂Ph), 11.8 (CH₃S).

FAB HRMS Calculada para C₁₇H₂₂N₄O₅SNa [M+Na]⁺ 417,1209; encontrada 417,1224.

Metil 3-{4- (3-hidroxiprop-1-ilaminocarbonil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il}-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (17)

x = 3-aminopropanol, t = dos días, T = 45 °C, Columna SiO₂, CH₄Cl₂:MeOH 10:1, rendimiento: 7,0 mg, 66%

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8.56 (s, 1H, H-5'), 5.01 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.0, J_{2,3} = 10.6, H-3), 4.65 (d, 1H, J_{1,2} = 9.6, H-1), 4.32 (t, 1H, H-2), 4.22 (d, 1H, H-4), 3.98 (dd, 1H, H-5), 3.80 (dd, 1H, J_{5,6a} = 7.4, J_{6a,6b} = 11.8, H-6a), 3.73 (dd, 1H, J_{5,6b} = 5.0, H-6b), 3.69 (t, 2H, J_{H,H} = 6.4, CH₂O), 3.49 (t, 2H, J_{H,H} = 6.9, CH₂N), 2.28 (s, 3H, CH₃S), 1.87 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (100,6 MHz, D₂O) δ 162.4 (C=O), 142.5 (C-4'), 126.4 (C-5'), 87.0 (C-1), 79.7 (C-5), 68.3 (C-4), 67.4 (C-3), 66.4 (C-2), 61.1 (C-6), 59.6 (CH₂O), 36.7 (CH₂N), 31.3 (CH₂), 11.8 (CH₃S).

FAB HRMS Calculada para C₁₃H₂₂N₄O₆SNa [M+Na]⁺ 85,1158; encontrada 85,1180.

Metil 3-{4-[2- (N-morfolino)-etil-aminocarbonil]-1H-[1,2,3]-triazol-1-il}-3-desoxi-1-tio-β-D-galactopiranosido (18)

x = N-morfolino etilamina, t = cuatro días, T = 45 °C, Columna SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 17:1, rendimiento: 7,0 mg, 75%.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H, H-5'), 4.85 (oscurecido bajo el pico de H₂O, 1H, H-3), 4.46 (d, 1H, J_{1,2} = 9.2, H-2), 4.19 (dd, 1H, J_{2,3} = 10.4, H-2), 4.09 (d, 1H, J_{1,4} = 2.9, H-4), 3.80 - 3.66 (m, 7H, H-5, 2H-6, 2 (CH₂O)), 3.55 (t, 2H, J_{H,H} = 6.6, CH₂NC = O), 2.59 (t, 2H, J_{H,H} = 6.6, CH₂N), 2.53 (bt, 4H, 2 (CH₂N), 2 - 2.5 (s, 3H, CH₃S).

RMN ¹³C (100,6 MHz, MeOD) δ 162.7 (C=O), 143.5 (C-4'), 126.7 (C-5'), 88.6 (C-1), 80.9 (C-5), 69.6 (C-4), 69.1 (C-3), 67.8 ((CH₂)₂O), 67.7 (C-2), 62.3 (C-6), 58.5 (CH₂N), 54.7 ((CH₂)₂N), 36.9 (CH₂NC=O), 12.0 (CH₃S).

FAB HRMS Calculada para C₁₆H₂₇N₅O₆SNa [M+Na]⁺ 440,1580; encontrada 440,1579.

Metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-3-(4-metoxicarbonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-β-D-galactopiranosil-(1 → 4)-2-acetamido-3,6-di-O-acetil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (20)

Se agitó una mezcla de metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi-β-D-galactopiranosido (1 → 4)-2-acetamido-3,6-di-O-acetil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido 19 (preparado por O-acetilación sencilla del Metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi-β-D-galactopiranosil (1 → 4)-2-acetamido-6-O-acetil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido conocido; Sörme et al., 2002) (10 mg, 0,028 mmol), el derivado de acetileno (1 eq.), yoduro de cobre (0,5 mg, 0,1 eq.), diisopropiletilamina (1 eq.) y tolueno (1 mL) durante 24 h a 45°. Se evaporó el solvente y se purificó el producto por cromatografía en columna (SiO₂, Tolueno : Acetona 2:1) para producir 20 (10,1 mg, 90%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, H-5"), 5.64 (d, 1H, J_{2,NH} = 9.4, NH), 5.55 (dd, 1H, J_{2',3} = 11.5, H-2'), 5.49 (d, 1H, J_{3',4'} = 3.2, H-4'), 5.16 (dd, 1H, H-3'), 5.12 (dd, 1H, J_{2,3} = 9.7, H-3), 4.68 (d, 1H, J_{1',2'} = 7.6, H-1'), 4.49 (dd, 1H, J_{5,6a} = 2.6, J_{H,H} = 11.9, H-6a), 4.40 (d, 1H, J_{1,2} = 7.7, H-1), 4.16 (dd, 1H, J_{5,6b} = 5.4, H-6b), 4.10 (s, 3H, H-5', 2H-6'), 4.03 (dt, 1H,

