

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 382**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| C07H 1/00 | (2006.01) |
| C07H 15/18 | (2006.01) |
| A61K 39/39 | (2006.01) |
| A61P 31/04 | (2006.01) |
| A61P 31/12 | (2006.01) |
| A61P 35/00 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2012 PCT/US2012/020388**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12094540**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2012 E 12704939 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2661440**

54 Título: **Método para la preparación de glucoesfingolípidos**

30 Prioridad:

05.01.2011 US 201161430117 P

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

13.02.2018

73 Titular/es:

**NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY (100.0%)
No. 1, Sec.4, Roosevelt Road
Taipei 10617, TW**

72 Inventor/es:

LIANG, PI-HUI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 654 382 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

Método para la preparación de glucoesfingolípidos

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. Nº de serie 61/430.117, presentada el 5 de enero de 2011 titulada "METHODS FOR PREPARATION OF GLYCOSHINGOLIPIDS AND USES THEREOF" (MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE GLUCOSFINGOLÍPIDOS Y SUS USOS).

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a nuevos procedimientos para la preparación de glucoesfingolípidos. Más particularmente, la invención se refiere a métodos para la síntesis de nuevos compuestos de glucoesfingolípidos enlazados a alfa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Estudios demuestran que las células NKT, una sub-población de linfocitos única, se caracterizan por la co-expresión de un receptor de antígeno invariable y receptores NK. Las células NKT humanas ($V\alpha 24$ - $J\alpha 18$) son activadas por un antígeno de glucolípido específico, de una manera dependiente de CD1d. Las moléculas de CD1d son heterodímeros, compuestos por una cadena polipeptídica pesada asociada de forma no covalente con una 2-microglobulina, y tienen una similitud estructural sustancial con proteínas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Después de la activación, las células NKT exhiben actividad antitumoral independiente del MHC contra células tumorales *in vitro* e *in vivo* a través de varios mecanismos. Las células $V\alpha 24$ NKT activadas producen un alto nivel de citoquinas, tales como IFN- γ , uniendo con ello la inmunidad innata y adaptativa a través de la activación de otras células efectoras, incluidas las células dendríticas (DC), células NK y Células T CD8⁺. Las NKTs juegan un papel regulador en el sistema inmunológico, por lo que son dianas atractivas para la inmunoterapia.

20

En la actualidad, el antígeno presentado a CD1d mejor estudiado es alfa-galactosilceramida (α GalCer, KRN-7000). Inicialmente llamó la atención cuando extractos derivados de la esponja marina, *Agelas mauritianus*, demostraron nuevas propiedades antitumorales. La compañía farmacéutica Kirin Beer (Patente de EE.UU. Nº 5849716). Esta potente actividad se atribuyó más tarde a una familia de glucoesfingolípidos (GSLs) enlazados en alfa, a partir de los cuales se optimizó estructuralmente α GalCer. Los GSLs consisten en un resto de azúcar enlazado en alfa a una ceramida que está formada por un enlace amida de un ácido graso con una base de cadena larga.

25

Tras la activación por parte de α GalCer, las células NKT liberan citoquina pro-inflamatoria (Th1) e inmunomoduladora (Th2). Se cree que la producción de citoquinas T_{H1} se correlaciona con actividades antitumorales, antivirales/antibacterianas y adyuvantes, mientras que se cree que la producción de citoquinas T_{H2} suprime las enfermedades autoinmunes. α GalCer ha sido el objeto de ensayos clínicos por su potencial anticancerígeno, pero se terminó durante la fase I. La naturaleza no específica del perfil de citoquinas inducido por α GalCer, tanto Th1 como Th2, la hace menos eficaz como un tratamiento terapéutico. Esta interpretación ha alentado a muchos grupos a centrarse en la búsqueda de compuestos que aumenten la selectividad hacia la respuesta de citoquinas T_{H1} o T_{H2}. Wong et al. han sintetizado una serie de glucolípidos que portan grupos aromáticos en la cadena lateral de acilo y han encontrado que estas moléculas desvían el perfil de liberación de citoquinas hacia una respuesta de T_{H1} (J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9022-9023. Documento US 2007/0238871). Un experimento *in vivo* en ratones con tumores agresivos de cáncer de pulmón (línea celular TC1) y tumores de cáncer de mama (línea celular 4T1) han demostrado que los ratones portadores de cáncer de pulmón tratados con los nuevos glucolípidos tenían un tiempo de supervivencia significativamente prolongado en comparación con los tratados con α GalCer. En ratones portadores de cáncer de mama, el tratamiento con los nuevos glucolípidos inhibió la tasa de crecimiento del tumor en un 75% del grupo no tratado, en comparación con el 50% de inhibición en ratones tratados con α -GalCer (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007, 104, 10299-10304).

30

35

40

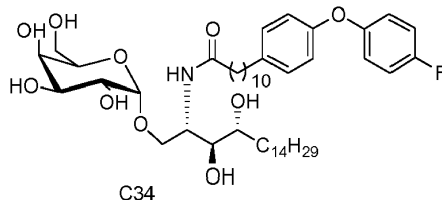
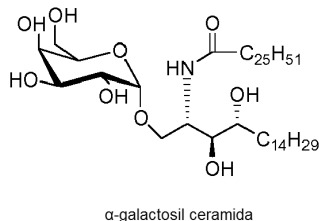
La síntesis de glucoesfingolípidos también se describe en ChemMedChem, 2008, 3, 1061-1070, doi: 10.1002/cmdc.20080002; Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010, vol. 54, nº 10, págs. 4120-4136, doi: 10.1128/AAC.00368-10; y en la solicitud de patente WO2008/128062 A1.

45

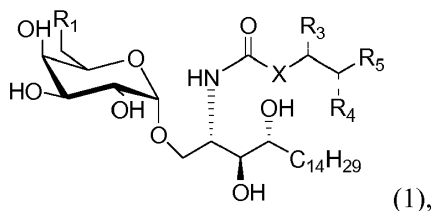
Por lo tanto, existe una necesidad de medios eficientes para la síntesis de alfa-glucoesfingolípidos tales como compuestos de α GalCer, así como una necesidad de síntesis de nuevos compuestos alfa-glucoesfingolípidos con efectos inmunomoduladores.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos métodos para sintetizar galactosilesfingolípidos, que incluyen nuevos compuestos relacionados con α -galactosil ceramidas y análogos activos de los mismos, tales como C34.

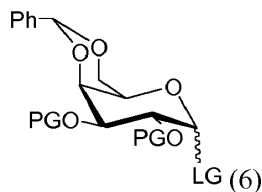


- 5 La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto quiral que comprende una forma R o una forma S de un glucoesfingolípido de fórmula (1),

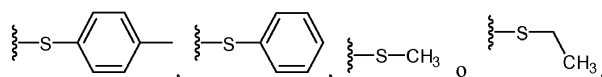


en donde R_1 es -OH, X es un grupo alquilo, R_3 es -OH o H, R_4 es -OH o H y R_5 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de fórmula 1 se prepara:

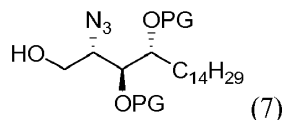
- 10 (a) poniendo en contacto un compuesto de fórmula (6):



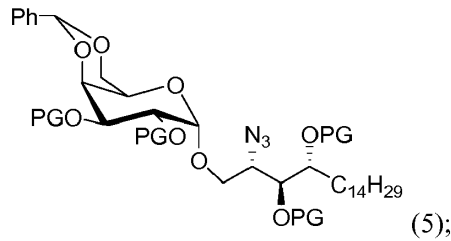
en donde PG es un grupo protector de hidroxilo y LG es un grupo lábil de fórmula:



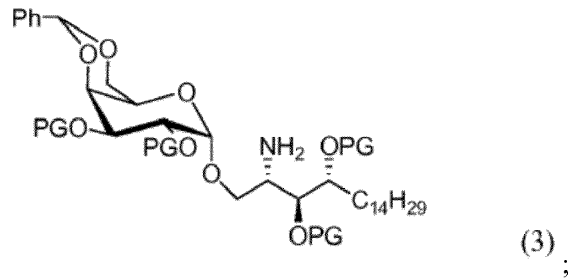
- 15 con un compuesto de fórmula (7):



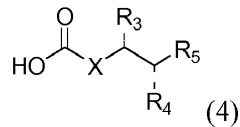
y efectuando la alfa-glicosilación en presencia de un ácido de Lewis para generar un compuesto de fórmula (5):



(b) reduciendo el compuesto de fórmula (5) para proporcionar un compuesto de fórmula (3):

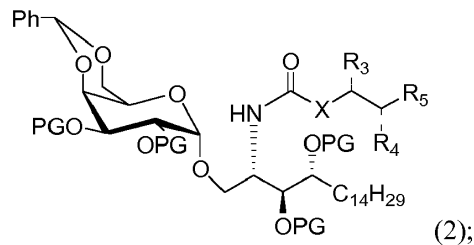


(c) acoplando el compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4):



5

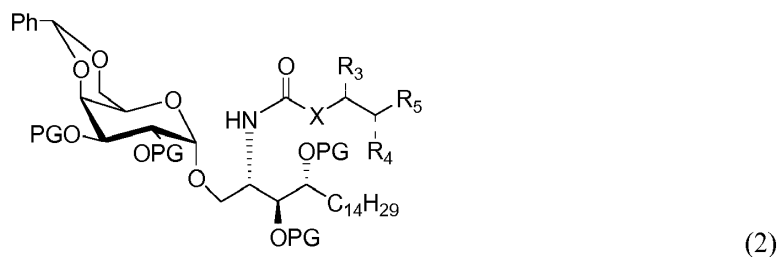
en que X es alquilo o alquenilo, R₃ es H u -OH, R₄ es H u OH, R₅ es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (2):



y

10 (d) poniendo en contacto el compuesto de fórmula (2), en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, con hidrógeno bajo catálisis de hidrogenación para proporcionar el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

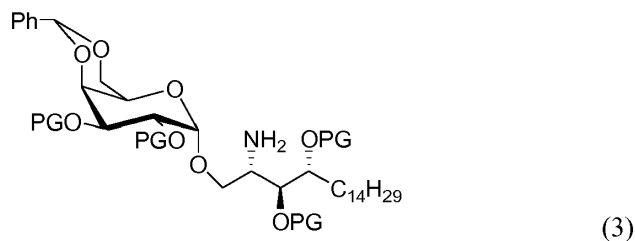
15 En el procedimiento de la invención, el compuesto de fórmula 1 puede obtenerse mediante un proceso que incluye, *entre otros*, la etapa de separar el grupo protector de bencilideno e hidrogenar el compuesto representado por la estructura de fórmula (2):



en que PG es un grupo protector de hidroxilo.

