

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 357**

51 Int. Cl.:

C07C 233/18 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07C 233/36 (2006.01)

C07C 323/39 (2006.01)

C07C 235/08 (2006.01)

C07C 323/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008** **E 08711869 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015** **EP 2133326**

54 Título: **Nuevo pseudoglucolípido y uso del mismo**

30 Prioridad:

22.02.2007 JP 2007042873

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

25.02.2016

73 Titular/es:

**RIKEN (100.0%)
2-1 HIROSAWA
WAKOU-SHI, SAITAMA 351-0198, JP**

72 Inventor/es:

**TASHIRO, TAKUYA;
MORI, KENJI;
FUHSHUKU, KEN-ICHI;
TANIGUCHI, MASARU;
NAKAGAWA, RYUSUKE y
WATARAI, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 561 357 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

Nuevo pseudoglucolípidio y uso del mismo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo pseudoglucolípidio y uso del mismo. Más en particular, la presente invención se refiere a un nuevo pseudoglucolípidio que tiene, en la cadena principal, un carbasúcar en donde un átomo de oxígeno del anillo del azúcar se sustituye por un grupo metileno, y un uso farmacéutico del mismo.

Antecedentes de la invención

10 Los sistemas inmunitarios de los organismos vivos tienen una función de vigilancia complicada para distinguir las células normales y las células anómalas en sus propios cuerpos, y eliminar solo las células anómalas. Sin embargo, cuando la función de vigilancia colapsa, las células anómalas producidas por mutación no pueden ser eliminadas sino que proliferan en el cuerpo. Una masa de dichas células anómalas que han proliferado es un tumor, es decir, un cáncer.

15 El cáncer se trata principalmente por extirpación quirúrgica del cáncer o por el uso de agentes antineoplásicos. Sin embargo, estos métodos de tratamiento son una carga física debido a la cirugía de extirpación o los efectos secundarios de los agentes antineoplásicos, así como una carga mental debido a la cicatriz de la operación.

20 En dichos antecedentes, atrae la atención un método de tratamiento que usa en combinación una inmunoterapia. En la inmunoterapia, las células de cáncer son atacadas aumentando el número de inmunocitos en los propios pacientes, y activándolos. Si el tamaño del tumor formado por las células de cáncer se puede reducir, la carga física debido a la extirpación quirúrgica se hace pequeña. Además, puesto que la cicatriz de la operación es pequeña, la carga mental se reduce notablemente.

25 Las células T citolíticas naturales (NK) son inmunocitos que pertenecen a un nuevo linaje de linfocitos que muestran características diferentes de los de otros linajes de linfocitos (células T, B y NK). Puesto que hay gránulos de perforina citotóxicos presentes en las células NKT, son análogas a las células NK (documento de no patente 1). Sin embargo, puesto que las células NKT expresan no solo el marcador de células NK sino también el receptor de células T (TCR), está claro que forman un grupo de nuevas células, definitivamente diferente (documento de no patente 2). Las células NKT pueden producir tanto citoquina de tipo Th1 (principalmente interferón (IFN- γ)) producida por células T cooperadoras (Th)-1 que promueven la acción inmunoestimuladora, como citoquina de tipo Th-2 (principalmente interleuquina (IL)-4)) producida por células Th-2 que promueven la acción inmunosupresora (documento de no patente 3), lo que sugiere una posibilidad de controlar el equilibrio del sistema inmunitario (documento de no patente 4). Por lo tanto, mediante el control de la función de las células NKT, se controla el equilibrio alterado del sistema inmunitario y se potencia la función de vigilancia, de modo que se puede tratar el cáncer.

35 La característica más notable de las células NKT es que la cadena α del TCR expresada por las células NKT es común a todos los miembros de una especie. En otras palabras, esto significa que todas las células NKT de los organismos vivos que pertenecen a la misma especie son activadas por la misma sustancia. Esta cadena α es V α 24 en el ser humano y V α 14 en el ratón, y presentan una homología extremadamente alta entre las dos especies. Además, solo se conocen clases muy limitadas de cadenas β que formen una pareja con la cadena α . Por esta razón, este TCR se llama también "TCR no variable".

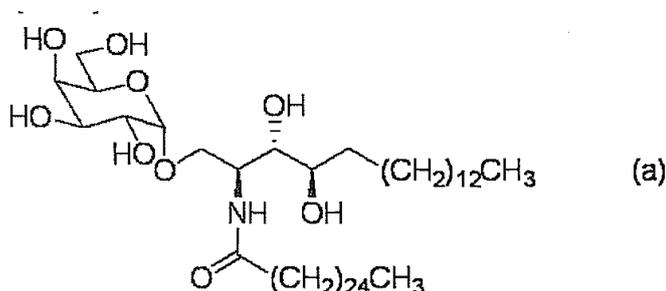
40 Hay varias clases de glucoesfingolípidos que se sabe que están presentes en el cuerpo. En los glucoesfingolípidos del cuerpo, varios azúcares forman en general un enlace β con ceramida. Aunque su cantidad existente varía dependiendo del órgano, están presentes en la membrana celular de diferentes órganos (documento de no patente 5).

45 Mientras tanto, se ha publicado en un informe recientemente que los glucoesfingolípidos en donde el azúcar forma un enlace α con la ceramida tienen una acción inmunoestimuladora fuerte y una actividad antitumoral. La α -galactosilceramida representada por agelasfinas es un glucolípidio aislado de un extracto de *Agelas mauritianus*, un tipo de esponja, y se sabe que activa mucho las células NKT (documento de no patente 6).

50 Después de absorción por la célula presentadora de antígeno (APC), que está representada por la célula dendrítica (DC), la α -galactosilceramida es presentada en la membrana celular por una proteína CD1d similar a la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I. Las células NKT son activadas por reconocimiento usando el TCR del complejo así presentado de proteína CD1d y α -galactosilceramida, lo que provoca varias reacciones inmunitarias.

55 La α -galactosilceramida es un glucoesfingolípidio en donde la galactosa está unida en configuración α a una ceramida formada por acilación de la base esfingosina con un ácido graso de cadena larga. Hasta ahora se han sintetizado varios análogos, y se ha investigado la correlación entre sus estructuras y actividades. Se ha aclarado que, en una serie de análogos de síntesis, la α -galactosilceramida, por ejemplo, representada por la siguiente

fórmula (a) (en lo sucesivo se denomina "α-GalCer") muestra la actividad más fuerte, y además, que la correspondiente configuración β (β-GalCer) no muestra una actividad inmunoestimuladora (documento de no patente 7).



- 5 En los últimos años se han propuesto o desarrollado fármacos terapéuticos que contienen α-GalCer como un principio activo, teniendo en cuenta dicha función de las células NKT. Sin embargo, las células NKT activadas por administración de α-GalCer producen simultáneamente, junto con la producción de IFN-γ, que es una citoquina que induce una actividad inmunoestimuladora y es útil para el tratamiento del cáncer, IL-4, que es una citoquina que induce una acción inmunosupresora, e IL-10, que es una citoquina que induce una acción inmunitaria reguladora.
- 10 Como resultado, aparecen problemas puesto que la actividad inmunoestimuladora es suprimida y es difícil de proporcionar un efecto suficiente para el tratamiento del cáncer.

En los últimos años se ha desarrollado un glucolípidio (α-C-GalCer) que produce preferentemente IFN-γ, que es una citoquina que induce una acción inmunoestimuladora de la célula NKT (documentos de patente 1 - 3, documento de no patente 8). La α-C-GalCer es un análogo en donde el átomo de oxígeno que forma un enlace glucosídico de la α-GalCer se sustituye por un grupo metileno. Se ha descrito que se potencia la estabilidad in vivo y se mantiene la eficacia durante un tiempo prolongado, puesto que en la α-C-GalCer el enlace entre el azúcar y la ceramida se convierte de un enlace glucosídico en un enlace carbono-carbono (documento de no patente 9). Sin embargo, la razón para la producción preferente de IFN-γ por la α-C-GalCer todavía no se ha elucidado. Además, la relación de IFN-γ/IL-4 no es totalmente suficiente para los aspectos clínicos y se requiere mayor mejora.

20 Documento de patente 1: US-A-2005/0222048

Documento de patente 2: WO2003/105769

Documento de patente 3: DE-A-10128250

Documento no patente 1: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 5690-5693

Documento no patente 2: *J. Immunol.* 1995, 155, 2972-2983

25 Documento no patente 3: *J. Immunol.* 1998, 161, 3271-3281

Documento no patente 4: *Nat. Immunol.* 2003, 4, 1164-1165

Documento no patente 5: *Biochim. Biophys. Acta* 1973, 315-335

Documento no patente 6: *Science* 1997, 278, 1626-1629

Documento no patente 7: *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2176-2187

30 Documento no patente 8: *Anew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004, 43, 3818-3822

Documento no patente 9: *J. Exp. Med.* 2003, 198, 1631-1641

El documento no patente de Tsunoda, Hidetoschi et al., *Liebigs Annalen*, 1995, (2), páginas 267-277, describe la síntesis de análogos de 5a-carba-beta-D-glucosilceramida, de modo que el resto de carba-galactopiranosilo está en la configuración beta.

35 Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

La presente invención se ha hecho en vista de dicha situación, y el problema a resolver es proporcionar un nuevo pseudoglucolípidio eficaz para el tratamiento del cáncer y un producto intermedio útil para sintetizar el pseudoglucolípidio. La presente invención también se dirige a proporcionar un medicamento tal como un agente antineoplásico que contiene el nuevo pseudoglucolípidio.