- H-2), 3.93 (s, 3H, CH₃O), 3.83 (t, 1H, J = 8.7, H-4), 3.65 (ddd, 1H, H-5), 3.46 (s, 3H, CH₃O), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 6H, 2CH₃), 2.05, 1.98, 1.89 (cada s, cada 3H, 3CH₃C=O).
- 5 RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.3, 170.2, 170.1, 169.0, 168.7, 160.5 (7C=O), 140.1 (C-4''), 126.7 (C-5''), 101.7 (C-1), 101.0 (C-1'), 75.7 (C-4'), 72.5 (C-5), 72.1 (C-3), 71.7 (C-5'), 67.8 [2C] (C-2', C-4'), 62.1 (C-3'), 62.0 (C-6), 60.7 (C-6'), 56.6 (CH₃O), 53.2 (C-2), 52.2 (CH₃O), 23.2, 20.7[2C], 20.5, 320.2, 20.1 (6CH₃).
- FAB HRMS Calculada para C₂₉H₄₁N₄O₁₇ [M+H]⁺ 717,2467; encontrada 717,2457.
- 10 Metil 3- (4-metilaminocarbonil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-3-desoxi-β-D-galactopiranosil-(1 → 4)-2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (21)
- Se disolvió el compuesto 20 (10 mg) en metilamina (40% en agua, 2 mL), se agitó durante 12 h, se concentró, y purificó por cromatografía en columna. (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 5:1) para producir 21 (5,6 mg, 80%).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8.55 (s, 1H, H-5''), 5.01 (dd, 1H, J_{3',4'} = 2.9, J_{2',3'} = 11.2, H-3'), 4.74 (d, 1H, J_{1',2'} = 7.6, H-1'), 4.67 (d, 1H, J_{1,2} = 7.8, H-1), 4.24 (dd, 1H, H-2'), 4.17 (d, 1H, H-4'), 4.00 (m, 2H, H-5', H-6a), 3.87 - 3.72 (m, 6H, H-2, 2H-6', H-3, H-4, H-6b), 3.61 (m, 1H, H-5), 3.50 (s, 3H, CH₃O), 2.94 (s, 3H, CH₃N), 2.04 (s, 3H, CH₃C=O).
- 20 RMN ¹³C (100,6 MHz, D₂O) δ 175.1, 162.9 (2C=O) 142.4 (C-4''), 126.3 (C-5''), 103.4 (C-1'), 102.2 (C-1), 76.4 (C-5'), 75.1 (C-5), 68.2 (C-2'), 68.0 (C-4'), 66.0 (C-3'), 60.3 (C-6), 57.5 (CH₃O), 55.4 (C6'), 78.8, 72.9, 61.1 (C-2, C-3, C-4), 26.0 (CH₃N), 22.5 (CH₃C=O).
- FAB HRMS Calculada para C₁₉H₃₂N₅O₁₁ [M+H]⁺ 506,2099; encontrada 506,2101.
- 25 1,2,4,6-Tetra-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(metoxycarbonil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il]-D-galactopiranososa 23
- Se agitó una mezcla de 1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-azido-3-desoxi-D-galactopiranososa 22 (Lowary y Hindsgaul, 1994) (10 mg, 0,027 mmol), propiolato de metilo (2,4 mL, 1 eq.), yoduro de cobre (0,6 mg, 0,1 eq.), diisopropiletilamina (1 eq.), y tolueno (1 mL) durante 12 h a r.t. Se evaporó el solvente y se purificó el producto por cromatografía en columna (SiO₂, heptano:EtOAc 2:1) para producir 23 (12,2 mg, 93%).
- 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H, H-5'A), 8.10 (s, 1H, H-5'B), 6.50 (d, 1H, J_{1,2} = 3.5, H-1A), 5.92 (dd, 1H, J_{2,3} = 11.8, H-2A), 5.83 (m, 2H, H-1B, H-2B), 5.59 (d, 1H, H-4A), 5.54 (d, 1H, H-4B), 5.40 (dd, 1H, J_{3,4} = 3.0, H-3A), 5.22 (dd, 1H, J_{2,3} = 11.0, J_{3,4} = 3.3, H-3B), 4.50 (t, 1H, J = 6.5, H-5A), 4.25 - 4.07 (m, 5H, H-5B, 2H-6B, 2H6A), 3.95 (s, 6H, CH₃OA, CH₃OB), 2.21, 2.16, 2.15, 2.12, 2.09, 2.08, 1.88, 1.87 (cada s, cada 3H, 8CH₃), 2.04 (s, 6H, 2CH₃).
- 35 RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 170.1, 169.3, 169.0, 168.9, 168.7, 168.6, 168.5, 160.6, 160.5 (10 C=O), 140.2, 140.1 (C-4'A, C-4'B), 126.6 (C-5'A, C-5'B), 92.4 (C-1B), 88.9 (C-1A), 72.7 (C-5H), 68.9 (C-5A), 68.1 (C-4A), 67.9 (C-4B), 66.5 (C-2B), 65.2 (C-2A), 62.2 (C-3B), 61.0, 60.8 (C-6A, C-6B), 58.2 (C-3A), 52.3 (CH₃OA, CH₃OB), 20.7, 20.6, 20.5[2C], 20.2[2C], 20.1, 20.0 (8 CH₃).
- 40 Bromuro de 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(metoxycarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-α-D-galactopiranosilo (24)
- 45 Se disolvió 1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(metoxycarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-D-galactopiranososa 23 (33 mg, 0,072 mmol) en diclorometano (1 ml) que se había secado sobre tamices moleculares 4Å. Se agregaron anhídrido acético (14 µl, 0,20 mmol) y HBr (0,2 ml de una solución al 33% en AcOH), y se agitó la mezcla bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. Después de 3 h 15 min, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 ml) y se vertió en agua helada (30 ml). Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ (30 ml de una solución acuosa saturada), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en columna para producir 24 (16 mg, 46%), que se usó inmediatamente en la síntesis de 25.
- 50 Bis-[2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(metoxycarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranosil]sulfano (25)
- 55 Se secó sulfuro de sodio noahidratado (42 mg, 0,14 mmol) al aire usando una pistola de calor y después se dejó enfriar al vacío. Se añadieron tamices moleculares 4 Å (aproximadamente 20 mg). Se disolvió el compuesto 24 (16 mg, 0,033 mmol) en acetonitrilo destilado (1 ml) y se añadió al recipiente de reacción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h 30 min. Después de este tiempo, la TLC (heptano: EtOAc 1: 3) indicó el consumo completo del material de partida (R_f 0,7) y la presencia de un producto principal (R_f 0,2). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml) y se vertió en H₂SO₄ (30 ml de una solución acuosa al 10%). Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (SiO₂, heptano: EtOAc 1: 4) para producir 25 (8 mg, 58%).
- 60