En una realización, el grupo protector de hidroxilo puede ser bencilo.

- 5 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula 2, en que X = (CH₂)₈, R₃ = H, R₄ = H, R₅ = 4-F-fenoxifenilo, se puede obtener por un procedimiento que incluye, *entre otros*, la etapa de formación de enlace amida entre compuestos de fórmula (3) y fórmula (4).

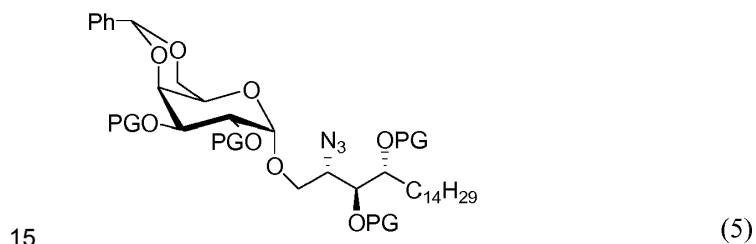


en que, en una realización, PG es bencilo

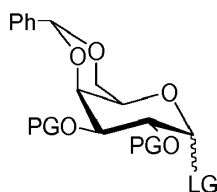


- 10 en que en una realización, X = grupo alquilo, alquenilo, R₃ = H, OH, R₄ = H, OH, R₅ = arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (3), en donde R es bencilo, se puede obtener mediante un procedimiento que incluye, *entre otros*, la etapa de: reducir el grupo azida de un compuesto representado por la estructura de fórmula (5):

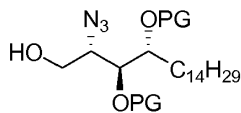


15 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula 5, en donde PG es bencilo, se puede obtener mediante un procedimiento que incluye, *entre otros*, la etapa de: hacer reaccionar un compuesto representado por la estructura de fórmula (6)



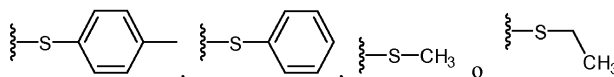
(6)

en donde PG es un grupo protector de hidroxilo y LG es un grupo lábil, con un compuesto representado por la estructura de fórmula (7)



(7)

- 5 en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, para formar un enlace alfa glucosídico, obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (5). En otra realización, el grupo lábil de fórmula (6) puede ser uno cualquiera de:



Estos y otros aspectos resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la realización preferida tomada junto con los siguientes dibujos.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la presente divulgación, cuyas invenciones pueden entenderse mejor por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en esta memoria.

- 15 La Fig 1 es una ilustración esquemática que representa la síntesis de **C34, A15-21. Esquema 1.** Reactivos y condiciones: (a) TfN_3 , K_2CO_3 , CuSO_4 , DCM, MeOH, H_2O ; (b) cloruro de tritilo, trietilamina, tolueno; (c) cloruro de bencilo (BnCl), NaH, DMF, tolueno; (d) HCl, tolueno, MeOH; (e) **A5**, $\text{Me}_2\text{S}_2\text{-Tf}_2\text{O}$, THF, MS 4 Å; (f) LiAlH_4 , THF; (g) RCO_2H , HBTU, NMM, DCM; (h) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , MeOH, DCM.

- 20 La Fig 2 es una ilustración esquemática que representa la síntesis no de la invención del compuesto **A23-A25. Esquema 2.** Reactivos y condiciones: (a) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 (80 psi), MeOH, DCM, AcOH; (b) RCO_2H , HBTU, NMM, DCM MeOH.

La Fig 3 es una ilustración esquemática que representa la síntesis de fórmula (4). **Esquema 3.**

- 25 La Fig 4 es una ilustración esquemática que representa la síntesis no de la invención de los compuestos **C5-C7. Esquema 4.** Reactivos y condiciones: (a) PPh_3 , THF, H_2O ; (b) $\text{Ph}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, HBTU, NMM, DCM; (c) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , DCM, MeOH.

La Fig 5 es una ilustración esquemática que representa la síntesis no de la invención de los compuestos **C20-C31. Esquema 5.** Reactivos y condiciones: (a) TsCl, piridina; (b) NaN_3 , DMF; (c) PPh_3 , THF, H_2O ; (d) $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, HBTU, NMM, MeOH, DCM.

- 30 La Fig 6 muestra la secreción de IL-2 inducida por glucoesfingolípidos en el sistema de células A20CD1d y mNK1.2. Los datos se dan como media \pm DE; "-" indica que no hay compuesto.

La Fig 7 muestra los resultados de la secreción de citoquinas INF-gamma por parte de los esplenocitos de ratón C57BL/6 hembra.

La Fig 8 muestra los resultados de la secreción de citoquinas de IL-4 por parte de los esplenocitos de ratón C57BL / 6 hembra.

La Fig 9 muestra las relaciones de secreción de citoquinas obtenidas de la comparación de las Figs. 7 y 8.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 Los términos utilizados en esta memoria descriptiva tienen generalmente sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la invención, y en el contexto específico en el que se utiliza cada uno de los términos y expresiones. Determinados términos y expresiones que se utilizan para describir la invención se comentan a continuación, o en otra parte de la memoria descriptiva, para proporcionar una guía adicional al profesional con respecto a la descripción de la invención. Por conveniencia, determinados términos y expresiones pueden resaltarse, por ejemplo, utilizando cursivas y/o comillas. El uso de resaltado no tiene influencia alguna en el alcance y el significado de un término o expresión; el alcance y el significado de un término o expresión es el mismo, en el mismo contexto, esté o no resaltado. Se apreciará que una cosa se puede decir de más de una manera. En consecuencia, el lenguaje alternativo y sinónimos se pueden utilizar para uno o más de los términos y expresiones comentados en esta memoria, ni tiene significado especial alguno sobre si un término o una expresión son elaborados o comentado en esta memoria. Se proporcionan sinónimos para determinados términos o expresiones. Un recital de uno o más sinónimos no excluye el uso de otros sinónimos. El uso de ejemplos en cualquier parte de esta memoria descriptiva que incluyen ejemplos de cualquiera de los términos o expresiones comentados en esta memoria es sólo ilustrativo, y de ninguna manera limita el alcance y el significado de la invención o de cualquier término o expresión ejemplificada. Asimismo, la invención no está limitada a diversas realizaciones dadas en esta memoria descriptiva.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto, controlará el presente documento, incluidas las definiciones.

25 Los nuevos métodos de la síntesis de fórmula (1) en general comprenden la unión de ceramida con sacárido, pero también es posible unir primero con la fitoesfingosina y luego derivar el grupo amino en el grupo amida para completar la fórmula 1.

Como un ejemplo de una síntesis de este tipo, también es posible sintetizar el compuesto representado por la fórmula (1), en donde la galactosa C6' es un grupo hidroxilo mediante las siguientes etapas (véanse las FIGs 1-3).

30 El hidrocloreto de fitoesfingosina ((2S,3S,4R)-2-amino-1,3,4-octadecanotriol) es un material de partida, aunque existen varios métodos como se describe en Curr. Org. Chem. 2002, 6, 365-391 para la síntesis de fitoesfingosina. La fuente comercial - hidrocloreto de fitoesfingosina se prepara a partir del caldo de fermentación de levadura apropiado, el cual se puede obtener a un precio razonable en grandes cantidades (Evonik Degussa Taiwan Ltd.). Las esfingosinas isoméricas que tienen una configuración diferente de la de la esfingosina natural se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en Helvetica Chimica Acta 1957, 470, 1145; o Chem. Commun.1991, 820.

40 En la primera etapa, el grupo amino de fitoesfingosina se convirtió en un grupo azido mediante una reacción de transferencia de diazo mediante TfN₃ recién preparada para proporcionar **A1**. La preparación de TfN₃ se puede encontrar en *Tetrahedron Lett* **1996**, 37, 6029-6032. La protección con tritilo del alcohol primario **A1** dio **A2** bruto, el cual se sometió directamente a las condiciones de bencilación de NaH y BnCl para proporcionar compuesto **A3**. En la presente ruta, aunque el grupo bencilo se emplea como el grupo protector del grupo hidroxilo, también se pueden utilizar otros grupos apropiados tales como benzoato, (*p*-metoxi)-bencilo, o isopropilideno. Se seleccionó tolueno como disolvente para sintetizar compuestos de **A1** a **A3**. La reacción de bencilación de los segundos alcoholes no se produjo en tolueno como único disolvente. Para superar la baja reactividad de la bencilación en tolueno, se empleó un sistema co-disolvente de 10% de DMF en tolueno para mejorar la solubilidad de NaH y alcóxido intermedio. Después del tratamiento acuoso, se obtuvo **A3** bruto en forma de una solución en tolueno y se sometió a desprotección de carácter ácido para dar el aceptor de glicosilo **A4**. Se pueden utilizar diversos ácidos en la desprotección del grupo tritilo tal como hidrocloreto, ácido sulfúrico, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, BF₃.OEt, ácido nítrico, resina de carácter ácido (p. ej., Amberlite IR120[®]), etc.