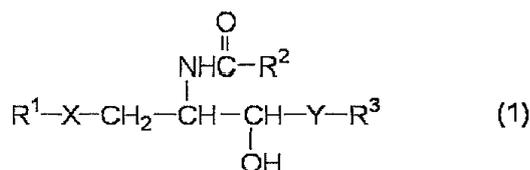
40

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos para intentar resolver los problemas mencionados antes, y han encontrado que un pseudoglucolípido que tiene en la cadena principal un carbazúcar en donde un átomo de oxígeno del anillo de piranosa se sustituye por un grupo metileno, produce selectivamente una citoquina particular. Los autores de la presente invención han estudiado además con detalle, y han encontrado que mediante la producción selectiva de la citoquina particular se expresa una actividad inmunoestimuladora específica, que es extremadamente eficaz para el tratamiento del cáncer, lo que completa la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1)

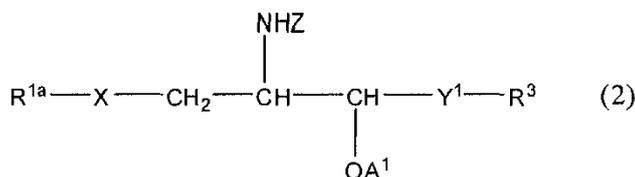


en donde R¹ es un grupo 5a-carba-α-D-galactopiranosilo, R² y R³ son cada uno independientemente un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28, X es un átomo de oxígeno, e Y es -CH(OH)- (en lo sucesivo denominado "compuesto (1)"), o una de sus sales.

El compuesto mencionado antes, en donde R² es un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28, o una de sus sales.

El compuesto mencionado antes, en donde R³ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28, o una de sus sales.

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (2)



en donde R^{1a} es un grupo 5a-carba-α-D-galactopiranosilo en donde un grupo hidroxilo está protegido, R³ es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28, X es un átomo de oxígeno, Y¹ es -CH(OA¹)-, Z es un grupo protector de amino, y A¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o dos A¹ en combinación forman un grupo protector (en lo sucesivo denominado "compuesto (2)"), o una de sus sales.

Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales.

Un compuesto (1) o una de sus sales, para usar como un inmunoestimulador, un inductor de producción selectiva de IFN-γ o un agente antineoplásico.

Uso de un compuesto (1) o una de sus sales, en la fabricación de un medicamento para usar como un inmunoestimulador, un inductor de producción selectiva de IFN-γ, o un agente antineoplásico.

Un envase comercial que comprende una composición que comprende un compuesto (1) o una de sus sales, y un material escrito que describe que la composición puede o debe usarse para la inmunoestimulación, inducción de la producción selectiva de IFN-γ o tratamiento del cáncer.

Efecto de la invención

Cuando un compuesto (1) o una de sus sales de la presente invención forma un complejo con la proteína CD1d que tienen las APC, y el complejo es presentado a células NKT, las células NKT reconocen el complejo mediante el TCR, y pueden producir selectivamente IFN-γ, que es una clase de citoquina que activa la función de los inmunocitos, en una gran cantidad, de entre las funciones inmunorreguladoras que tiene. Como resultado, se promueve una acción inmunoestimuladora y se hace posible un ataque significativo de las células anómalas.

Además, puesto que el compuesto (1) o una de sus sales de la presente invención tiene una estabilidad extremadamente potenciada en el cuerpo, comparado con la α-GalCer, y puede activar fuertemente las células NKT

incluso por la administración de una pequeña cantidad del mismo, puede potenciar la producibilidad de IFN- γ comparado con los glucolípidos conocidos convencionales.

5 Por lo tanto, el compuesto (1) o una de sus sales de la presente invención, es extremadamente útil para el tratamiento del cáncer y eficaz puesto que no produce ningún efecto secundario particularmente apreciable. Por consiguiente, puede reducir las cargas físicas y mentales en pacientes, causadas por la cirugía de extirpación convencional del cáncer. Además, también se puede usar como un reactivo para ensayos y estudios biológicos.

El compuesto (2), o una de sus sales, de la presente invención es útil como un producto intermedio para la síntesis del compuesto (1) o una de sus sales.

Breve descripción de los dibujos

10 La figura 1 muestra los resultados de la medición de la cantidad de producción de IFN- γ en el ejemplo experimental 1. En la figura, $\mu\text{g}/\text{kg}$ muestra los $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal.

La figura 2 muestra los resultados de la medición de la cantidad de producción de IL-4 en el ejemplo experimental 1. En la figura, $\mu\text{g}/\text{kg}$ muestra los $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal.

La figura 3 muestra la tasa de supervivencia en el ejemplo experimental 2.

15 La figura 4 muestra los resultados de la medición de IFN- γ e IL-4 en el ejemplo experimental 3.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se explica en detalle a continuación, por referencia a una realización preferida de la misma.

Primero se explican las definiciones de los símbolos usados en las fórmulas de la presente memoria descriptiva.

20 R^1 es un resto de α -carbazúcar, que es un grupo 5a-carba- α -D-galactopiranosilo, R^{1a} es un grupo 5a-carba- α -D-galactopiranosilo, en donde el grupo hidroxilo está protegido. En R^{1a} , todos los grupos hidroxilo en general están protegidos. Aquí, el "resto de carbazúcar" es un resto obtenido por eliminación de un grupo hidroxilo terminal reductor de un pseudocarbhidrato, en donde el átomo de oxígeno del anillo de azúcar se sustituye por un grupo metileno.

25 Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo para el resto de carbazúcar incluyen un grupo acilo, un grupo t-butildimetilsililo (TBS), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo bencilo (Bn) y un grupo p-metoxibencilo (PMB). De estos, son preferidos un grupo Bn y un grupo PMB.

30 El "grupo acilo" en la presente memoria descriptiva es, por ejemplo, un grupo formilo; un grupo alquil-carbonilo (p. ej., un grupo alquil-carbonilo (p. ej., grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo valerilo, grupo pivaloilo, grupo hexanoilo) en donde el resto alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, que tiene un número de carbonos de 1 a 24 (preferiblemente de 1 a 12)); un grupo cicloalquil-carbonilo (p. ej., un grupo cicloalquil-carbonilo en donde el resto cicloalquilo es un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 10); un grupo alquenil-carbonilo (p. ej., un grupo alquenil-carbonilo (p. ej., grupo acrililo, grupo metacrililo) en donde el resto alquenilo es un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado, que tiene un número de carbonos de 2 a 12); un grupo aril-carbonilo (p. ej., un grupo aril-carbonilo (p. ej., grupo benzoilo, grupo naftoilo) en donde el resto arilo es un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 14). El grupo arilo del grupo aril-carbonilo es, por ejemplo, un hidrocarburo aromático monocíclico-tricíclico, y los ejemplos específicos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo y un grupo fenantrilo. De estos, como grupo acilo, son preferidos un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo benzoilo y un grupo naftoilo, y son más preferidos un grupo acetilo y un grupo benzoilo.

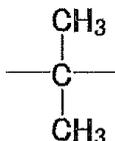
40 R^2 y R^3 son cada uno independientemente un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido que tienen un número de carbonos de 1 a 28. El "grupo hidrocarburo" en la presente memoria descriptiva es un concepto que abarca un grupo alquilo sustituido o no sustituido, que tiene un número de carbonos de 1 a 28, un grupo alquenilo que tiene un número de carbonos de 2 a 28, un grupo alquinilo que tiene un número de carbonos de 2 a 28, un grupo cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 28, un grupo cicloalquenilo que tiene un número de carbonos de 3 a 28, y un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 14, que puede estar en cualquiera de las formas lineal, ramificada y cíclica. Además, R^2 y R^3 pueden ser un grupo hidrocarburo saturado o un grupo hidrocarburo insaturado, y pueden tener un enlace insaturado en la molécula o en cualquiera de los extremos. De estos, se prefieren como R^2 y R^3 un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28.

50 Los ejemplos del sustituyente del grupo hidrocarburo para R^2 o R^3 incluyen un grupo donador de electrones tal como halógeno (preferiblemente átomo de cloro, átomo de flúor); un grupo alcoxi (de número de carbonos preferido 1-24, número de carbonos más preferido 1-16, número de carbonos todavía más preferido 1-10, número de carbonos particularmente preferido 1-4) tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi y un grupo terc-butoxi; un grupo ariloxi (de número de carbonos preferido 6-14) tal como un grupo fenoxi; un grupo hidroxilo; un grupo amino; un grupo alquilamino tal como un grupo metilamino, un grupo