Bis-(3-desoxi-3-{4-[(metilamino)carbonil]-1H-1,2,3-triazol-1-il} -β-D-galactopiranosil)sulfano (26)

Se suspendió el compuesto 25 (11 mg, 0,012 mmol) en una solución de metilamina (40% en agua, 2 ml). SE agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. Después de este tiempo, se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por HPLC (fase inversa C18, gradiente de H₂O → MeCN) para producir 26 (3,5 mg, 62%). Sólido de color blanco;

RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 2.93 (6H, s, NHCH₃), 3.72 (2H, dd, J_{5,6} 4.4 Hz, J_{6,6'} 11.9 Hz, H-6), 3.81 (2H, dd, J_{5,6} 7.4 Hz, H-6'), 4.01 (2H, dd, H-5), 4.21 (2H, d, J_{3,4} 2.6 Hz, H-4), 4.38 (2H, at, J 10.2 Hz, H-2), 5.03 (2H, dd, J_{2,3} = 10.7 Hz, H-3), 5.11 (2H, d, J_{1,2} = 9.8 Hz, H-1), 8.55 (2H, s, triazol-H) ;

FAB HRMS Calculado para C₂₀H₃₁N₈O₁₀S [M+H]⁺ 575,1884; encontrado 575,1887.

Evaluación de 8 - 18, 21, y 26 como inhibidores de galectina-3 mediante el uso de polarización de fluorescencia

Se evaluaron los compuestos 8 - 18, 21, y 26, junto con los compuestos de referencia conocidos 27, 28, y 29, por su eficacia en la inhibición de la galectina-3 en un ensayo conocido basado en la polarización de fluorescencia (Sörme et al., 2003a, 2004). A 100 µl de galectina-3 (1 µM) y una sonda fluorescente (2-(fluoresceína-5/6-il-carbonil)-aminoetil 4-O-[3-O-(4-metoxibencil)-β-D-galactopiranosil]-β-D-glucopiranosido, 0,1 µM) se le añadió una solución de inhibidor (3,2 - 10.000 µM, 100 µl), se incubó la placa con agitación rotatoria lenta en la oscuridad durante 5 minutos, y se midió la polarización de fluorescencia medida a temperatura ambiente. Se midió la fluorescencia desde arriba en placas de microtitulación de 96 pozos (poliestireno negro, Costar, Corning, NY) usando un instrumento PolarStar (BMG, Offenburg, Alemania). Se incluyeron los pozos de control que contenían solamente sonda fluorescente o fluoresceína. Todas las diluciones y las mediciones se realizaron en PBS.