50 Previamente, se han empleado diversos métodos de glicosilación en las síntesis de glucolípidos, incluyendo fluoruro de glicosilo, tricloroacetimidato de glicosilo, bromuro de glicosilo y yoduro de glucosilo²⁰⁻²³. *Tetrahedron* 1998, 54, 3141-3150; *J Org Chem* 2005, 70, 10260-10270; *J Org Chem* 2002, 67, 4559-4564; *Chem Commun* 2007, 2336-2338. El imidato de glicosilo se ha empleado inicialmente en la síntesis de los autores de la invención con un

excelente rendimiento (89%) y selectividad anomérica ($\alpha/\beta = 9/1$). Debido a que el imidato se hidroliza fácilmente y habitualmente es necesario prepararlo en fresco, el uso de este grupo lábil para la glicosilación en la síntesis a gran escala puede topar con problemas de almacenamiento y purificación. Alternativamente, tioglicósido **A5** como donante se puede lograr utilizando ácido de Lewis tal como TMSOTf, Tf₂O, BF₃ OEt₂, TfOH, Me₂S₂-Tf₂O como catalizadores y utilizando tamices moleculares para deshidratar. El compuesto **A5** contiene un grupo azido que favorece la glicosilación, mientras que el grupo amino de fitoesfingosina está protegido por amida o carbamato (carbamato de *t*-butilo) como se ve en los documentos US5849716; US 2007/0238871; J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 13602-13603; J. Org. Chem. 2005, 70, 10260-10270; Tetrahedron 1998, 54, 3141-3150; Synthesis 2004, 847-850; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2195-2199. El 2-NH y el 1-OH pueden formar un enlace hidrógeno intramolecular que lo obstaculiza como un nucleófilo para atacar el glucósido activado y da como resultado bajos rendimientos en la glicosilación. Después de la glicosilación entre **A4** y **A5**, la purificación en columna puede proporcionar **A6** tanto en forma α pura como en forma β pura.

El compuesto **A6** que contiene un grupo azido se puede reducir utilizando hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, un complejo de borano, complejo de fosfato, reducción enzimática, hidrogenación o hidrogenación por transferencia. En lugar de utilizar un complejo de fosfina que genera el producto secundario óxido de fosfina que es difícil de separar, la reducción de la azida mediante hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) dio una amina **A7** de mayor pureza. El compuesto **A7** se acopló con diversos ácidos carboxílicos preparados (véase la Fig. 3 para los métodos preparativos) para dar los compuestos de amida correspondientes. La desprotección global de estos compuestos se logró en condiciones de hidrogenolisis en presencia de Pd(OH)₂ catalítico y H₂ en disolventes mixtos de MeOH y CH₂Cl₂ para producir análogos de **C34**, compuestos **A15-21**.

La deshalogenación reductiva de haluros de arilo en la cadena de acilo se lleva a cabo mediante la reacción de hidrogenación de los compuestos que contienen cloro- y bromo-acilo. Por lo tanto, para evitar la reacción de deshalogenación, **A6** se desprotegió y se redujo por hidrogenación en presencia de Pd(OH)₂ catalítico y H₂. Después de acoplar la amina **A22** resultante con los ácidos apropiados (véase la Fig. 3 para los métodos de preparación) en las condiciones de acoplamiento, se proporcionaron los análogos **A23-25** (Fig 2) en un procedimiento no de la invención. Para este procedimiento se conocen muchos métodos de reacción, particularmente para la amidación. También es posible utilizar cloruro de acilo y anhídrido de ácido o un ácido carboxílico. El ácido carboxílico se utiliza en una reacción de condensación en presencia de un agente de condensación apropiado. El agente de condensación apropiado utilizado en la reacción incluye dicitlohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimina (EDC), así como hexafluoro-fosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hidroxibenzotriazol (HOBT) o similares. Con el fin de que la reacción progrese rápidamente, se añade una base orgánica tal como trietilamina, piridina, *N*-metilmorfolina, dimetilaniolina, 4-dimetilaminopiridina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilpirrolidina. El disolvente puede ser uno cualquiera de los disolventes inertes que no estarán implicados en la reacción, tales como tetrahidrofurano, etiléter, tolueno, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetona o similares.

Para la preparación de diversos ácidos fenilalcanoicos sustituidos, se emplea la reacción de Wittig como se puede ver en la Fig. 3. En este proceso, los ácidos ω -bromo-alcanoicos se mezclan con trifenilfosfina en presencia del disolvente. La reacción se lleva a cabo generalmente con un disolvente apropiado, pero cuando la reacción es baja, puede aumentarse realizando la reacción en ausencia de un disolvente. El disolvente puede ser cualquiera de los disolventes inertes que no estarán implicados en la reacción, p. ej., tolueno, benceno, diglima, sulfuro de dimetilo o similares.

Como otro ejemplo de la síntesis, también es posible sintetizar el compuesto representado por la fórmula (1) llevando a cabo diversas sustituciones en la posición de galactosa C6' mediante las siguientes etapas (véanse las FIGs. 4-5) en procedimientos que no son de la invención.

La síntesis de análogos modificados con C6 comenzó con el compuesto **C1** tal como se describe en Org Lett 2002, 4, 1267-1270. La reducción de la azida, luego la amidación con diferentes ácidos aromáticos comerciales y la desprotección total proporcionaron **C5-C6** (Fig 4, Esquema 4). Además, para evitar una interconversión tediosa del grupo protector para la preparación del compuesto **C1**, se empleó una estrategia diferente en la síntesis de compuestos bi-modificados de C6'' y cadenas de acilo (Fig 5). El grupo hidroxilo C6'' de **A15** puede tosilarse o mesilarse mediante cloruro de toluensulfonilo o cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como piridina, dimetilpiridina, trietilamina, dietilpropilamina, DBU o similares, y luego el grupo correspondiente de tosilato o mesilato se puede sustituir con azida por azida sódica para dar **C18**. La reducción de azida de Staudinger, la amidación con una diversidad de ácidos produjo **C20-31**

Uso del compuesto de la presente invención

Los compuestos representados por la fórmula (1) que exhiben las siguientes actividades fisiológicas pueden utilizarse como agente inmunoterapéutico contra cánceres o como agente inmunoestimulador contra las otras enfermedades.

5 Actividad activadora de APC: secreciones de IL-2 pueden medirse en el sistema de células A20CD1d y mNK1.2 como APC y células efectoras tal como se muestra en el Ejemplo 2.

Actividad inmunoestimulante: las secreciones de IFN- γ y citoquina IL-4 se pueden medir tal como se muestra en el Ejemplo 2, en el que se sacrificó el ratón C57BL/6 hembra (16w4d) y se recogió el bazo para el ensayo.

Agente antitumoral: El compuesto de la presente invención tiene un perfil de secreción de citoquina desviado de Th1 y se puede utilizar una actividad antitumoral y un efecto inmunoestimulante.

10 Aunque los compuestos en la presente invención se pueden utilizar como el agente inmunoterapéutico contra el tumor, se pueden utilizar solos o combinados con quimioterapia o radioterapia.

Los compuestos de la presente invención como agentes antitumorales o agentes inmunoestimulantes se pueden administrar en cualquier ruta de dosificación apropiada. El compuesto se forma generalmente en una preparación que está en forma de diluido y formado con un soporte farmacéuticamente aceptable (liposoma o micela). Cuando se utiliza el compuesto de la presente invención, éste se puede administrar oral o parenteralmente a seres humanos o mamíferos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, cuando se utilizan como inyección, se pueden administrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o por inhalación en una forma tal como solución, suspensión o emulsión con el disolvente apropiado. En este caso, polisorbates o macrogol, colesterol se puede añadir como agente solubilizante, si es necesario. Cuando los compuestos en la presente invención se administran por vía oral, estos pueden estar en forma de comprimido, polvo, gránulo o jarabe seco en un aditivo apropiado.

EJEMPLOS

25 Sin pretender limitar el alcance de la invención, a continuación se dan instrumentos, aparatos, métodos a modo de ejemplo y sus resultados relacionados de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. Téngase en cuenta que los títulos o subtítulos se pueden utilizar en los ejemplos para la conveniencia de un lector, que de ninguna manera debe limitar el alcance de la invención. Además, en esta memoria se proponen y describen diversas teorías; sin embargo, de ninguna manera, ya sean correctas o incorrectas, deberían limitar el alcance de la invención siempre que la invención se ponga en práctica de acuerdo con la invención sin tener en cuenta teoría o esquema de acción particular alguno.

Ejemplo 1

30 El método de síntesis y las propiedades físico-químicas de los compuestos de la presente invención se describen a continuación (en referencia al número de compuestos en el procedimiento de síntesis, véanse los esquemas de reacción tal como se muestra en FIG. 1 - FIG. 5)

En los esquemas que se muestran en esta memoria, se utilizan las siguientes abreviaturas:

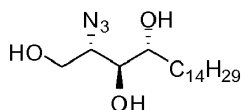
| | | |
|----|-----------------------------------|---|
| 35 | THF: | tetrahidrofurano |
| | DMF: | <i>N,N</i> -dimetilformida |
| | MS-4A: | Tamices moleculares de 4A (agente deshidratante) |
| | CH ₂ Cl ₂ : | diclorometano |
| | NMM: | <i>N</i> -metilmorfolina |
| 40 | HBTU: | hexafluoro-fosfato de <i>O</i> -benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio |
| | TMSOTf: | trifluorometanosulfonato de trimetilsililo |
| | Tf ₂ O: | anhídrido trifluorometansulfónico |
| | CDCl ₃ : | d1-cloroformo |
| | RMN: | resonancia magnética nuclear |
| | HRMS: | masa de alta resolución |
| 45 | ESI: | ionización por proyección de electrones |

Las otras abreviaturas tienen los mismos significados que aquellos en los esquemas mostrados arriba.

Esquema de Síntesis 1 (Fig 1)

Las rutas muestran específicamente el procedimiento para preparar el compuesto C34, A13, A14, A15, A16, A18, A19, A20, A21 de acuerdo con la presente invención también pueden sintetizarse de acuerdo con este procedimiento.

Síntesis de (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azido-*D*-ribo-octadecano-1,3,4-triol (**A1**)



5

A la solución de azida sódica (64,3 g, 989 mmol) en 250 mL de agua se añadió diclorometano (350 mL). La mezcla bifásica se enfrió a 5°C en un baño de hielo y se añadió anhídrido trifílico (47,5 mL, 283 mmol) a lo largo de un período de 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de agitar durante 2,5 h en un baño de hielo, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con 70 mL de solución sat. de K₂CO₃. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (200 mL). Las fases orgánicas se combinaron para proporcionar una solución de trifilazida en diclorometano. [¡Precaución! la trifilil-azida es explosiva, necesita ser almacenada con disolvente.]