- 5 dimetilamino, un grupo etilamino y un grupo dietilamino; un grupo cicloalquilamino; un grupo alquilcarbonilamino tal como un grupo acetamida; un grupo cicloalquilcarbonilamino; un grupo arilcarbonilamino (preferiblemente, un grupo arilcarbonilamino en donde el resto arilo es un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 a 14) tal como un grupo benzoilamino etc., y además un grupo atractor de electrones tal como un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo; y un grupo acilo (que es como se ha mencionado antes). Preferiblemente, un grupo alquil-carbonilo en donde el resto alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 24); un grupo carbamoilo; un grupo trifluorometilo.
- 10 Los ejemplos del resto alquilo del grupo alquilamino y el grupo alquilcarbonilamino mencionados antes incluyen un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada (de número de carbonos preferido 1-24, número de carbonos más preferido 1-16, número de carbonos todavía más preferido 1-10, número de carbonos particularmente preferido 1-4) tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo tridecilo, un grupo tetradecilo, un grupo pentadecilo, un grupo hexadecilo, un grupo heptadecilo, un grupo octadecilo.
- 15 Los ejemplos del resto cicloalquilo del grupo cicloalquilamino y el grupo cicloalquilcarbonilamino mencionados antes, incluyen un grupo cicloalquilo (de número de carbonos preferido 3-24, número de carbonos más preferido 3-16, número de carbonos todavía más preferido 3-10, número de carbonos particularmente preferido 3-6) tal como un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.
- 20 Los ejemplos del resto alcoxi del grupo alcoxycarbonilo mencionado antes incluyen los similares al grupo alcoxi mencionado antes.
- 25 Los sustituyentes mencionados antes pueden estar además sustituidos en la o las posiciones sustituibles, con al menos una clase de halógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo fenilo, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino y un grupo cicloalquilamino.
- Los ejemplos del halógeno, grupo alcoxi, grupo alquilamino y grupo cicloalquilamino, incluyen los similares a los anteriores.
- 30 Los ejemplos del grupo alquilo incluyen un grupo alquilo (de número de carbonos preferido 1-24, número de carbonos más preferido 1-16, número de carbonos todavía más preferido 1-10, número de carbonos particularmente preferido 1-4) tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo tridecilo, un grupo tetradecilo, un grupo pentadecilo, un grupo hexadecilo, un grupo heptadecilo, un grupo octadecilo.
- Los ejemplos del grupo cicloalquilo incluyen un grupo cicloalquilo (de número de carbonos preferido 3-24, número de carbonos más preferido 3-16, número de carbonos todavía más preferido 3-10, número de carbonos particularmente preferido 3-6) tal como un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo.
- 35 Los ejemplos del grupo alqueno incluyen un grupo alqueno (de número de carbonos preferido 2-24, número de carbonos más preferido 2-16, número de carbonos todavía más preferido 2-10, número de carbonos particularmente preferido 2-4) tal como un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo.
- Los ejemplos del grupo alquino incluyen un grupo alquino (de número de carbonos preferido 2-24, número de carbonos más preferido 2-16, número de carbonos todavía más preferido 2-10, número de carbonos particularmente preferido 2-4) tal como un grupo etinilo, un grupo propargilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo.
- 40 De estos, como R^2 , se prefiere un grupo alquilo sustituido o no sustituido, y el número de carbonos del mismo es preferiblemente 18-26, más preferiblemente 24-26. Además, como R^2 , se prefiere un grupo alquilo lineal. Los ejemplos específicos de R^2 incluyen $-(CH_2)_{23}-CH_3$, $-(CH_2)_{24}-CH_3$ y $-(CH_2)_{25}-CH_3$.
- 45 Además, como R^3 , se prefiere un grupo alquilo sustituido o no sustituido, y el número de carbonos del mismo es preferiblemente 9-20, más preferiblemente 12-18. Además, como R^3 , se prefiere un grupo alquilo lineal. Los ejemplos específicos de R^3 incluyen $-(CH_2)_{11}-CH_3$, $-(CH_2)_{12}-CH_3$, $-(CH_2)_{13}-CH_3$, $-(CH_2)_{14}-CH_3$, $-(CH_2)_{15}-CH_3$, $-(CH_2)_{16}-CH_3$ y $-(CH_2)_{17}-CH_3$.
- X es un átomo de oxígeno.
- Y es $-CH(OH)-$
- 50 Y^1 es $-CH(OA^1)-$. A^1 es como se menciona más adelante.
- A^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo. Los ejemplos de grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo acilo, un grupo TBS, un grupo Bn y un grupo PMB. El grupo acilo es como se ha mencionado antes. De estos, son preferidos un grupo TBS y un grupo Bn.

Dos A¹ pueden ser iguales o diferentes; sin embargo, preferiblemente son iguales.

Dos A¹ en combinación pueden formar un grupo protector para diol. Los ejemplos del grupo protector para diol incluyen un grupo representado por



5 (es decir, un grupo que protege un diol y forma acetónido).

Z es un grupo protector de amino. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo acilo, un grupo TBS, un grupo Bn, un grupo PMB, un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), un grupo benciloxycarbonilo (Cbz) y un grupo tosililo. El grupo acilo es como se ha mencionado antes. De estos, se prefieren un grupo Bn y un grupo PMB.

10 En la presente invención, se usa la configuración α de entre los estereoisómeros derivados de la estructura cíclica del carbazúcar. Los autores de la presente invención han encontrado que la configuración β muestra capacidad extremadamente baja de producción de citoquinas.

Cuando el compuesto (1) y el compuesto (2) tienen estereoisómeros, cualquiera de los isómeros también está abarcado en la presente invención, que puede ser una mezcla (incluyendo racemato) de dos o más tipos de isómeros en cualquier proporción.

15 En particular, el compuesto (1) tiene al menos 4 isómeros ópticos derivados de carbonos asimétricos en el resto lipídico. En la presente invención, pueden ser una sola forma ópticamente activa o una mezcla (incluyendo racemato) de dos o más clases de formas ópticamente activas en cualquier proporción. El carbono asimétrico que se va a unir a -NHCOR² preferiblemente tiene una configuración S. El carbono asimétrico que tiene -OH y adyacente al carbono asimétrico que se va a unir a -NHCOR² preferiblemente tiene una configuración anti con respecto al carbono asimétrico que se va a unir a -NHCOR². Cuando Y es -CH(OH)-, el carbono asimétrico en -CH(OH)- para Y preferiblemente tiene una configuración R.

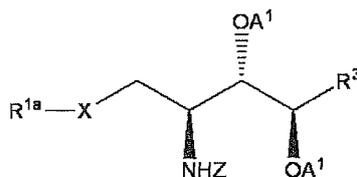
25 Además, el compuesto (2) tiene un isómero óptico derivado del carbono asimétrico en el resto lipídico. En la presente invención, puede ser una sola forma ópticamente activa o una mezcla (incluyendo racemato) de dos o más clases de formas ópticamente activas en cualquier proporción. El carbono asimétrico que se va a unir a -NHZ preferiblemente tiene una configuración S. El carbono asimétrico que tiene -OA¹ y adyacente al carbono asimétrico que se va a unir a -NHZ preferiblemente tiene una configuración anti con respecto al carbono asimétrico que se va a unir a -NHZ. Cuando Y¹ es -CH(OA¹)-, el carbono asimétrico en -CH(OA¹)- para Y¹ preferiblemente tiene una configuración R.

Los ejemplos del compuesto (1) incluyen



en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

Los ejemplos del compuesto (2) incluyen



en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

35 Las sales del compuesto (1) y compuesto (2) preferiblemente son sales farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de las mismas incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como succinato, fumarato, acetato, metanosulfonato y toluenosulfonato; sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales

alcalinotérricos tales como sal de magnesio y sal de calcio; y sales de amonio tales como sal de amonio, sal de alquilamonio etc.

Los ejemplos preferidos específicos del compuesto (1) en la presente invención se muestran en las tablas 1-5.

Tabla 1

Com- puesto nº					
	R ¹	X	R ²	Y	R ³
11		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
12 [*]		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
13 [*]		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
14		-O-	-(CH ₂) ₁₆ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
15		-O-	-CH(CH ₂) ₂₁ CH ₃ OH	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
16 [*]		-NH-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
17 [*]		-NH-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
18 [*]		-NH-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
19		-O-	-CH(CH ₂) ₂₁ CH ₃ OH	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₁ CH(CH ₃) ₂
20		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-C ₆ H ₄ (CH ₂) ₉ CH ₃

5

*: referencia

Tabla 2

Com- puesto n°					
	R ¹	X	R ²	Y	R ³
21 [*]		-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃		-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
22 [†]		-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
23 [*]		-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
24		-O-	-(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅		-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
25 [*]		-S-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃		-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
26 [*]		-S-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
27 [*]		-S-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃

*: referencia

Tabla 3 (Referencia)

Com- puesto n°					
	R ¹	X	R ²	Y	R ³
31		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
32		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
33		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
34		-O-	-(CH ₂) ₁₆ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
35		-O-	-CH(CH ₂) ₂₁ CH ₃ OH	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
36		-NH-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
37		-NH-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
38		-NH-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
39		-O-	-CH(CH ₂) ₂₁ CH ₃ OH	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₁ CH(CH ₃) ₂
40		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-C ₆ H ₄ (CH ₂) ₉ CH ₃

Tabla 4 (Referencia)

Com- puesto n°					
	R ¹	X	R ²	Y	R ³
41		-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
42		-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
43		-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃
44		-O-	-(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
45		-S-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
46		-S-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
47		-S-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₂ CH ₃

Tabla 5 (Referencia)

Com- puesto n°					
	R ¹	X	R ²	Y	R ³
51		-O-	-(CH ₂) ₂₄ CH ₃	-CH- OH	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃

De estos, un compuesto particularmente preferido es el siguiente compuesto.

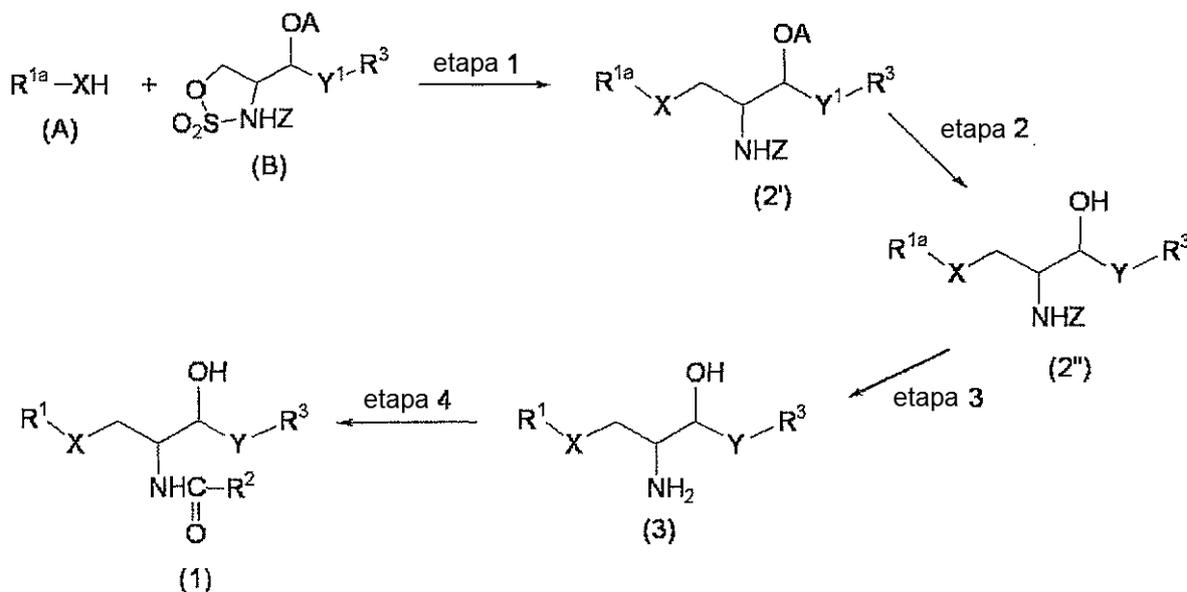
[1] (2S,3S,4R)-1-(5a-carba- α -D-galactopiranosiloxi)-2-(hexacosanoilamino)-3,4-octadecanodiol (compuesto 11')

Los ejemplos específicos del compuesto (2) preferido en la presente invención incluyen, pero no se limitan a los compuestos (2-1), (2-2), (2-3) y (2-4) descritos en los ejemplos.