Ejemplos de eficacia *in vivo* de la inhibición de la galectina en inflamación y cáncer.

Inflamación

Como se mencionó anteriormente, muchos estudios sugieren un papel de la galectina-3 en la mejora de la respuesta inflamatoria. Por ejemplo, la adición de la galectina-3 a leucocitos neutrófilos de un sitio de inflamación, o cebado por la exposición a LPS, da como resultado el aumento de la generación de radicales de oxígeno tóxicos. La lactosa puede inhibir esta respuesta (Karlsson et al., 1998; Almquist et al., 2001). En otro estudio (Sano et al., 2000), se encontró que la galectina-3 era quimiotáctica de macrófagos y monocitos, tanto *in vitro* como *in vivo*. Tanto la lactosa como el CRD aislado de la galectina-3 (galectina 3C), capaces de enlazarse con el mismo receptor de sacáridos que la galectina-3, pero no de entrelazarlo (véase más adelante), actuaron como inhibidores de esta respuesta. Las sustancias descritas en la presente invención serían mucho más eficaces como inhibidores de las respuestas antes mencionadas que la lactosa, ya que son inhibidores mucho más potentes de la galectina-3. También serían mucho más útiles *in vivo* que la lactosa y la galectina-3C, ya que son moléculas pequeñas, más hidrófobas y, probablemente, más estables a la degradación.

Cáncer

Como se mencionó anteriormente, varios estudios de modelos de cáncer humano en ratones indican que la expresión mejorada de galectina-3 trae como resultado un crecimiento más rápido del tumor y más metástasis (Bresalier et al., 1998; revisado por Leffler, 2001 y Takenaka et al. en Leffler (editor), 2004b). La inyección de un sacárido con potencia inhibidora de galectina-3, pero quizás también de otras proteínas, se reportó que disminuía el cáncer de próstata en rata (Pienta et al., 1995). Por lo tanto, se espera que inhibidores potentes de molécula pequeña de galectina-3 tengan efectos anticancerígenos similares a los de la galectina-3C (John et al., 2003).

Referencias

- Ahmad, N., Gabius, H. J., Andre, S., Kaltner, H., Sabesan, S., Roy, R., Liu, B., Macaluso, F., y Brewer, C. F. (2004) Galectin-3 precipitates as a pentamer with synthetic multivalent carbohydrates and forms heterogeneous cross-linked complexes. *J. Biol. Chem.* 279: 10841 - 10847.
- Almkvist, J., Fältdt, J., Dahlgren, C., Leffler, H., y Karlsson, A. (2001) Lipopolysaccharide- induced gelatinase granule mobilization primes neutrophils for activation by galectin-3 and f-Met-Leu-Phe. *Infect. Immun.* Vol. 69: 832 - 837.
- André, S., Ortega, P. J. C., Perez, M. A., Roy, R., y Gabius, H.-J.(1999) Lactose-containing starburst dendrimers: influence of dendrimer generation and binding-site orientation of receptors (plant/animal lectins and immunoglobulins) on binding properties. *Glycobiology* 11:1253 - 1262.
- André, S., Kaltner, H., Furuike, T., Nishimura, S.-I., y Gabius, H.-J. (2004) Persubstituted Cyclodextrin-Based Glycoclusters as Inhibitors of Protein-Carbohydrate Recognition Using Purified Plant and Mammalian Lectins and Wild-Type and Lectin-Gene-Transfected Tumor Cells as Targets. *Bioconj. Chem.* 15: 87 - 98.
- Arnusch, C. J., André, S., Valentini, P., Lensch, M., Russwurm, R., Siebert, H.-C., Fischer, M. J. E., Gabius, H.-J., y Pieters, R. J. (2004) Interference of the galactose-dependent binding of lectins by novel pentapeptide ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14: 1437 - 1440.
- Barondes, S. H., Cooper, D. N. W., Gitt, M. A., y Leffler, H. (1994). Galectins. Structure and function of a large family of