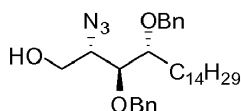
10

A una solución de sulfato cúprico (0,35 g, 1,4 mmol) en agua (150 mL) se añadieron hidrocloreto de fitoesfingosina (forma altamente pura de hidrocloreto de fitoesfingosina [(2*S*,3*S*,4*R*)-2-amino-1,3,4-octadecanotriol] del caldo de fermentación de levadura apropiado está comercialmente disponible por un precio razonable en grandes cantidades, 50,0 g, 141 mmol), carbonato de potasio (29,28 g, 211,9 mmol) y metanol (1,0 L). La suspensión se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo salado y la solución de trifilazida (en 550 mL de CH₂Cl₂) se añadió a lo largo de un período de 10 min. Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 h a t.a., la mezcla se concentró. El residuo se suspendió en agua (1,0 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y se lavó con agua (500 mL x 2). El residuo se secó mediante destilación azeotrópica (70-80°C, 200-250 mm de Hg) con tolueno (1,5 L) para proporcionar (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azido-*D*-ribo-octadecano-1,3,4-triol (**A1**) (47,0 g, 137 mmol, 97%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 87 °C. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 3,85 (dd, *J* = 11,6, 3,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 2H), 1,22-1,60 (m, 26H), 0,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CD₃OD, 100 MHz) δ 74,6, 71,5, 65,3, 61,2, 32,5, 31,7, 29,4, 29,4, 29,1, 25,4, 22,4, 13,1. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₃₇N₃O₃Na [M+Na]⁺: 366,2733, encontrado: 366,2729.

15

20

Síntesis de (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azido-3,4-di-*O*-bencil-*D*-ribo-octadecano-1,3,4-triol (**A4**)



25

A la mezcla de (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azido-*D*-ribo-octadecano-1,3,4-triol (47,0 g, 137 mmol) en tolueno (1,0 L) se añadió trietilamina (46 mL, 332 mmol) y cloruro de tritilo (42,0 g, 151 mmol). Después de agitar a 50-55 °C durante 6 h, se añadieron trietilamina (4,6 mL, 33 mmol) y cloruro de trifenilmetilo (4,20 g, 15,1 mmol) y luego se agitó durante 15 h adicionales. Se añadió agua (1,0 L) y la mezcla se agitó durante 3 min. La fase orgánica se lavó con agua (1,0 L, 500 mL) y se concentró para proporcionar (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azido-1-tritil-*D*-ribo-octadecano-1,3,4-triol (**A2**) bruto. La muestra analítica para RMN se purificó por cromatografía en columna. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,22-7,47 (m, 15H), 3,62 (dd, *J* = 3,7, 10,1 Hz, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,40 (dd, *J* = 6, 10,1 Hz, 1H), 2,35 (s ancho, 1H), 1,83 (s ancho, 1H), 1,20-1,52 (m, 26H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 143,35, 128,54, 128,01, 127,27, 87,78, 74,19, 72,18, 63,48, 62,31, 31,90, 31,74, 29,67, 29,64, 29,60, 29,55, 29,34, 25,59, 22,67, 14,10.

30

35

A la solución de (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azido-1-tritil-*D*-ribo-octadecano-1,3,4-triol (**A2**) bruto en tolueno (750 mL) y DMF (75 mL) se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 21,9 g, 548 mmol) en tres porciones a lo largo de un período de 10 min. La mezcla se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió cloruro de bencilo (50,5 mL, 0,438 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 50-60°C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió luego a 0°C y se añadió agua (50 mL) gota a gota. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio sat. (500 mL x 2) y agua (500 mL x 2). La fase orgánica se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azido-2,3-di-bencil-1-tritil-*D*-ribo-octadecano-1,3,4-triol (**A3**) bruto.

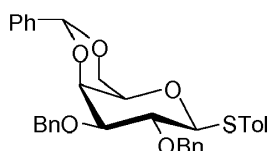
40

45

A la solución de **A3** en tolueno/metanol (600 mL, 1/1) se añadió HCl acuoso (33%, 6,0 mL). La mezcla se calentó a 50-60 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con NaOH 1,0 N (55 mL) y se concentró. El residuo se dividió en partes con tolueno (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (100 g brutos, gel de sílice 500 g, acetato de etilo/*n*-hexano = 1/10)

para proporcionar (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azido-2,3-di-bencil-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A4**) (27,5 g, 52,5 mmol, 38% en 4 etapas) en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 7,26-7,39 (m, 10H), 4,69 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 4,59 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,59-3,94 (m, 5H), 1,26-1,61 (m, 26H), 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ 137,9, 137,6, 128,5, 128,4, 128,1, 127,97, 127,81, 127,10, 80,38, 78,96, 73,59, 72,49, 63,03, 62,20, 21,90, 30,16, 29,66, 29,35, 25,43, 22,67, 14,11. HRMS (ESI) calculado para C₃₂H₄₉N₃O₃Na [M+Na]⁺: 546,3672, encontrado: 546,3689

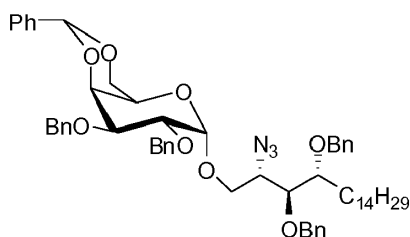
Síntesis de 4-metilfenil 2,3-O-dibencil-4,6-O-bencilideno-1-tiol-D-galactopiranosido (**A5**)



El compuesto **A5** se puede preparar de acuerdo con el método descrito en Plettenburg, O. *et al. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4559-4564.

Datos del compuesto **A5**: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23-7,42 (m, 15H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,69 (m, 4H), 3,54 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 12,3, 1,5 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 9,8, 3,6 Hz, 1H), 3,82 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

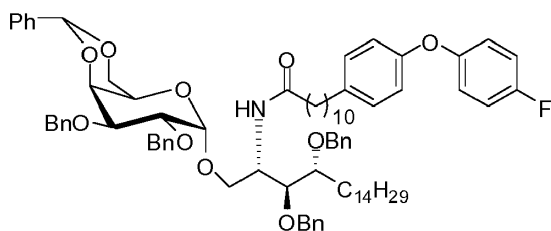
Síntesis de 2-azido-3,4-di-O-bencil-1-O-(2,3-di-O-bencil-4,6-O-bencilideno-α-D-galactopiranosil)-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A6**)



A la solución de disulfuro de dimetilo (10,0 mL, 113 mmol) en diclorometano (75 mL) se añadió anhídrido triflico (17 mL, 100 mmol) a 0-5 °C en un baño de hielo salado. Después de agitar la mezcla de reacción en el baño de hielo salado durante 30 min, se obtuvo Me₂S₂-Tf₂O en forma de una solución 1,0 M en diclorometano y se puede almacenar en un baño de hielo durante 3 horas.

El compuesto **A4** (27,3 g, 52,2 mmol), **A5** (34,7 g, 62,6 mmol) y el tamiz molecular de 4 Å (33 g) se mezclaron y secaron en vacío durante 1 h y se añadió THF (520 mL) a la mezcla. La mezcla se enfrió a -10 °C en un baño de hielo salado antes de la adición de Me₂S₂-Tf₂O (solución 1,0 M en CH₂Cl₂, 94 mL, 94 mmol). Después de agitar durante 20 min, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con trietilamina (22 mL) y luego se diluyó con diclorometano (200 mL). La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano (50 mL). El filtrado reunido se concentró y se repartió con diclorometano (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (peso bruto = 153 g, 600 g de gel de sílice, acetato de etilo:*n*-hexano = 1:15 a 1:12 a 1:10) para proporcionar 2-azido-3,4-di-O-bencil-1-O-(2,3-di-O-bencil-4,6-O-bencilideno-α-D-galactopiranosil)-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A6**) (32,07 g, 33,60 mmol, 64%) en forma de una cera blanquecina. P.f.: 59 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,22-7,50 (m, 25H), 5,44 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,66-4,69 (m, 2H), 4,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 3H), 3,86 (dd, *J* = 12,5, 1,5 Hz, 1H), 3,68-3,73 (m, 3H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 1,25-1,55 (m, 26H), 0,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 138,75, 138,36, 138,01, 137,82, 128,85, 128,37, 128,34, 128,26, 128,22, 128,09, 127,90, 127,79, 127,75, 127,70, 127,66, 127,61, 127,50, 127,45, 126,33, 101,05, 99,13, 79,41, 78,95, 76,68, 75,80, 75,44, 74,66, 73,77, 73,49, 72,06, 72,03, 69,31, 68,43, 62,97, 61,80, 31,91, 30,01, 29,75, 29,69, 29,67, 29,65, 29,63, 29,60, 29,35, 25,44, 22,68, 14,10. [α]_D²⁵ +63,1 (c 1,0, CHCl₃). HRMS (ESI) calculado para C₅₉H₇₅N₃O₈Na [M+Na]⁺: 976,5452, encontrado: 976,5483.

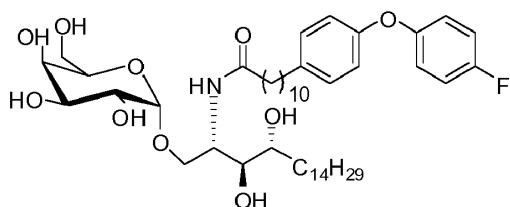
Síntesis de 3,4-di-O-bencil-1-O-(2,3-di-O-bencil-4,6-O-bencilideno-α-D-galactopiranosil)-2-(11-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)undecanoil)amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A8**)



La solución de compuesto **A7** (32,07 g, 33,61 mmol) en THF (340 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió hidruro de litio y aluminio (1,910 g, 50,33 mmol) en dos porciones. La mezcla se devolvió a la temperatura ambiente (t.a.) y se agitó durante 70 min. La mezcla se enfrió a 0 °C antes de enfriar bruscamente con posterioridad con agua (1,9 mL), NaOH 1,0 N (3,8 mL) y agua (1,9 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano (100 mL). El filtrado se concentró y se repartió con diclorometano (350 mL) y agua (350 mL).