5 Ahora se explican realizaciones preferidas de los métodos de producción de los compuestos (1) y (2) de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden producir por diferentes métodos y, por ejemplo, se pueden producir de acuerdo con el método descrito en el siguiente esquema 1 o un método análogo al mismo. En el esquema, A es un grupo protector de hidroxilo, y los otros símbolos son como se han definido antes. Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo para A incluyen los similares al grupo protector de hidroxilo para el A¹ mencionado en lo que antecede. El siguiente compuesto (2') y compuesto (2'') están abarcados en el compuesto (2) de la presente invención.

15 El compuesto de partida (A) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 3343-3347, o un método análogo al mismo. El compuesto de partida (B) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en *The Journal of Organic Chemistry*, 2004, 69, 7694-7699, o un método análogo al mismo.

Esquema 1



Etapa 1

20 En la etapa (1), el compuesto (A) se hace reaccionar con el compuesto (B) en presencia de una base para dar el compuesto (2'). El orden de adición de los reactivos no está particularmente limitado. Por ejemplo, el compuesto (A) se disuelve en un disolvente, y se añade la disolución del compuesto B para permitir la reacción en presencia de una base. En este caso, se prefiere añadir los reactivos a -20°C - temperatura ambiente y, después de la adición, la reacción se deja avanzar por calentamiento a aproximadamente 50 - 100°C. El tiempo de reacción se puede ajustar de forma adecuada de acuerdo con los reactivos usados. En general es 1 - 48 h, preferiblemente 10 - 20 h. La cantidad de compuesto (A) que se usa en general es 0,2 - 2 equivalentes, preferiblemente 0,5 - 1 equivalentes, con respecto al compuesto (B)

25 Los ejemplos de la base incluyen hidruro de metal alcalino (p. ej., hidruro sódico, hidruro potásico), alcóxido de metal alcalino (p. ej., metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico, propóxido sódico, propóxido potásico, 2-propóxido sódico, 2-propóxido potásico), amina orgánica fuertemente básica (p. ej., 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN)), sal de metal alcalino de amina orgánica (p. ej., bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, diisopropilamida de litio), sal de alquilo y metal alcalino fuertemente básica (p. ej., metil-litio, butil-litio). De estos, se usa preferiblemente hidruro sódico o bis(trimetilsilil)amida de sodio. La cantidad de base que se usa en general es de 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 1 - 3 equivalentes, con respecto al compuesto (A).

35 Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes no próticos tales como N,N-dimetilformamida, éteres (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano). Estos se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de los mismos. La cantidad del

disolvente que se va a usar en general es de 10 a 100 veces en volumen, preferiblemente de 20 a 50 veces en volumen, con respecto al compuesto (A).

- 5 Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentra, se añade un disolvente (p. ej., éter) al residuo y un ácido (p. ej., solución acuosa de ácido sulfúrico) con enfriamiento. Después, la solución se neutraliza con una base (p. ej., carbonato sódico), y se reparte. La capa orgánica se lava con salmuera saturada etc., y se seca sobre sulfato magnésico anhidro etc. La solución se filtra, el filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto (2').

Etapa 2

- 10 En la etapa 2, el grupo protector A se elimina de -OA del compuesto (2') para dar el compuesto (2''). Dependiendo del tipo de grupo protector de amino, también es posible su desprotección en esta etapa. El método de eliminación se selecciona de acuerdo con el tipo de grupo protector. Por ejemplo, el compuesto (2') se hace reaccionar con ácido en un disolvente.

- 15 Como ácido, se usa preferiblemente un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico. La cantidad de ácido que se usa en general es una cantidad catalítica de 10 veces en equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 veces en equivalentes, con respecto al compuesto (2').

La temperatura de la reacción en general es de 0°C a calentamiento a temperatura de reflujo, preferiblemente de temperatura ambiente a calentamiento a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción en general es de 2 - 12 h, preferiblemente 2 - 4 h.

- 20 Los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes inferiores (p. ej., metanol, etanol), hidrocarburos halogenados (p. ej. diclorometano, cloroformo) y éteres (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano), que se pueden usar en una mezcla. La cantidad de disolvente que se usa en general es de 5 a 100 veces en volumen, preferiblemente de 10 a 5 veces en volumen, con respecto al compuesto (2').

- 25 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con un disolvente (p. ej., ésteres tales como acetato de etilo). Después, la solución se neutraliza con una solución acuosa básica (p. ej., solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico), y se reparte. La capa orgánica se lava con salmuera saturada etc., y se seca sobre sulfato magnésico anhidro etc. La solución se filtra, el filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto (2'').

Etapa 3

- 30 En la etapa 3, en el resto de carbazúcar el grupo protector de hidroxilo y el grupo protector de amino se eliminan del compuesto (2'') para dar el compuesto (3). En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (2'') se hace reaccionar en un disolvente en presencia de un ácido y un catalizador de reducción.

Como disolvente, es preferible un disolvente mezcla de disolvente tipo alcohol y un disolvente halogenado, y es más preferible un disolvente mezcla de metanol y cloroformo. La cantidad de disolvente que se usa en general es de 10 a 50 veces en volumen, preferiblemente de 10 a 20 veces en volumen, con respecto al compuesto (2'').

- 35 Los ejemplos del catalizador de reducción incluyen paladio-C, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney. La cantidad del catalizador de reducción que se usa no es necesario que sea más que una cantidad catalítica con respecto al compuesto (2'').

- 40 Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico. La cantidad de ácido que se usa en general es una cantidad catalítica de 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (2'').

El tiempo de reacción en general es de 1 - 24 h, preferiblemente 12 - 24 h. La temperatura de la reacción en general es de 0°C a calentamiento a temperatura de reflujo, preferiblemente de temperatura ambiente a calentamiento a temperatura de reflujo.

- 45 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto (3). En esta etapa, la mezcla de reacción se puede filtrar, el filtrado se puede concentrar y se puede llevar a cabo la siguiente etapa sin aislar y purificar el compuesto (3).

Etapa 4

- 50 En la etapa 4, el compuesto (3) se hace reaccionar con haluro de acilo para dar el compuesto (1). Específicamente, el compuesto (3) se hace reaccionar con haluro de acilo (p. ej., R²-COX', en donde R² es como se ha definido antes, y X' es, por ejemplo, un átomo de cloro) en un disolvente en presencia de una base. La cantidad de haluro de acilo que se usa en general es 1 - 2 equivalentes, preferiblemente 1 - 1,2 equivalentes, con respecto al compuesto (3).

Aunque el disolvente no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción, es preferible, por ejemplo, un disolvente mezcla de disolvente tipo alcohol y un disolvente halogenado (por ejemplo, disolvente mezcla de metanol y cloroformo). La cantidad del disolvente que se usa en general es de 10 a 20 veces en volumen, preferiblemente de 5 a 10 veces en volumen, con respecto al compuesto (3).

- 5 Los ejemplos de la base incluyen 4-(N,N-dimetilamino)piridina y trietilamina, y es preferible la trietilamina. La cantidad de base que se usa en general es 1 - 5 equivalentes, preferiblemente 2 - 3 equivalentes, con respecto al compuesto (3).

La temperatura de la reacción en general es de 0°C a calentamiento a temperatura de reflujo, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente y el tiempo de reacción en general es de 10 min - 48 h, preferiblemente 10 - 20 h

- 10 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentra, el residuo se lava con un disolvente mezcla de agua y metanol, y se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto (1) con rendimiento alto.

Como compuesto (A), la selección de una configuración α o una configuración β permite la producción de cada isómero objeto.

- 15 El compuesto (1) en donde X es -CH₂- se puede producir, por ejemplo, sintetizando R^{1a}-CH₂-M en donde M es metal alcalino, a partir de R^{1a}-OH de acuerdo con el método descrito en *Carbohydrate Research*, 2000, 329, 7-16, y hacerlo reaccionar en lugar del compuesto (A) con el compuesto (B) y siguiendo el esquema (1).

El compuesto (1) y el compuesto (2) de la presente invención obtenidos como se ha mencionado antes, se pueden convertir en una sal objeto, por un método conocido o un método análogo al mismo.

- 20 A continuación se explica el uso farmacéutico de la presente invención.

Por administración de un compuesto (1) o una de sus sales, de la presente invención, se forma un complejo con la proteína CD1d que poseen las APC, y el complejo es presentado a células NKT. Las células NKT reconocen el complejo mediante el TCR, y pueden producir selectivamente IFN- γ , que es una clase de citoquina que activa la función de los inmunocitos, en una gran cantidad, de entre las funciones inmunorreguladoras que tiene, mientras que inhibe la producción de IL-4. Para ser específicos, la relación de IFN- γ /IL-4 no era menor que 5, y se confirmó una producción de IFN- γ extremadamente selectiva comparado con glucolípidos convencionales conocidos (véase las figuras 1 y 2). Por lo tanto, el compuesto (1) o una de sus sales, de la presente invención, es útil como un agente antineoplásico o un inmunoestimulador para inhibir el crecimiento tumoral, y además para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular o para la corrección de equilibrio de inmunidad Th1/Th2.