- animal lectins. *J. Biol. Chem.* 269: 20807 - 20810.
- Bresalier, R. S., Mazurek, N., Sternberg, L. R., Byrd, J. C., Yunker, C. K., Nangia-Makker, P., Raz, A. (1998) Metastasis of human colon cancer is altered by modifying expression of the beta-galactoside-binding protein galectin 3. *Gastroenterology* 115: 287 - 296.
- 5 Brewer, C. F., Miceli, M. C., y Baum, L. G. (2002) Clusters, bundles, arrays and lattices: novel mechanisms for lectin-saccharide-mediated cellular interactions. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 12: 616 - 623.
- David, A., Kopecková, P., Minko, T., Rubinstein, A., y Kopecek, J. (2004) Design of a multivalent galactoside ligand for selective targeting of HPMA copolymer-doxorubicin conjugates to human colon cancer cells. *Eur. J. Cancer* 40: 148 - 157.
- 10 Glinsky, G. V., Price, J. E., Glinsky, V. V., Mossine, V. V., Kiriakova, G., Metcalf, J. B. (1996) Inhibition of human breast cancer metastasis in nude mice by synthetic glycoamines. *Cancer Res.* 56: 5319 - 5324.
- Houzelstein, D., Goncalves, I. R., Fadden, A. J., Sidhu, S. S., Cooper, D. N., Drickamer, K., Leffler, H., y Poirier, F. (2004) Phylogenetic Analysis of the Vertebrate Galectin Family. *Mol. Biol. Evol.* ????
- 15 Hsu, D. K., Yang, R. Y., Pan, Z., Yu, L., Salomon, D. R., Fung-Leung, W. P., Liu, F. T. (2000) Targeted disruption of the galectin-3 gene results in attenuated peritoneal inflammatory responses. *Am. J. Pathol.* 156: 1073 - 1083.
- Huflejt M. E., Mossine V. V., Naidenko O, Jazayeri M, Rogers P, Tinari N, Iacobelli S, Elliot, M., Lustgarten J y Croft, M. (2001) Synthetic lactulose amines bind tumor-promoting galectins -1 and -4, and inhibit breast cancers in Her-2/neu transgenic mice., 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, resumen.
- Huflejt, M. E. y Leffler, H. (2004) Galectin-4 in normal tissues and cancer. *Glycoconj. J.* 20: 247 - 255.
- 20 John, C. M., Leffler, H., Kahl-Knutsson, B., Svensson, I., y Jarvis, G. A. (2003) Truncated Galectin-3 Inhibits Tumor Growth and Metastasis in Orthotopic Nude Mouse Model of Human Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 9: 2374 - 2383.
- Karima, R., Matsumoto, S., Higashi, H., Matsushima, K. (1999) The molecular pathogenesis of Endotoxic Shock and Organ Failure. *Molecular Medicine Today* 5: 123 - 132.
- 25 Karlsson, A., Follin, P., Leffler, H., Dahlgren, C. (1998) Galectin-3 activates the NADPH-oxidase in exudated but not peripheral blood neutrophils. *Blood* 91: 3430 - 3438.
- Leffler, H. y Barondes, S. H. (1986) Specificity of binding of three soluble rat lung lectins to substituted and unsubstituted mammalian beta-galactosides. *J. Biol. Chem.* 261: 10119 - 10126.
- Leffler, H. Galectins Structure and Function A Synopsis in Mammalian Carbohydrate Recognition Systems (Crocker, P. ed.) Springer Verlag, Heidelberg, 2001 páginas 57 - 83.
- 30 Leffler, H., Carlsson, S., Hedlund, M., Qian, Y. y Poirier, F. (2004) Introduction to galectins. *Glycoconj. J.* 19: 433 - 440.
- Leffler, H., editor, (2004b) Special Issue on Galectins. *Glycoconj. J.* 19: 433 - 638.
- Lobsanov, Y. D. y Rini, J. M. (1997) Galectin Structure. *Trends. Glycosci. Glycotech.* 45: 145 - 154.
- Lowary, T. L. y Hindsgaul, O. (1994) Recognition of synthetic O-methyl, epimeric, and amino analogues of the acceptor α -L-Fucp-(1-2)- β -D-Galp-OR by the blood-group A and B gene-specified glycosyltransferases. *Carbohydr. Res.* 251: 33 - 67.
- 35 Massa, S. M., Cooper, D. N. W., Leffler, H., Barondes, S. H. (1993) L-29, an endogenous lectin, binds to glycoconjugate ligands with positive cooperativity. *Biochemistry* 32: 260 - 267.
- Naidenko, O., Kronenberg, M., Glinsky, G., y Huflejt, M. E. (2000) Interaction of galectins with low molecular weight lactosylaminoconjugates. *Glycobiology* 10: resumen 60.
- 40 Nangia-Makker, P., Hogan, V., Honjo, Y., Baccarini, S., Tait, L., Bresalier, R., y Raz, A. (2002) Inhibition of human cancer cell growth and metastasis in nude mice by oral intake of modified citrus pectin. *J. Natl. Cancer Inst.* 94: 1854 - 1862.
- Pienta, K. J., Naik, H., Akhtar, A., Yamazaki, K., Replogle, T. S., Lehr, J., Donat, T. L., Tait, L., Hogan, V., Raz, A. (1995) Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin. *J. Natl. Cancer Inst.* 87: 348 - 353.
- 45 Platt, D. y Raz, A. (1992) *J. Natl. Cancer. Inst.* 84: 438 - 442.
- Pohl, N. L. y Kiessling, L. L. (1999) Scope of multivalent ligand function. Lactose-bearing neoglycopolymers by ring-opening metathesis polymerization. *Synthesis* 1515 - 1519.
- Poirier, F. (2002) Roles of galectins in vivo. *Biochem. Soc. Symp.* 69: 95 - 103.
- 50 Rubinstein, N., Alvarez, M., Zwirner, N. W., Toscano, M. A., Ilarregui, J. M., Bravo, A., Mordoh, J., Fainboim, L., Podhajcer, O. L., y Rabinovich, G. A. (2004) Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege. *Cancer Cell* 5: 241 - 251.
- Sano, H., Hsu, D. K., Yu, L., Apgar, J. R., Kuwabara, I., Yamanaka, T., Hirashima, M., Liu, F. T. (2000) Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J. Immunol.* 165: 2156 - 2164.
- 55 Seetharaman, J., Kanigsberg, A., Slaaby, R., Leffler, H., Barondes, S. H., Rini, J. M. (1998) X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. *J. Biol. Chem.* 273: 13047 -13052.
- Sörme, P., Qian, Y., Nyholm, P.-G., Leffler, H., Nilsson, U. J. (2002) Low micromolar inhibitors of galectin-3 based on 3'-derivatization of N-acetylglucosamine. *ChemBioChem* 3: 183 - 189.
- Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Nilsson, U. J., y Leffler H. (2003a) Fluorescence polarization to study galectin-ligand interactions. *Meth. Enzymol.* 362: 504 - 512.
- 60 Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., magnusson, B.-G., Leffler H., y Nilsson, U. J. (2003b) Design and synthesis of galectin inhibitors. *Meth. Enzymol.* 363: 157 - 169.
- Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., y Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. *Anal. Biochem.* Aceptado para publicación.
- 65 Tornøe, C. W., Christensen, C., y Meldal, M. (2002) Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* 67: 3057 - 3064.