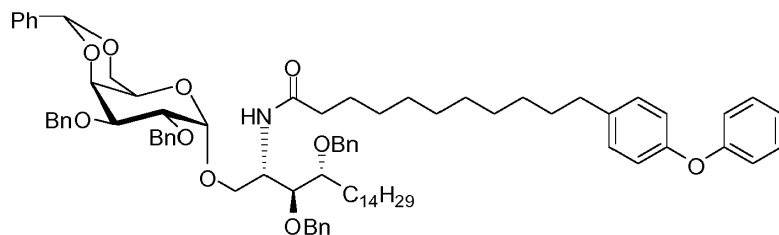
Se añadió ácido 11-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)undecanoico (**B4**) (11,27 g, 30,26 mmol) a la fase orgánica aislada, seguido de NMM (9,2 mL, 84 mmol) y HBTU (19,12 g, 50,41 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla se filtró y se lavó con 50 mL de CH₂Cl₂. El filtrado reunido se lavó con cloruro de amonio sat. (400 mL) y agua (400 mL). La fase orgánica se concentró y purificó por cromatografía en columna (peso bruto = 46 g, 350 g de gel de sílice, acetato de etilo/*n*-hexano = 1/6 a 1/5 a 1/4) para proporcionar **A8** (36,06 g, 28,11 mmol, 84%) en forma de una cera blanquecina. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,86-7,51 (m, 33H), 5,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,94 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,69-4,74 (m, 3H), 4,63 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,03-4,12 (m, 3H), 3,92 (dd, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,51-3,53 (m, 1H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,87-1,91 (m, 2H), 1,19-1,69 (m, 42H), 0,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,89, 159,76, 157,36, 155,36, 153,36, 153,33, 138,63, 138,52, 138,50, 138,38, 137,81, 137,79, 129,53, 128,84, 128,64, 128,42, 128,35, 128,31, 128,29, 128,08, 127,88, 127,80, 127,69, 127,59, 127,57, 127,55, 126,29, 120,08, 120,00, 118,31, 116,24, 116,01, 100,99, 99,59, 79,81, 79,48, 76,68, 76,14, 75,68, 74,33, 73,81, 73,28, 71,88, 71,69, 69,39, 68,13, 62,91, 60,36, 50,32, 36,69, 35,17, 31,90, 31,61, 30,24, 29,78, 29,69, 29,67, 29,65, 29,59, 29,56, 29,51, 29,42, 29,35, 29,29, 25,81, 25,68, 22,66, 14,17, 14,10. HRMS (ESI) calculado para C₈₂H₁₀₅FNO₁₀ [M+H]⁺: 1282,7723, encontrado: 1282,7731.

Síntesis de 1-O-(α-D-galactopiranosil)-2-(11-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)undecanoil)amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C34**)



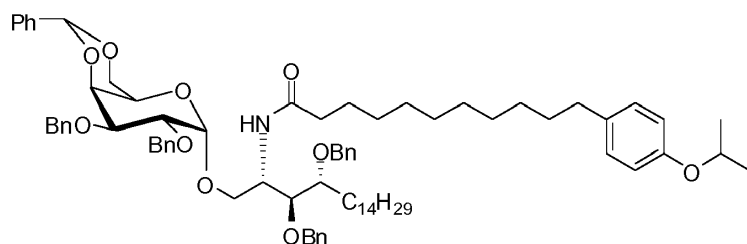
A la solución de **A8** (36,06 g, 28,11 mmol) en diclorometano/metanol (200 mL, diclorometano/metanol = 1/1) se añadió hidróxido de paladio (1,8 g). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (5 bares) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano/metanol (100 mL, diclorometano/metanol = 1/1). El filtrado reunido se concentró y se purificó por cromatografía en columna (300 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 15/1 a 10/1) para proporcionar **C34** bruto (17,46 g, 20,93 mmol, pureza = 95,72% de área por HPLC) en forma de sólidos blanquecinos con un rendimiento del 75%. Se añadió etanol (87,5 mL) al **C34** bruto y se calentó a 50 °C y luego se añadió acetona (87,5 mL). La solución se enfrió a t.a. a lo largo de un período de 3 h y luego se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se filtró y se lavó con acetona (200 mL) para proporcionar **C34** (16,02 g, 19,21 mmol, 68%, pureza = 97,15% de área por HPLC) en forma de sólidos blanquecinos con una recuperación del 92%. P.f.: 163 °C. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,07-7,17 (m, 4H), 7,00 (dd, *J* = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 5,03 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,33 (q, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 4,6, 10,8 Hz, 1H), 3,79-3,97 (m, 6H), 3,64-3,72 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,29-1,43 (m, 42H), 1,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 173,99, 154,82, 152,97, 137,34, 128,95, 119,39, 119,31, 117,71, 115,52, 115,29, 99,21, 73,92, 71,28, 70,41, 69,69, 69,17, 68,37, 66,63, 61,12, 49,92, 35,74, 34,50, 31,66, 31,27, 31,02, 29,10, 29,06, 28,99, 28,95, 28,88, 28,85, 28,77, 28,70, 28,60, 25,28, 25,23, 21,99, 13,10. [α]_D²⁵ +57,0 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₄₇H₇₇FNO₃ [M+H]⁺: 834,5532, encontrado: 834,5595.

Síntesis de 3,4-di-O-bencil-1-O-(2,3-di-O-bencil-4,6-O-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-fenoxifenil)undecanoil)amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A9**)



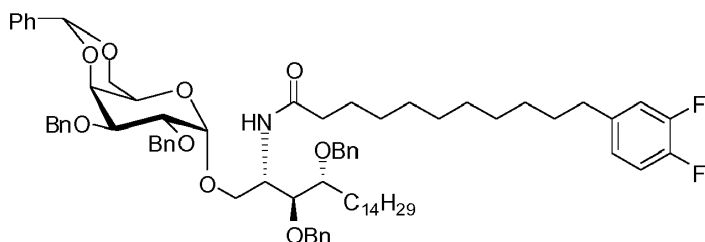
5 Mediante el procedimiento similar de síntesis de **A8**, el compuesto **A6** (100 mg, 0,105 mmol) y el compuesto **B12** (33 mg, 0,093 mmol) son los materiales de partida para dar el compuesto **A9** (45 mg, 0,036 mmol, 38%) en forma de una cera blanca. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,48-7,52 (m, 2H), 7,20-7,41 (m, 25H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 5,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,94 (d, $J = 3,6$, 1H), 4,84 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,69-4,75 (m, 3H), 4,63 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,03-4,12 (m, 3H), 3,87-3,96 (m, 3H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,15-1,65 (m, 42H), 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172,89, 159,69, 154,86, 138,62, 138,51, 138,50, 138,38, 137,89, 137,79, 129,60, 129,49, 128,83, 128,41, 128,34, 128,31, 128,29, 128,07, 127,87, 127,82, 127,80, 127,68, 127,57, 127,55, 126,29, 122,79, 118,92, 118,41, 100,98, 99,60, 79,82, 79,48, 76,14, 75,68, 74,33, 73,80, 73,27, 71,88, 71,69, 69,38, 68,14, 62,91, 50,32, 36,70, 35,21, 31,90, 31,61, 30,24, 29,78, 29,69, 29,67, 29,65, 29,59, 29,56, 29,51, 29,41, 29,34, 29,29, 25,80, 25,68, 22,66, 14,10. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{82}\text{H}_{106}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1264,7817, encontrado: 1264,7834.

Síntesis de 3,4-di-O-bencil-1-O-(2,3-di-O-bencil-4,6-O-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-isopropoxifenil)undecanoil)amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A10**)



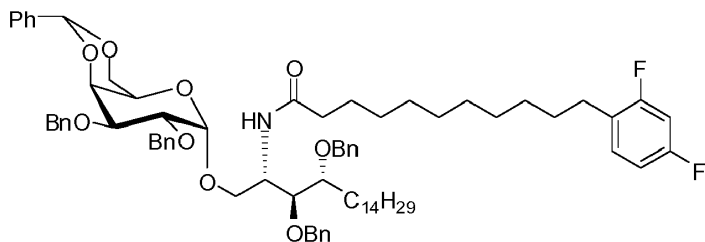
20 Mediante el procedimiento similar de síntesis de **A8**, se utilizaron compuesto **A6** (100 mg, 0,105 mmol) y B13 (30 mg, 0,094 mmol) como materiales de partida para proporcionar **A10** (72,0 mg, 0,059 mmol, 63%) en forma de una cera blanca. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,21-7,55 (m, 25H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,78-7,84 (m, 2H), 5,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,95 (d, $J = 3,2$, 1H), 4,85 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,71-4,80 (m, 3H), 4,63 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,46-4,54 (m, 3H), 4,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,05-4,14 (m, 3H), 3,88-3,97 (m, 3H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 2,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,15-1,71 (m, 48H), 0,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172,84, 139,68, 138,60, 138,49, 138,46, 138,36, 137,77, 128,81, 128,39, 128,32, 128,28, 128,26, 128,05, 127,86, 127,79, 127,78, 127,66, 127,54, 126,26, 124,00, 116,89, 116,72, 100,96, 99,54, 79,75, 79,46, 76,10, 75,66, 74,29, 73,79, 73,25, 71,84, 71,65, 69,35, 68,08, 62,88, 50,28, 36,66, 35,04, 31,87, 31,20, 30,19, 29,75, 29,67, 29,64, 29,50, 29,48, 29,38, 29,37, 29,31, 29,04, 25,87, 25,64, 22,64, 14,07. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{79}\text{H}_{108}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1230,7973, encontrado: 1230,7968.