- 30 Los ejemplos de objetivos de tratamientos del cáncer incluyen, pero no se limitan a carcinomas de esófago, estómago, riñón, hígado, páncreas, mama, colon, riñón, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas), vesícula biliar, ovario, testículo, vejiga, división cervical, glándula tiroidea, próstata y piel (incluyendo cáncer de células escamosas); neoplasma hematopoyético del sistema linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfática aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia de células pilosas, linfoma de Burkitt); neoplasma hematopoyético del sistema mieloide (incluyendo leucemia mielocítica aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica aguda); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma); tumor en el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y neurinoma); otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi).

El trastorno de proliferación celular es un concepto que incluye poliposis adenomatosa familiar, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, neurofibromatosis, proliferación de células musculares lisas vasculares relacionadas con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis postoperatoria y reestenosis.

- 45 Además, el compuesto (1) o una de sus sales, de la presente invención, muestra una estabilidad muy alta en el cuerpo comparado con la α -GalCer, y activa las células NKT incluso cuando se administra una cantidad en trazas del mismo. Aunque la razón de dicho efecto no está del todo clara, los autores de la presente invención suponen que el efecto lo proporciona la resistencia potenciada a la galactosidasa debido al pseudocarbhidrato, en donde el átomo de oxígeno del anillo de azúcar se sustituye por un grupo metileno, que tiene el compuesto (1) de la presente invención como cadena principal.

- 50 Como sujeto al que se administra el compuesto (1) o una de sus sales, de la presente invención, se pueden mencionar mamíferos tales como el ser humano.

- 55 Cuando el compuesto (1) o una de sus sales, de la presente invención, se administra a un ser humano, se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral como está o en forma de una composición farmacéutica, tal como un agente para la administración oral (p. ej., polvo, gránulo, comprimido, cápsula), un agente para la administración parenteral (p. ej., inyección, supositorio (p. ej., supositorio rectal, supositorio vaginal)), que se obtiene

mezclando el compuesto (1) o una de sus sales, con un vehículo farmacológicamente aceptable (p. ej., excipiente, diluyente). Estas preparaciones se pueden producir por un método convencional conocido.

Los ejemplos de la inyección incluyen inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo. Las inyecciones también se pueden preparar en una inyección acuosa usando el compuesto (1) o una de sus sales, junto con un solubilizante (p. ej., β -ciclodextrinas), agente dispersante (p. ej., carboximetilcelulosa, alginato sódico), conservantes (p. ej., metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, clorobutanol), agente de isotonicidad (p. ej., cloruro sódico, glicerol, sorbitol, glucosa), de acuerdo con un método convencional. También se puede preparar una inyección oleosa disolviendo, suspendiendo o emulsionando en aceite vegetal (p. ej., aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz), o propilenglicol.

Un agente para la administración oral también se puede producir añadiendo de forma adecuada, por ejemplo, excipiente (p. ej., lactosa, sacarosa, almidón), disgregante (p. ej., almidón, carbonato cálcico), aglutinante (p. ej., almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa), lubricante (p. ej., talco, estearato de magnesio, polietilenglicol), al compuesto (1) o una de sus sales, moldeando por compresión la mezcla y recubriendo el producto resultante, por ejemplo, con hidroxipropilmetilcelulosa, según sea necesario. El supositorio se puede preparar mezclando el compuesto (1) o una de sus sales y un excipiente no irritante (p. ej., polietilenglicol, glicérido de ácido graso superior).

Aunque la dosis diaria del compuesto (1) o una de sus sales, varía dependiendo de la edad, peso corporal, síntomas, forma farmacéutica, método de administración, periodo de administración, en general es, por ejemplo, 0,1 - 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,5 - 1 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente 0,8 - 1 mg/kg de peso corporal, por paciente (adulto, peso corporal de aproximadamente 60 kg), que se puede administrar por vía oral o parenteral en una a varias partes al día.

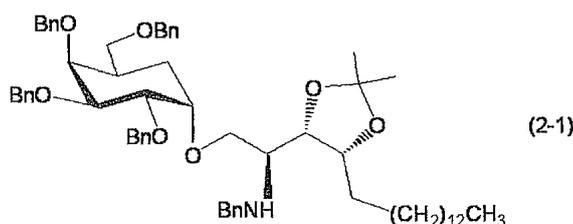
La presente invención también se refiere a un envase comercial que comprende una composición (farmacéutica) que comprende el compuesto (1) o una de sus sales, y un material escrito que describe que la composición puede o debe usarse para la inmunoestimulación, inducción de producción selectiva de IFN- γ o tratamiento del cáncer.

Ejemplos

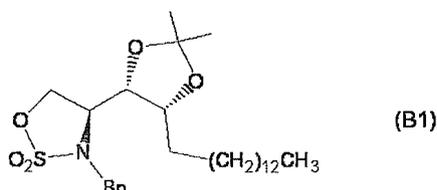
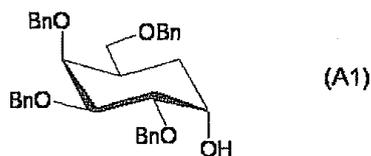
La presente invención se explica con más detalle a continuación en relación a los ejemplos, que no deben considerarse limitantes.

Ejemplo 1

(1) Síntesis del compuesto 2-1



A una solución mezclada del compuesto (A1) (440 mg, 0,817 mmol) en N,N-dimetilformamida y tetrahydrofurano (2:1, 15 ml), se añadió hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 107 mg, 2,68 mmol) enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 25 min enfriando con hielo, y se añadió una solución del compuesto (B1) (621 mg, 1,22 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. A la solución de la reacción se añadió hidruro sódico adicional (suspensión al 60% en aceite mineral, 105 mg, 2,63 mmol) y una solución del compuesto (B1) (539 mg, 1,06 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml). La mezcla se agitó más durante 5 h a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para evaporar la mayor parte del disolvente. Se añadió al residuo éter dietílico (20 ml), y solución acuosa de ácido sulfúrico al 20% (20 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 15 min, y se neutralizó con carbonato sódico (aproximadamente 8 g). La mezcla se agitó durante 40 min enfriando con hielo, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 g, hexano-acetato de etilo = 8:1) para dar el compuesto (2-1) (599 mg, 76%) en forma de un aceite amarillo pálido.



$$n_D^{21} = 1,5177$$

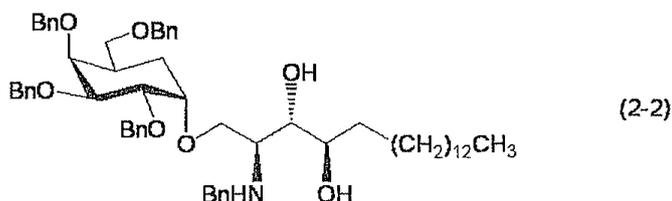
$$[\alpha]_D^{22} = +40,6 \text{ (c = 1,73, CHCl}_3\text{)}$$

- 5 IR (película): $\nu_{\text{máx}} = 3320$ (d, NH), 1605 (d, arom.), 1585 (d, arom.) 1495 (m, arom.), 1095 (f ancho, C-O), 735 (f, arom.), 695 (f, arom.) cm^{-1}

- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ 7,35-7,20 (m, 25H, Phx2), 4,98 (d, J = 12 Hz, 1H, PhCH), 4,77 (d, J=12 Hz, 1H, PhCH), 4,73 (d, J = 12 Hz, 1H, PhCH), 4,70 (d, J = 12 Hz, 1H, PhCH), 4,69 (d, J = 12 Hz, 1H, PhCH), 4,50 (d, J = 12 Hz, 1H, PhCH), 4,43 (s, 2H, PhCHx2), 4,12 (s ancho, 1H, 4'-H), 4,12-4,03 (m, 2H, 2'-, 3-H), 3,93-3,82 (m, 4H, 1'-, 3'-, 4-H, 1-H_a, PhCH_aN), 3,72-3,67 (m, 1H, 1-H_b), 3,68 (d, J = 13 Hz, 1H, PhCH_bN), 3,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H, 6'-H_a), 3,32-3,28 (m, 1H, 6'-H_b), 2,76 (ddd, J = 8,4, 4,0, 3,6 Hz, 1H, 2-H), 2,22-2,13 (m, 1H, 5'-H), 1,74-1,23 (m, 28 H, 5a'-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-H₂), 1,38 (s, 3H, CCH₃), 1,27 (s, s, 3H, CCH₃), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H, 18-H₃) ppm

- 15 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 140,8, 139,6, 139,3, 138,4, 128,4, 128,3, 128,22, 128,17, 128,11, 127,7, 127,63, 127,58, 127,4, 127,3, 127,2, 127,1, 126,8, 107,3, 81,3, 80,1, 78,3, 76,2, 75,7, 74,5, 73,15, 73,12, 72,4, 70,8, 68,2, 56,5, 51,2, 35,8, 31,9, 29,71, 29,66, 29,61, 29,5, 29,3, 28,3, 26,6, 26,2, 25,9, 22,7, 14,1$ ppm

(2) Síntesis del compuesto 2-2



- 20 A una solución mezclada del compuesto (2-1) (515 mg, 0,532 mmol) en metanol y diclorometano (1:1, 40 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (165 mg, 0,867 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 h calentando a temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 g, cloroformo-metanol = 100:1) para dar el compuesto (2-2) (481 mg, 97%) en forma de cristales en agujas incoloras.