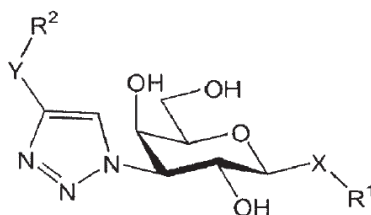
Trahey, M. y Weissman, I. L. (1999) Cyclophilin C-associated protein: a normal secreted glycoprotein that downmodulates endotoxin and proinflammatory responses in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 96: 3006 - 3011.

Vrasidas, I., André, S., Valentini, P., Böck, C., Lensch, M., Kaltner, H., Liskamp, R. M. J., Gabius, H.-J., y Pieters, R. J. (2003) Rigidified multivalent lactose molecules and their interactions with mammalian galectins: a route to selective inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* 1: 803 - 810.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I):



(I)

en donde

la configuración del anillo de piranosa es D-galacto;

X se selecciona del grupo que consiste de O y S;

Y se selecciona del grupo que consiste de CH₂, CO, SO₂ y fenilo, o es un enlace;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de:

a) glucosa, manosa, galactosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, fucosa, fructosa, xilosa, ácido siálico, ácido glucurónico, ácido idurónico y ácido galacturónico;

b) D-galactosa sustituida con C3-[1,2,3] triazol-1-ilo; y

c) hidrógeno, un grupo alquilo y un grupo alqueno; y

R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un grupo amino opcionalmente sustituido,

un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino opcionalmente sustituido, un grupo arilamino opcionalmente sustituido, un grupo arioxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo, en donde dichos sustituyentes opcionales son halógeno, alquilo, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido, alcoxi, nitro, sulfo, amino, hidroxilo o carbonilo,

en donde:

el grupo alquilo es un grupo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, o un ciclo que comprende de 3 a 12 átomos de carbono;

el grupo alqueno es un grupo que comprende de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace;

el grupo arilo es un grupo que comprende de 4 a 18 átomos de carbono, tales como un grupo fenilo o un grupo naftilo;

el grupo alcoxi es un grupo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono; tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi;

el grupo alquilamino es un grupo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono;

el grupo arilamino es un grupo que comprende de 4 a 12 átomos de carbono, tal como anilina, anilina carboxilada o anilina halogenada;

el grupo arioxi es un grupo que comprende de 4 a 12 átomos de carbono, tal como fenol, fenol carboxilado o fenol halogenado; y

el grupo heteroarilo es un grupo que comprende de 4 a 18 átomos de carbono, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo.

2. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1, en donde Y es CO, SO₂, o un enlace.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en donde R² es una amina o un grupo arilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en donde R² es una amina sustituida o un grupo arilo sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde R¹ es galactosa, glucosa o N-acetilglucosamina.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R¹ es galactosa.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde R¹ es una galactosa sustituida con C3-[1,2,3]triazol-1-ilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde dicho compuesto es metil 3 (4"-metilaminocarbonil-1"-H-[1",2",3"]-triazol-1"-il)-3-desoxi-β-D-galactopiranosil(1 → 4)-2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (21).

9. El compuesto bis-(3-desoxi-3-{4-[(metilamino)carbonil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-β-D-galactopiranosil)sulfano (26).

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 para uso como un medicamento.
- 5 11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del receptor de galectina en un mamífero, siendo dicho trastorno del receptor de galectina seleccionado del grupo que consiste de inflamación, choque séptico, cáncer y enfermedad autoinmune.
- 10 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoide o esclerosis múltiple.
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde dicha galectina es galectina-3.
- 15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 como ingrediente activo junto con un adyuvante, diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende de 1 a 99% en peso de un adyuvante, diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y de 1 a 99% en peso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9.

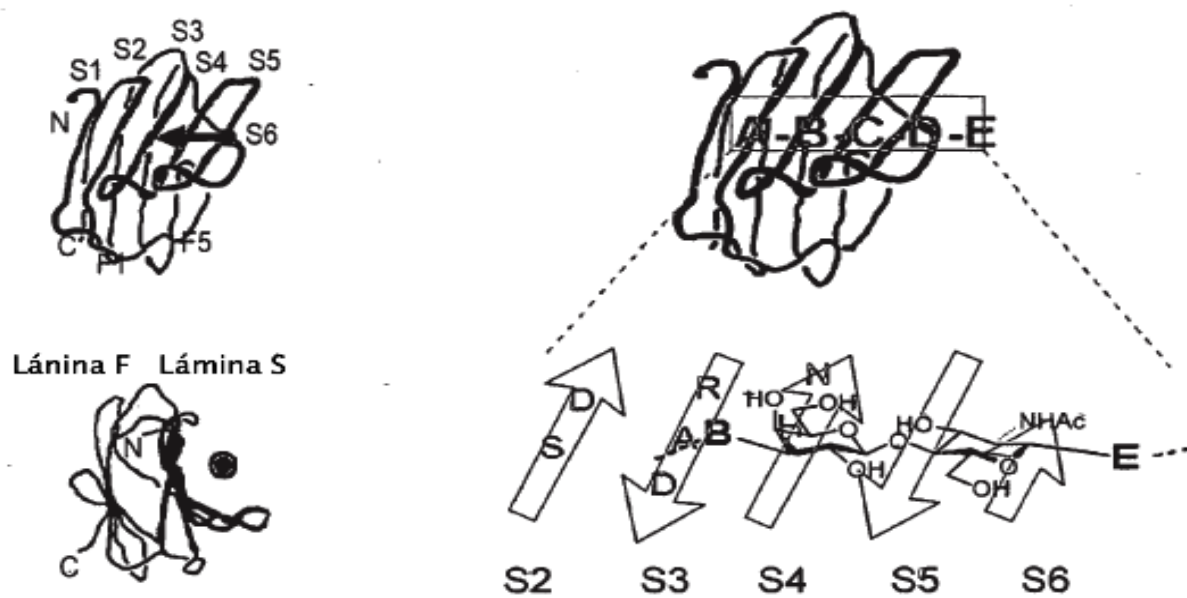
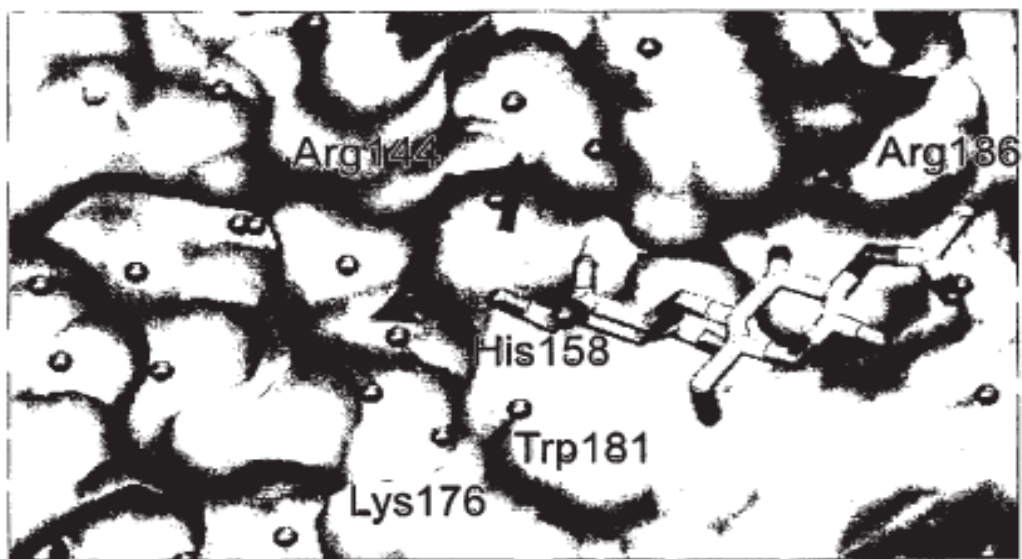