Síntesis de 3,4-di-O-bencil-1-O-(2,3-di-O-bencil-4,6-O-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A11**)



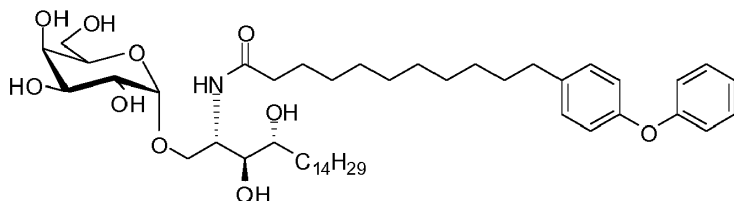
Mediante el procedimiento similar de síntesis de **A8**, se utilizaron compuesto **A7** (100 mg, 0,105 mmol) y **B14** (28 mg, 0,093 mmol) como materiales de partida para proporcionar **A11** (63 mg, 0,052 mmol, 56%). P.f.: 98 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,21-7,54 (m, 25H), 6,92-7,06 (m, 2H), 6,81-6,87 (m, 1H), 5,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 3,2, 1H), 4,84 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,69-4,79 (m, 3H), 4,63 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,25-4,3 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H) 4,04-4,13 (m, 2H), 3,88-3,97 (m, 3H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,96 (m, 2H), 1,15-1,69 (m, 42H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,84, 150,02 (dd, *J* = 245, 13 Hz), 148,55 (dd, *J* = 244, 13 Hz), 139,68, 138,60, 138,49, 138,46, 138,36, 137,77, 128,81, 128,39, 128,32, 128,28, 128,26, 128,05, 127,86, 127,79, 127,78, 127,66, 127,54, 126,26, 124,00, 116,89, 116,72, 100,96, 99,54, 79,75, 79,46, 76,01, 75,66, 74,29, 73,79, 73,25, 71,84, 71,65, 69,35, 68,08, 62,88, 50,28, 36,66, 35,04, 31,87, 31,20, 30,19, 29,75, 29,67, 29,64, 29,50, 29,48, 29,38, 29,37, 29,31, 29,04, 25,78, 25,64, 22,64, 14,07. HRMS (ESI) calculado para C₇₆H₁₀₀F₂NO₉ [M+H]⁺: 1208,7366, encontrado: 1208,7398.

Síntesis de 3,4-di-O-bencil-1-O-(2,3-di-O-bencil-4,6-O-bencilideno-α-D-galactopiranosil)-2-(11-(2,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A12**)



Mediante el procedimiento similar de síntesis de **A8**, se utilizaron compuesto **A6** (100 mg, 0,105 mmol) y **B15** (28 mg, 0,093 mmol) como materiales de partida para proporcionar **A12** (70 mg, 0,058 mmol, 62%) en forma de una cera blanca. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,20-7,55 (m, 25H), 7,04-7,14 (m, 1H), 6,69-6,81 (m, 2H), 5,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,70-4,79 (m, 3H), 4,64 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,25-4,3 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H) 4,04-4,13 (m, 2H), 3,88-3,97 (m, 3H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,96 (m, 2H), 1,15-1,69 (m, 42H), 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,90, 162,30, 138,59, 138,50, 138,45, 138,36, 137,78, 130,89, 128,82, 128,40, 128,33, 128,30, 128,27, 128,06, 127,87, 127,79, 127,68, 127,55, 126,27, 110,07, 103,41, 99,53, 79,75, 79,47, 76,11, 75,67, 74,29, 73,81, 73,27, 71,85, 71,65, 69,36, 68,05, 62,89, 50,29, 36,67, 31,88, 30,19, 30,15, 29,76, 29,67, 29,65, 29,51, 29,37, 29,32, 29,17, 28,38, 25,78, 25,66, 22,65, 14,08. HRMS (ESI) calculado para C₇₆H₁₀₀F₂NO₉ [M+H]⁺: 1208,7366, encontrado: 1208,7377.

Síntesis de 1-O-(α-D-galactopiranosil)-2-(11-(4-fenoxifenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A15**)

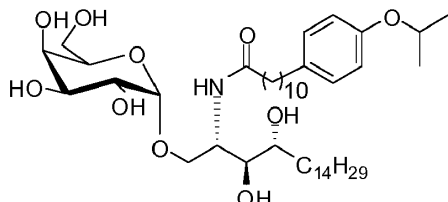


Mediante el procedimiento similar a **C34**, se obtuvo **A15** (21 mg, 0,026 mmol, 72%) a partir de **A9** (45 mg, 0,036 mmol) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 131 °C. ¹H-RMN (CD₃OD/CDCl₃ = 1/1, 400 MHz) δ 7,45 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,04 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,79-4,13 (m, 10H), 2,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,65-1,82

(m, 4H), 1.41 (s ancho, 38H), 0.89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174,09, 157,18, 154,36, 137,40, 128,98, 128,92, 122,22, 118,25, 117,71, 99,18, 73,88, 71,30, 70,41, 69,68, 69,17, 68,37, 66,63, 61,10, 60,01, 35,80, 34,56, 31,61, 31,29, 31,04, 29,08, 29,02, 28,91, 28,80, 28,72, 28,64, 25,30, 22,01, 19,90, 13,15. $[\alpha]_D^{25} +37.4$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{78}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 816,5626, encontrado: 816,5637.

5

Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-isopropoxi)fenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A16**)

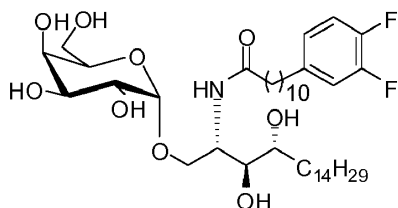


Mediante el procedimiento similar a **C34**, se obtuvo el compuesto **A16** (34 mg, 0,044 mmol, 74%) a partir de **A10** (72 mg, 0,059 mmol). Los datos de **A16**: P.f.: 120 °C. ^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,01 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 10,6$, 4,8, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,62-3,73 (m, 2H), 2,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,61-1,81 (m, 4H), 1,32-1,52 (m, 44H), 0,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174,06, 155,10, 134,52, 128,54, 115,33, 99,16, 73,81, 71,25, 70,40, 69,65, 69,62, 69,12, 68,33, 66,60, 61,04, 35,75, 35,70, 34,35, 31,53, 31,25, 31,08, 29,09, 29,03, 28,97, 28,94, 28,87, 28,85, 28,76, 28,68, 28,59, 25,27, 25,22, 21,96, 21,08, 20,88, 13,08. $[\alpha]_D^{25} +36.2$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{79}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 804,5602, encontrado: 804,5641.

10

15

Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A17**)

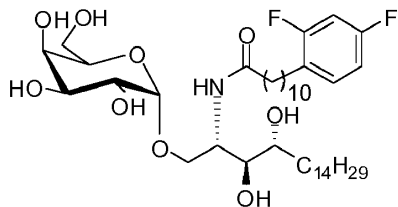


Mediante el procedimiento similar a **C34**, se obtuvo el compuesto **A17** (37 mg, 0,049 mmol, 94%) a partir de **A11** (63 mg, 0,052 mmol). Los datos de **A17**: P.f.: 140 °C. ^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7,06-7,22 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 5,03 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 10,5$, 4,8, 1H), 3,89-3,96 (m, 2H), 3,78-3,89 (m, 4H), 3,64-3,73 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,63-1,83 (m, 4H), 1,33-1,48 (m, 38H), 1,00 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174,07, 149,33 (d, $J = 247$, 13 Hz), 147,95 (d, $J = 244$, 13 Hz), 139,47, 123,56, 116,22, 116,06, 99,18, 73,86, 71,82, 70,40, 69,67, 69,15, 68,34, 66,63, 61,08, 45,00, 35,78, 35,73, 34,40, 31,58, 31,28, 30,66, 29,12, 29,06, 29,00, 28,91, 28,85, 28,77, 28,71, 28,44, 25,28, 21,99, 13,12. $[\alpha]_D^{25} +44.4$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{F}_2\text{NO}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 760,5175, encontrado: 760,5222.

20

25

Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(2,4-difluorofenil)undecanoil) amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A18**)



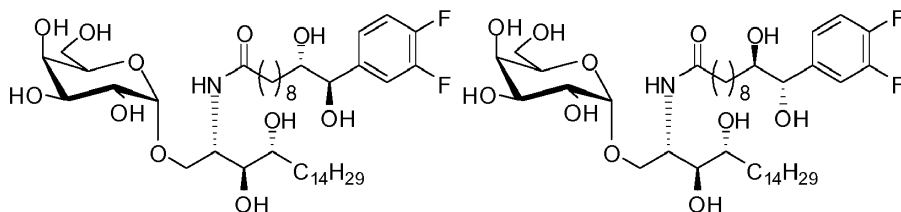
30

Mediante el procedimiento similar a **C34**, se obtuvo el compuesto **A18** (39 mg, 0,051 mmol, 88%) a partir del compuesto **A12** (70 mg, 0,058 mmol). Los datos de **A18**: P.f.: 149 °C. ^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7,29 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,87-6,97 (m, 2H), 5,05 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 10,6$, 4,4 Hz, 1H), 3,91-3,98 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 4H), 3,64-3,73 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,36 (t, J

= 7,6 Hz, 2H), 1,65-1,86 (m, 4H), 1,24-1,60 (m, 38H), 1,02 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174,09, 161,65, 159,20, 130,48, 124,73, 110,06, 102,62, 99,19, 73,90, 71,31, 70,40, 69,69, 69,17, 68,36, 66,66, 61,11, 50,12, 35,81, 35,76, 31,63, 31,30, 29,59, 29,16, 29,14, 29,09, 29,02, 28,92, 28,87, 28,78, 28,76, 28,73, 28,56, 27,72, 25,30, 22,01, 13,16. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +46,0$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{71}\text{F}_2\text{NO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 782,4995, encontrado: 782,5034.