P.f. = 44,5-47,0°C

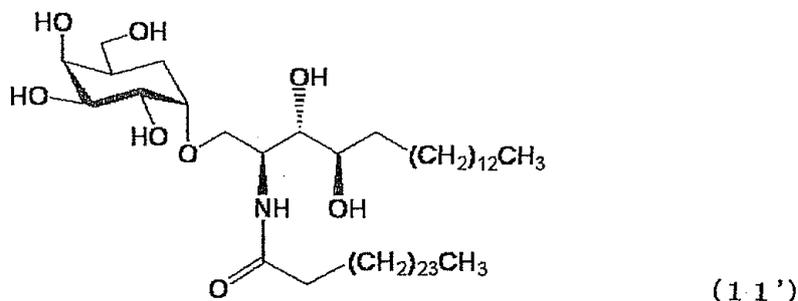
$$[\alpha]_D^{23} = +31,0 \text{ (c = 1,40, CHCl}_3\text{)}$$

- 30 IR (KBr): $\nu_{\text{máx}} = 3450$ (f ancho, OH), 3340 (d, NH), 1605 (d, arom.), 1585 (d, arom.), 1495 (f, arom.), 1095 (f ancho, C-O), 745 (f, arom.), 695 (f, arom.) cm^{-1}

- 35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 7,22-7,39$ (m, 25 H, Phx5), 4,95 (d, J = 11 Hz, 1H, PhCH), 4,84 (d, J = 12 Hz, 1H, PhCH), 4,75 (s, 2H, PhCHx2), 4,69 (d, J = 12 Hz, 1H, PhCH), 4,47 (d, J = 11 Hz, 1H, PhCH), 4,42 (s, 2H, PhCHx2), 4,09 (s ancho, 1H, 4'-H), 3,94-3,89 (m, 2H, 1-H_b, 2'-H), 3,84 (d, J = 13 Hz, 1H, PhCH_aN), 3,72 (d, J = 13 Hz, 1H, PhCH_bN), 3,78-3,74 (m, 2H, 1-H_b, 3'-H), 3,68-3,61 (m, 2H, 1'-, 4-H), 3,46 (t, J = 8,8 Hz, 1H, 6'-H_a), 3,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H, 3-H), 3,26 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H, 6'-H_b), 2,80 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H, 2-H), 2,12-2,02 (m, 1H, 5'-H), 1,79-1,69 (m, 1H, 5-H_b), 1,57-1,20 (m, 27H, 5-H_a, 5a'-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-H₂), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H, 18-H₃) ppm

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 139,4, 139,1, 138,7, 138,2, 137,9, 128,5, 128,37, 128,34, 128,24, 128,21, 128,1, 127,8, 127,7, 127,6, 127,43, 127,35, 127,30, 81,7, 79,5, 76,8, 75,7, 75,4, 74,6, 73,8, 73,2, 73,0, 71,2, 70,6, 67,1, 62,1, 51,0, 35,8, 34,7, 31,9, 30,0, 29,81, 29,74, 29,71, 29,65, 29,3, 27,2, 25,2, 22,7, 14,1 ppm

(3) Síntesis del compuesto 11'



5

A una solución del compuesto (2-2) (249 mg, 0,268 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ciclohexeno (2 ml), ácido clorhídrico 1 N (268 μl , 0,268 mmol) y paladio-carbón activado al 10% (100 mg) en este orden, y la mezcla se agitó calentando a temperatura de reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con un disolvente mezcla de cloroformo - metanol (5:1), y se filtró a través de Celite para separar el catalizador de paladio-carbón activado. El filtrado se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente para dar un compuesto intermedio desbencilado (144 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

10

A una solución mezclada del compuesto intermedio obtenido en cloroformo y metanol (5:1, 30 ml) se añadieron trietilamina (90 μl , 0,65 mmol) y cloruro de cerotilo ($\text{ClCO}(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_3$, 117 mg, 0,282 mmol) en este orden, y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se lavó con una solución mezclada de agua y metanol (2:1), se secó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 g, cloroformo-metanol = 10:1) para dar el compuesto 11' (138 mg, 60%) en forma de un polvo incoloro.

15

P.f. = $147-149^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{23} = +27,8$ (c = 0,32, piridina)

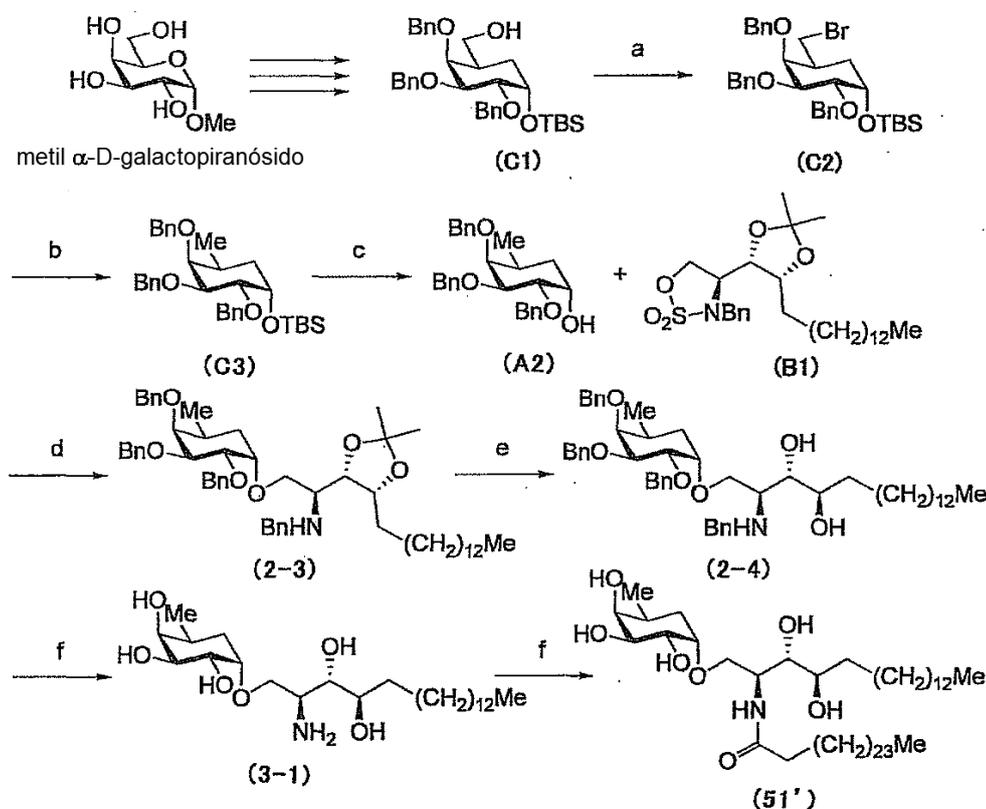
20 IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ = 3360 (f ancho, OH), 3280 (m, NH), 2960 (m, CH), 2920 (f, CH), 2850 (f, CH), 1640 (f ancho, CO), 1545 (m ancho, δNH), 1470 (m, CH_2), 1075 (m ancho, C-O), 960 (d), 890 (d), 720 (m) cm^{-1}

25 RMN ^1H (400 MHz, piridina- d_5 , 25°C): δ = 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H, NH), 6,85-6,82 (m, 1H, OH), 6,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H, OH), 6,31-6,28 (m, 1H, OH), 6,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H, OH), 6,00-5,98 (m, 1H, OH), 5,97 (t, J = 5,4 Hz, 1H, OH), 5,21-5,18 (m, 1H, 2-H), 4,69 (s ancho, 1H, 4"-H), 4,50 (dd, J = 10, 4,0 Hz, 1H, 1-H_a), 4,47-4,43 (m, 1H, 2"-H), 4,34-4,18 (m, 5H, 3-, 4-, 1"-, 3"-H, 6"-H_a), 4,26 (dd, J = 10, 5,2 Hz, 1H, 1-H_b), 4,00 (similar a ddd, J = 9,6, 5,4, 4,8 Hz, 1H, 6"-H_b), 2,51-2,42 (m, 1H, 5"-H), 2,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H, 2'-H₂), 2,33-2,24 (m, 1H, 5-H_a), 2,14-2,06 (m, 1H, 5a"-H_a), 2,00 (br.t, J = 13 Hz, 1H, 5a"-H_b), 1,98-1,84 (m, 2H, 5-H_b, 6-H_a), 1,82 (similar a quint, J = 7,6 Hz, 2H, 3'-H₂), 1,76-1,67 (m, 1H, 6-H_b), 1,50-1,17 (m, 66H, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-, 8'-, 9'-, 10'-, 11'-, 12'-, 13'-, 14'-, 15'-, 16'-, 17'-, 18'-, 19'-, 20'-, 21'-, 22'-, 23'-, 24'-, 25'-H₂), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 6H, 18-, 26'-H₃) ppm

30 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 173,1, 80,2, 76,6, 73,6, 72,8, 72,6, 71,5, 70,6, 64,2, 51,5, 38,6, 36,8, 34,2, 32,1, 30,4, 30,2, 30,04, 30,00, 29,94, 29,89, 29,83, 29,7, 29,6, 26,6, 26,4, 22,9, 14,3 ppm

Ejemplo 2

Síntesis del compuesto 51' (Referencia)



Etapa a

- 5 El compuesto (C1) se preparó de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 3343-3347.

A una solución del compuesto (C1) (221 mg, 0,393 mmol) en piridina (2 ml) se añadieron trifenilfosfina (268 mg, 1,02 mmol) y tetrabromuro de carbono (437 mg, 1,32 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a 65°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de sulfato de cobre, agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, en este orden, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 g, hexano:acetato de etilo=40:1) para dar el compuesto (C2) (150 mg, 61%) en forma de un aceite incoloro.

Etapa b

15 A una solución del compuesto (C2) (150 mg, 0,239 mmol) en éter dietílico seco (5 ml) se añadió una solución de terc-butil-litio en pentano (1,57 M, 0,46 ml, 0,72 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C, y se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, en este orden, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La solución se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 g, hexano:acetato de etilo=15:1) para dar un compuesto (C3) (104 mg, 79%) en forma de un aceite incoloro.

Etapa c

25 A una solución del compuesto (C3) (104 mg, 0,189 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,58 ml, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, y se añadió agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, en este orden, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La solución se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 g, hexano:acetato de etilo=10:1) para dar el compuesto (A2) (48 mg, 46%) en forma de un aceite incoloro.