Fig. 1



A—B-Gal--D-E

Fig.1b

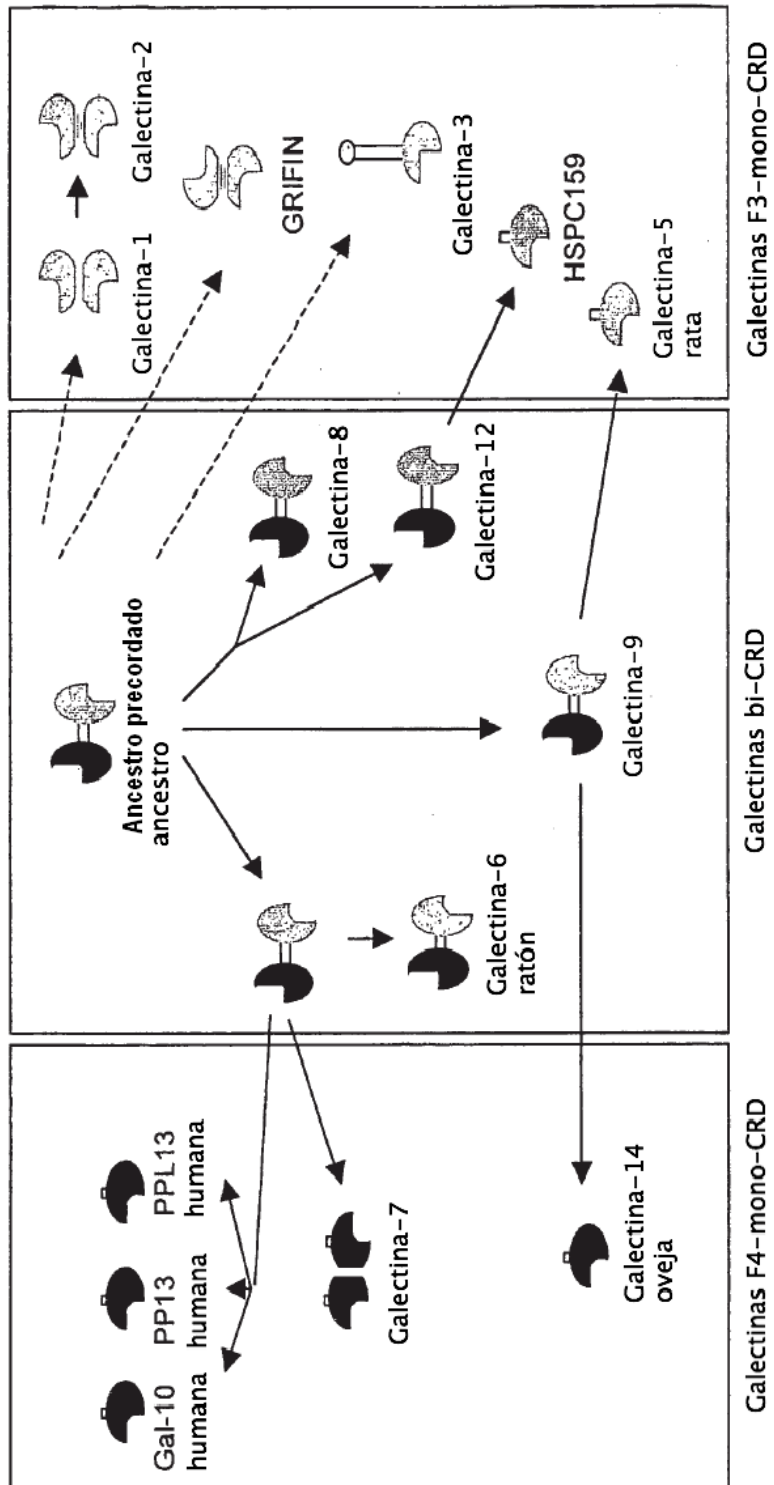


Fig.2