5

Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-((10*R*,11*S*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol y 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-((10*S*,11*R*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A19**) en forma de una mezcla de isómeros anti-diol



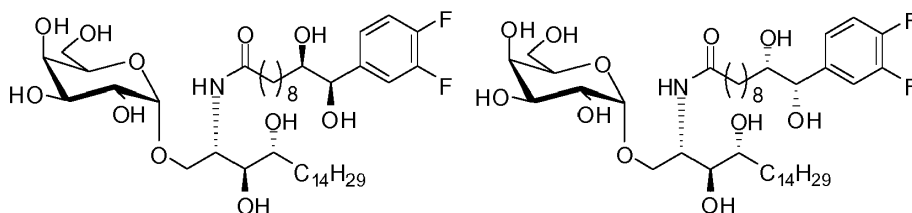
10 A la solución de **A7** (101 mg, 0,109 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió **anti-B21** (32 mg, 0,097 mmol), HBTU (62 mg, 0,16 mmol) y NMM (24 μL , 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/4 a 1/2 a 1/1). La cera blanca resultante se disolvió en diclorometano/metanol (1/1, 10 mL) y luego se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10 mg). Después de agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 15 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano/metanol (1/1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 luego 8/1) para proporcionar **A19** (34 mg, 0,043 mmol, 44%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 105 °C. ^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7,17-7,40 (m, 3H), 5,01 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,75H), 4,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,25H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 4,8, 10,8$ Hz, 1H), 3,87-3,95 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 4H), 3,61-3,71 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,31-1,83 (m, 40H), 0,99 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173,97, 149,42 (dd, $J = 245, 13$ Hz), 148,86 (dd, $J = 245, 13$ Hz), 136,65, 122,46, 116,09, 115,77, 115,27, 115,10, 99,16, 75,70, 75,35, 74,74, 74,21, 73,94, 71,25, 70,40, 69,65, 69,10, 68,31, 66,52, 61,03, 49,91, 35,63, 31,94, 31,69, 31,23, 31,18, 29,09, 29,04, 29,00, 28,95, 28,83, 28,76, 28,68, 28,65, 28,53, 25,17, 25,08, 24,96, 21,94, 13,04. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +58,3$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{71}\text{F}_2\text{NO}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 814,4893, encontrado: 814,4859.

15

20

25

Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-((10*S*,11*S*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol y 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-((10*R*,11*R*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol, (**A20**) en forma de una mezcla de isómeros de sin-diol



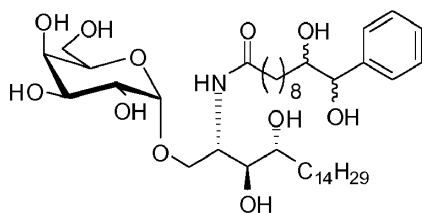
30

35

40

A la solución de **A7** (101 mg, 0,109 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió **Syn-A21** (14 mg, 0,042 mmol), HBTU (62 mg, 0,16 mmol) y NMM (24 μL , 0,22 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/4 a 1/2 a 1/1). La cera blanca resultante se disolvió en diclorometano/metanol (1/1, 10 mL) y luego se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10 mg). Después de agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 15 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano/metanol (1/1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 luego 8/1) para proporcionar **A20** (20 mg, 0,025 mmol, 60%) en forma de sólidos blancos. P.f.: 80 °C. ^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7,19-7,49 (m, 3H), 5,02 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 4,4, 10,8$ Hz, 1H), 3,89-3,96 (m, 2H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,63-3,73 (m, 3H), 2,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,26-1,84 (m, 40H), 1,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 174,00, 149,58 (dd, $J = 245, 12$ Hz), 149,07 (dd, $J = 245, 12$ Hz), 138,90, 122,46, 116,13, 115,14, 99,21, 75,47, 74,79, 74,01, 71,28, 70,41, 69,69, 69,15, 68,34, 66,57, 61,09, 49,90, 35,67, 31,98, 31,77, 31,27, 29,12, 29,03, 28,98, 28,80, 28,68, 28,56, 25,20, 25,00, 21,98, 13,08. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +50,0$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{71}\text{F}_2\text{NO}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 814,4893, encontrado: 814,4893.

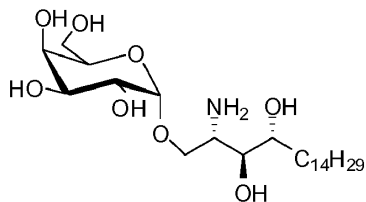
Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-bromofenil)-10,11-dihidroundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A21**)



5 Mediante el procedimiento similar a **A19**, el compuesto **A21** (18 mg, 0,024 mmol, 28%) se obtuvo a partir de **A7** (90 mg, 0,094 mmol) y **B19** (32 mg, 0,086 mmol). Los datos de **A21**: cera blanquecina. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7,26-7,51 (m, 5H), 5,02-5,10 (m, 1H), 5,02 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,97-4,03 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 6H), 3,68 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,27-1,89 (m, 40H), 1,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 150 MHz) δ 174,08, 173,54, 138,50, 128,72, 127,55, 125,39, 99,10, 72,40, 71,92, 70,84, 70,16, 69,92, 69,57, 69,24, 68,23, 63,43, 61,13, 52,30, 43,34, 36,69, 36,39, 35,91, 35,69, 35,26, 33,69, 32,83, 32,03, 31,67, 31,25, 30,90, 30,59, 29,81, 29,30, 29,01, 28,97, 28,86, 28,77, 28,67, 28,54, 28,46, 25,22, 25,00, 24,36, 24,27, 21,97, 13,09. $[\alpha]_D^{25} +22,7$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 1/1$). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{NO}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 778,5081, encontrado: 778,5073.

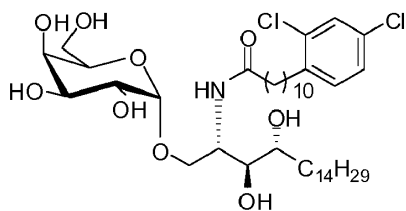
Esquema 2: Síntesis no de acuerdo con la invención del compuesto **A23-25**

Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A22**)



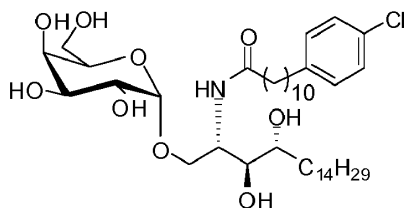
15 A la solución de **A7** (520 mg, 0,545 mmol) en diclorometano/metanol (1/1, 20 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (220 mg) y tres gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 80 psi de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se secó en vacío para proporcionar **A22** bruto (302 mg, cuantitativo) en forma de sólidos blancos. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{49}\text{NO}_8\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480,3536, encontrado: 480,3515.

Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-diclorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A23**)



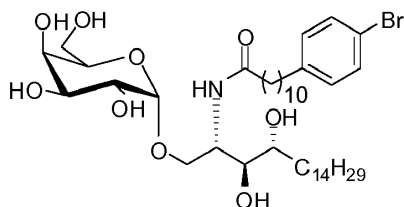
25 A la solución de **A22** (50 mg, 0,10 mmol) en diclorometano/metanol (1/1, 3 mL) se añadió **B16** (34 mg, 0,10 mmol), HBTU (59 mg, 0,16 mmol) y NMM (23 μL , 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 15/1 a 12/1 a 9/1) para proporcionar **A23** (16 mg, 0,020 mmol, 20%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 147 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7,51 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,08 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,06 (dd, $J = 10,7$, 4,0 Hz, 1H), 3,82-4,02 (m, 6H), 3,67-3,77 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,66-1,88 (m, 4H), 1,34-1,60 (m, 38H), 1,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174,05, 138,47, 133,89, 131,36, 130,64, 128,41, 126,35, 99,25, 73,99, 71,36, 70,42, 69,74, 69,22, 68,42, 66,71, 61,19, 49,97, 35,82, 32,41, 31,76, 31,34, 29,20, 29,17, 29,12, 29,06, 28,95, 28,91, 28,81, 28,76, 28,69, 25,33, 25,29, 22,06, 13,21. $[\alpha]_D^{25} +46,8$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 1/1$). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{71}\text{Cl}_2\text{NO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 814,4404, encontrado: 814,4311

Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-clorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A24**)



Mediante el procedimiento similar a **A23**, el compuesto **A24** (18 mg, 0,024 mmol, 22%) se obtuvo a partir de **A22** (52 mg, 0,11 mmol) y **B17** (32 mg, 0,11 mmol). Los datos de **A24**: sólidos blanquecinos. P.f.: 136 °C. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,95 (dd, $J = 10,6, 4,4$, 1H), 3,83-3,90 (m, 2H), 3,72-3,82 (m, 4H), 3,58-3,68 (m, 2H), 2,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,57-1,77 (m, 4H), 1,20-1,51 (m, 38H), 0,95 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 173,99, 140,73, 130,53, 129,08, 127,51, 99,15, 73,79, 71,23, 70,34, 69,62, 69,17, 68,32, 66,58, 61,06, 49,87, 35,67, 34,52, 31,53, 31,23, 30,73, 29,01, 28,95, 28,87, 28,81, 28,75, 28,65, 28,46, 25,24, 21,94, 13,03. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +41,7$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{ClNO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 780,4793, encontrado: 780,4779.

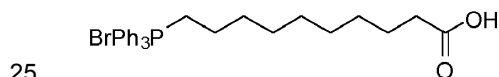
Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-bromofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A25**)



Mediante el procedimiento similar a **A23**, se obtuvo el compuesto **A25** (22 mg, 0,027 mmol, 25%) a partir de **A22** (52 mg, 0,11 mmol) y **B28** (56 mg, 0,16 mmol). Los datos de **A25**: cera blanquecina. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20-7,47 (m, 2H), 5,00 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 10,6, 4,6$ Hz, 1H), 3,863-3,94 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,29-1,81 (m, 42H), 0,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 171,21, 141,18, 130,44, 129,44, 118,39, 99,41, 74,54, 70,41, 70,13, 69,58, 69,50, 69,07, 68,41, 67,22, 60,95, 49,68, 35,58, 34,51, 31,36, 31,18, 30,62, 28,95, 28,90, 28,81, 28,76, 28,68, 28,61, 28,40, 27,00, 25,21, 24,88, 21,89, 19,90, 19,74, 19,57, 12,96. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +40,7$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{73}\text{BrNO}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 802,4469, encontrado: 802,4216.

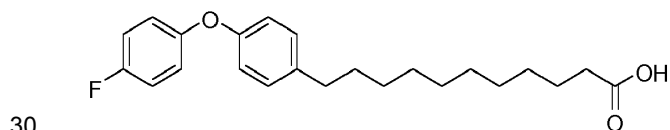
(3) Esquema de Síntesis 3: Síntesis de ácido aril-alcanoico

Síntesis de bromuro de (9-carboxinonil)trifenilfosfonio (**B2**)



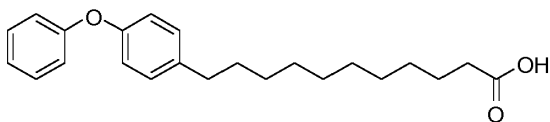
Se mezclaron ácido 10-bromodecanoico (19,65 g, 78,24 mmol) y trifetilfosfina (21,45 g, 81,78 mmol) y se agitó a 150 °C durante 24 h. Se obtuvo el reactivo de Wittig **B2** en forma de un jarabe amarillo claro con un rendimiento del 100% y se utilizó sin purificación adicional.