Etapa d

Al compuesto (A2) (44 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida-tetrahidrofurano seco (2:1, 3 ml) se añadió hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral, 20 mg, 0,46 mmol) enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 1 h enfriando con hielo, y se añadió una solución del compuesto (B1) (77 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml). La mezcla se agitó durante 10 h a 70°C y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral, 20 mg, 0,46 mmol) y una solución del compuesto (B1) (78 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 70°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico, se añadió lentamente solución acuosa de ácido sulfúrico al 20% (5 ml) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico (aproximadamente 2 g) y se añadió agua. La mezcla se diluyó con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, en este orden, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La solución se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 g, hexano:acetato de etilo=10:1) para dar el compuesto (2-3) (50 mg, 58%) en forma de un aceite incoloro.

Etapa e

A una solución del compuesto (2-3) (50 mg, 0,058 mmol) en metanol-diclorometano (2:1, 7,5 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (34 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, y durante 5 h a 60°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, en este orden, y se secó sobre carbonato potásico anhidro. La solución se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 g, hexano:acetato de etilo=3:2) para dar el compuesto (2-4) (29 mg, 61%) en forma de un aceite incoloro.

Etapa f

A una solución del compuesto (2-4) (29 mg, 0,035 mmol) en metanol (2,5 ml) se añadieron ciclohexeno (0,5 ml), ácido clorhídrico 1 N (35 µl, 0,035 mmol) y paladio-carbón al 10% (21 mg). La mezcla se agitó durante 6 h a 85°C, y se diluyó con cloroformo-metanol (5:1). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto (3-1). El compuesto (3-1) se disolvió en cloroformo-metanol (5:1, 5 ml), y se añadió al mismo una solución de trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) y cloruro de cerotilo (15 mg, 0,039 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 19 h a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con agua y agua-metanol (2:1), en este orden, se secó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 g, cloroformo:metanol=25:1) para dar el compuesto 51' (6 mg, 19%) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ = 8,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,20-5,12 (1H, m), 4,44-4,25 (5H, m), 4,21 (1H, dd, J = 10, 5,6 Hz), 4,07 (1H, s ancho), 3,82 (1H, s), 2,46 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,35-2,25 (1H, m), 2,10-2,03 (1H, m), 1,97-1,12 (73 H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,85 (3H, t, J = 6,8 Hz).

Ejemplo experimental 1

El compuesto 11' se disolvió en solución salina al 0,5% (fabricada por OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD) que contenía Tween 20 (Bio-Rad) y se preparó en dosis de 100 µg/kg de peso corporal, 10 µg/kg de peso corporal o 1 µg/kg de peso corporal de ratones C57BL/6 (5 por grupo), y la solución del compuesto 11' (200 µl) se inyectó por vía intraperitoneal.

La α-GalCer se usó como una sustancia de control, y se administraron por vía intraperitoneal 200 µl de cada una de las soluciones de α-GalCer preparadas en dosis de 100 µg/kg de peso corporal, 10 µg/kg de peso corporal o 1 µg/kg de peso corporal de acuerdo con un método similar.

Un grupo al que se le administró medio (200 µl de solución salina que contenía Tween 20 al 0,5%) se tomó como un control negativo. Se extrajo sangre (80 µl) del plexo venoso orbital inmediatamente antes de la administración y 3, 6, 12, 24, 36 y 48 h después de la administración, y se preparó el plasma. Se midió el contenido de IL-4 del plasma inmediatamente antes de la administración y 3, 6 y 12 h después de la administración, así como el contenido de IFN-γ del plasma inmediatamente antes de la administración y 3, 6, 12, 24, 36 y 48 h después de la administración, mediante el sistema de matrices de perlas Cytometric (BD Biosciences), que es un tipo de método ELISA. Los resultados de la medición de la cantidad de producción de IFN-γ se muestran en la figura 1, y los resultados de la medición de la cantidad de producción de IL-4 se muestran en la figura 2.

A partir de los resultados mencionados antes, α-GalCer producía tanto IFN-γ como IL-4 en grandes cantidades, mientras que el compuesto 11' de la presente invención producía con preferencia IFN-γ, y producía IL-4 pero en una cantidad pequeña. Puesto que se confirmó la promoción de la acción inmunoestimuladora por la administración del compuesto 11', se ha sugerido su eficacia como un agente antineoplásico.

Ejemplo experimental 2

El siguiente experimento se llevó a cabo para el efecto antimetástasis hepática

5 Se abrió el costado izquierdo del ratón bajo anestesia, y se dejó el bazo expuesto. Se transfirieron por vía intraesplénica 1×10^6 células de melanoma B16 usando una jeringa de 1 ml (TERUMO CORPORATION) mantenida durante 30 s, y se suturó el vaso sanguíneo. Se aisló el bazo y se suturó la membrana peritoneal con hilo quirúrgico (n° 4, Alfresa Pharma Corporation), y la piel exterior se unió con un clip quirúrgico. Después de 3 h desde la transferencia de células, se administraron α -GalCer y el compuesto 11', cada uno en una cantidad de 2, 0,2 o 0,02 μg por ratón en la vena de la cola, y se examinó la tasa de supervivencia de cada grupo.

10 Los resultados se muestran en la figura 3. El periodo de supervivencia era prolongado en el grupo de administración del compuesto 11' comparado con el grupo sin tratamiento y el grupo de administración de α -GalCer. En particular, la administración de 0,2 y 0,02 μg prolongó notablemente el periodo de supervivencia del grupo de administración del compuesto 11' comparado con el grupo de administración de α -GalCer.

Ejemplo experimental 3

15 El siguiente experimento se llevó a cabo para la proliferación de células NKT humanas y la inducción de producción de IFN- γ .

Se prepararon monocitos de sangre periférica de un sujeto sano mediante microperlas anti-CD14 (Miltenyi Biotech), y las células dendríticas se indujeron usando GM-CSF e IL-4 (PeproTech). Se añadió a las células dendríticas α -GalCer o glucolípido sintético (α -C-GalCer, compuesto 11', compuesto 51'), se añadieron células mononucleares de sangre periférica humana y se cultivaron las células.

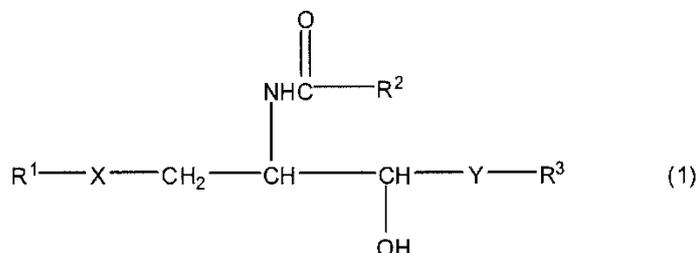
20 En este experimento, se midió la concentración de IFN- γ de los líquidos sobrenadantes de los cultivos 3 días y 8 días más tarde. Como resultado, la concentración era muy alta cuando se estimularon con el compuesto 11' y el compuesto 51' comparado con α -GalCer y α -C-GalCer (Fig. 4 (a), (b)).

25 En cambio, la concentración de IL-4 era prácticamente la misma. Por lo tanto, se mostró que el compuesto 11' y el compuesto 51' inducían selectivamente la producción de IFN- γ comparado con α -GalCer y α -C-GalCer (Fig. 4 (a) - (d)).

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente n° 2007-042873 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1)

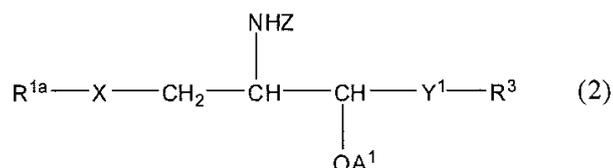


5 en donde R¹ es un grupo 5a-carba-α-D-galactopiranosilo, R² y R³ son cada uno independientemente un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28, X es un átomo de oxígeno, e Y es -CH(OH)-, o una de sus sales.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28, o una de sus sales.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R³ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28, o una de sus sales.

4. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (2)



15 en donde R^{1a} es un grupo 5a-carba-α-D-galactopiranosilo en donde un grupo hidroxilo está protegido, R³ es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido que tiene un número de carbonos de 1 a 28, X es un átomo de oxígeno, Y¹ es -CH(OA¹)-, Z es un grupo protector de amino, y A¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o dos A¹ en combinación forman un grupo protector, o una de sus sales.

5. Un medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales.

20 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales, para usar como un inmunoestimulador, un inductor de producción selectiva de IFN-γ o un agente antineoplásico.

7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales, en la fabricación de un medicamento para usar como un inmunoestimulador, un inductor selectivo de IFN-γ, o un agente antineoplásico.

25 8. Un envase comercial que comprende una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales, y un material escrito que describe que la composición puede o debe usarse para la inmunoestimulación, inducción de la producción selectiva de IFN-γ o tratamiento del cáncer.

FIG. 1

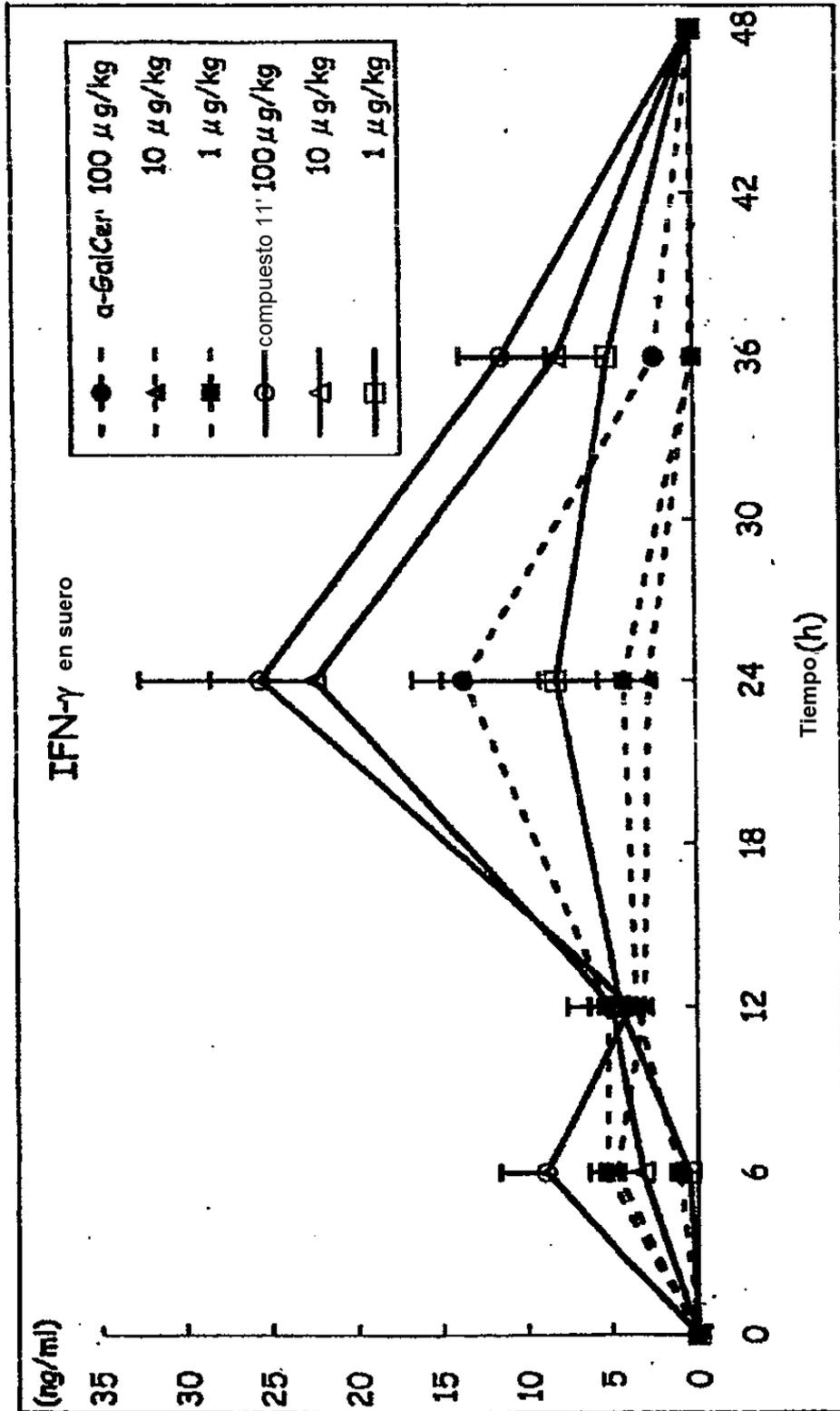


FIG. 2

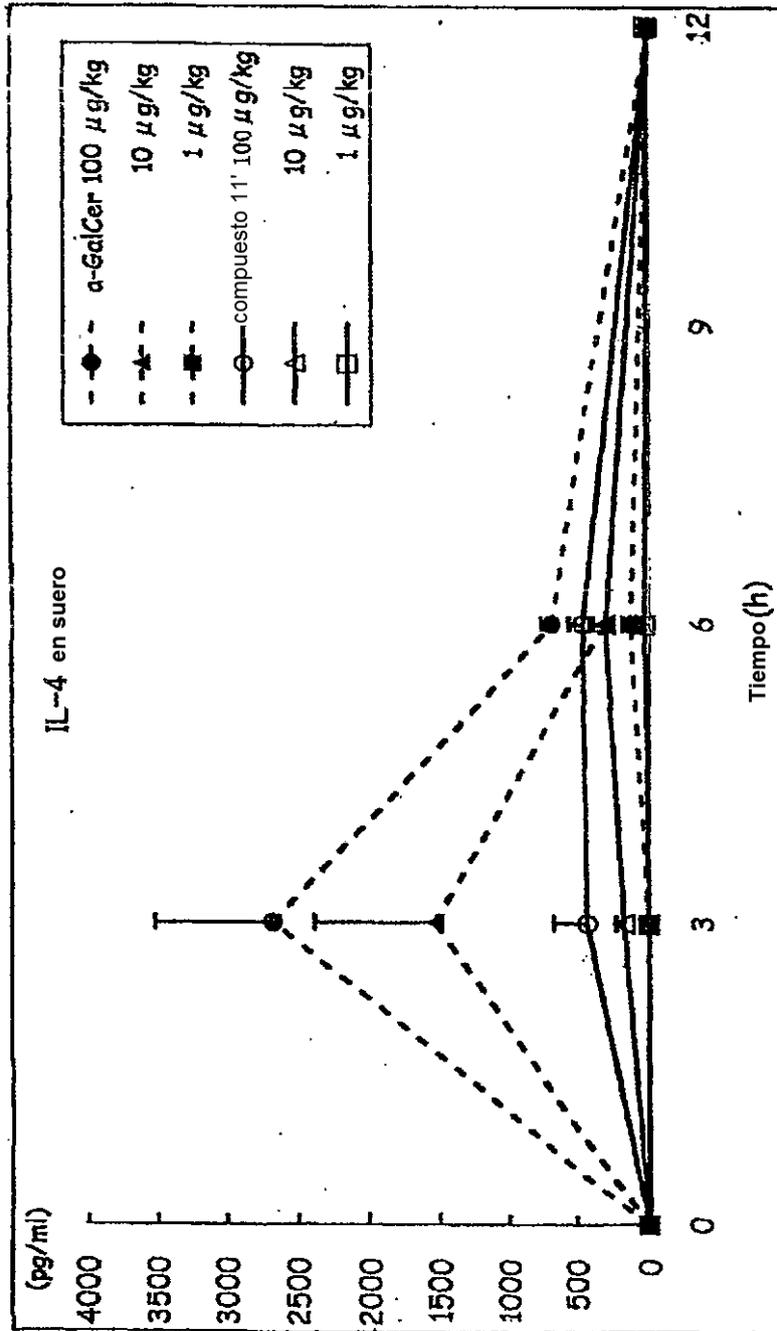


FIG. 3

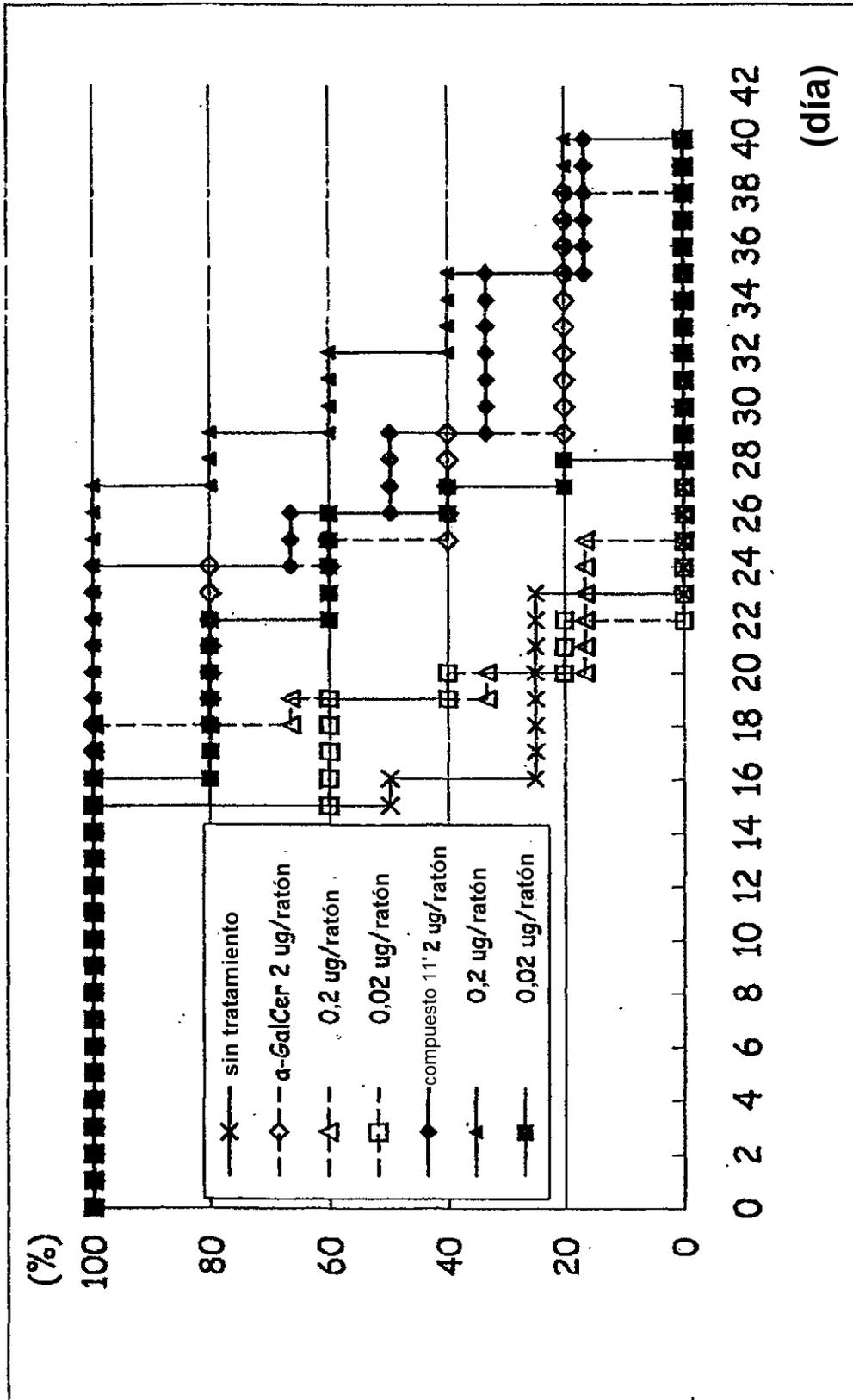


FIG. 4