Síntesis de ácido 11-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)undecanoico (**B4**)



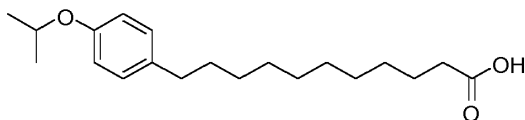
A la mezcla de **B2** (19,89 g, 38,81 mmol) y THF (150 mL) se añadió *t*-butóxido de potasio (10,40 g, 92,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se convirtió en una solución roja. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. Se añadió 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (**B1**) (7,50 g, 34,7 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 30 min adicionales a t.a. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1,0 N y se concentró. El residuo se repartió con acetato de etilo (200 mL), agua (200 mL) (el valor de pH se ajustó a 5 añadiendo HCl 1,0 N) y salmuera (200 mL). La fase orgánica se aisló y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó con etanol/agua (1/1, 80 mL) y se lavó con agua para proporcionar **B3** (9,99 g, 27,0 mmol, 78%) en forma de sólidos blancos. **B3** se disolvió en etanol/acetato de etilo (1/1, 80 mL) y después se añadió Pd/C (al 10%, 1,08 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se recrystalizó con metanol/agua (5/1, 12 mL), se filtró y se lavó con agua para proporcionar ácido 11-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)undecanoico (**B4**) (9,080 g, 24,38 mmol, 90%) en forma de sólidos blancos. P.f.: 73 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,85-7,13 (m, 8H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,22-1,65 (m, 16H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 179,69, 159,78, 157,38, 155,36, 153,39, 137,88, 129,56, 120,09, 120,01, 118,33, 116,25, 116,02, 35,18, 33,97, 31,59, 29,69, 29,48, 29,44, 29,38, 29,24, 29,20, 29,03, 24,65. HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₉FO₃Na [M+Na]⁺: 395,1998, encontrado: 395,2003.

Síntesis de ácido 11-(4-fenoxi)fenilundecanoico (**B12**)



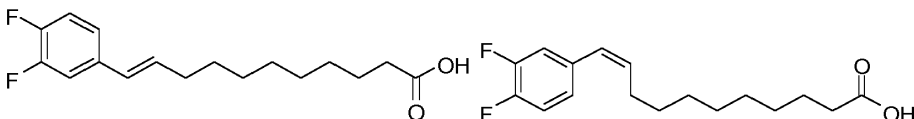
De forma similar a la ruta para el compuesto **B4**, el compuesto **B12** (1,34 g, 3,78 mmol, 97%) se sintetizó a partir de **B2** (3,47 g, 6,76 mmol) y 4-fenoxibenzaldehído (1,03 g, 5,20 mmol). Datos para el compuesto **B12**: sólidos blanquecinos, P.f.: 55 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,93-7,35 (m, 9H), 2,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,33 (m, 12H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 180,35, 157,71, 154,83, 137,87, 130,13, 129,51, 122,73, 118,97, 118,32, 35,18, 34,10, 31,55, 29,45, 29,42, 29,36, 29,22, 29,18, 29,00, 24,63. HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₀O₃Na [M+Na]⁺: 377,2093, encontrado: 377,2053.

Síntesis de ácido 11-(4-isopropoxi)fenilundecanoico (**B13**)



Mediante el procedimiento similar de síntesis de **B4**, el compuesto **B2** (2,25 g, 4,38 mmol) y 4-isopropoxibenzaldehído (479 mg, 2,92 mmol) se utilizaron como materiales de partida para proporcionar el compuesto **B13** (562 mg, 1,75 mmol, 60%) en forma de sólidos blancos. P.f.: 46 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 2,50 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,25-1,35 (m, 18H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 179,73, 155,82, 134,93, 129,20, 115,77, 69,91, 35,04, 34,11, 31,69, 29,50, 29,47, 29,40, 29,26, 29,22, 29,12, 29,06, 24,71, 22,11, 21,88. HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₃₂O₃Na [M+Na]⁺: 343,2249, encontrado: 343,2227.

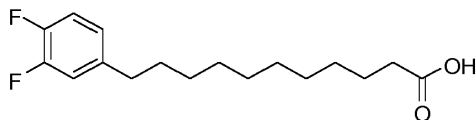
Síntesis de ácido (10 *E* o 10*Z*)-11-(3,4-difluorofenil)undec-10-enoico ((*E*)-**B7** y (*Z*)-**B7**)



Mediante el procedimiento similar al compuesto **B3**, **B2** (12,93 g, 25,18 mmol) y THF (80 mL) y 3,4-difluorobenzaldehído (2,35 g, 16,5 mmol) fueron materiales de partida para dar el compuesto **B7** (3,77 g, 12,7 mmol, 77 %). Los productos de forma *Z* y forma *E* productos se separaron por recrystalización con *n*-hexano. (*E*)-**B7** se obtuvo en forma de sólidos blancos. P.f. 66 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,98-7,14 (m, 3H), 6,25 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,12 (m, 1H), 2,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,16 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,30 (s, 8H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 180,57, 150,49 (dd, *J* = 246, 12 Hz), 149,31 (dd, *J* = 241, 13 Hz), 135,29, 132,35, 127,88, 121,99, 117,13, 114,18, 34,15, 32,91, 29,31, 29,22, 29,18, 29,08, 24,70. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₂F₂O₂Na

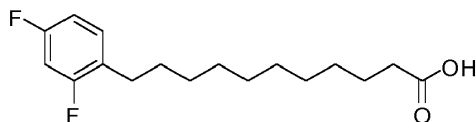
$[M+Na]^+$: 319,1486, encontrado: 319,1485. (**Z**)-**B7** se obtuvo en forma de un aceite incoloro con un 25% de (**E**)-**B7** inseparable.

Síntesis de ácido (3,4-difluorofenil)undecanoico (**B14**)



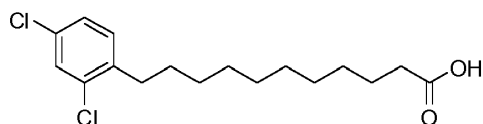
- 5 El compuesto **B7** (1,61 g, 5,43 mmol) se disolvió en etanol/acetato de etilo (1/1, 30 mL) y se añadió Pd/C (al 10%, 160 mg) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se secó en vacío. El compuesto **B14** se obtuvo en forma de sólidos blancos (1,61 g, 5,40 mmol, 99%). P.f.: 51 °C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,90-7,03 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 2,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,52-1,64 (m, 4H), 1,26 (m, 12H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 180,24, 150,13 (dd, $J = 13, 247$ Hz), 148,49 (dd, $J = 13, 246$ Hz), 147,40, 139,77, 124,05, 116,85, 35,09, 34,01, 31,23, 29,43, 29,36, 29,35, 29,18, 29,05, 29,01, 24,64. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[M+Na]^+$: 321,1642, encontrado: 321,1594.
- 10

Síntesis de ácido 11-(2,4-difluorofenil)undecanoico (**B15**)



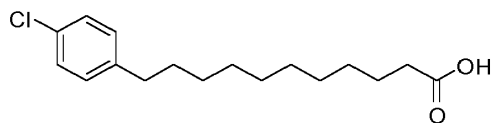
- 15 Mediante el procedimiento similar de síntesis de **B4**, se utilizaron compuestos de **B2** (2,76 g, 5,38 mmol) y 2,4-difluorobenzaldehído (588 mg, 4,14 mmol) como materiales de partida para proporcionar el compuesto **B15** (431 mg, 1,45 mmol, 35%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 56 °C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,05-7,13 (m, 1H), 6,70-6,79 (m, 2H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,50-1,62 (m, 4H), 1,26 (m, 12H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 180,00, 162,19, 159,80, 130,90, 125,31, 110,69, 103,44, 34,11, 30,15, 29,44, 29,36, 29,33, 29,19, 29,16, 29,03, 28,41, 24,69. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[M+Na]^+$: 321,1642, encontrado: 321.1637.
- 20

Síntesis de ácido 11-(2,4-diclorofenil)undecanoico (**B16**)



- 25 Mediante el procedimiento similar del compuesto **B7**, se utilizaron **B2** (2,25 g, 4,38 mmol) y 2,4-diclorobenzaldehído (500 mg, 2,86 mmol) como materiales de partida para proporcionar ácido (10*E* o 10*Z*)-11-(2,4-diclorofenil)undec-10-enoico (**B9**) (576 mg, 1,75 mmol, 61%). Entonces se disolvió este compuesto (210 mg, 0,638 mmol) en acetato de etilo (10 mL) y luego se añadió Pd/BaSO₄ (21 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró y se secó en vacío para proporcionar el compuesto **B16** (210 mg, 0,634 mmol, 99%) en forma de sólidos blancos. P.f.: 78 °C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,32 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 2,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,53-1,63 (m, 4H), 1,26 (m, 12H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 180,00, 162,19, 159,80, 130,90, 125,31, 110,69, 103,44, 34,11, 30,15, 29,44, 29,36, 29,33, 29,19, 29,16, 29,03, 28,41, 24,69. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[M+Na]^+$: 353,1051, encontrado: 353,1046.
- 30

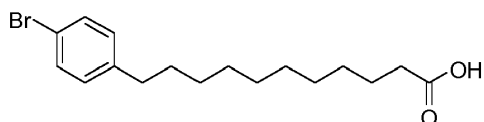
Síntesis de ácido 11-(4-clorofenil)undecanoico (**B17**)



35

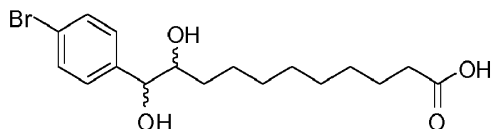
Mediante el procedimiento similar de síntesis de **B10**, se utilizaron compuesto **B2** (2,20 g, 4,28 mmol) y 4-clorobenzaldehído (401 mg, 2,85 mmol) como materiales de partida para proporcionar **B17** (526 mg, 1,77 mmol, 62%). P.f.: 93°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,53-1,63 (m, 4H), 1,26 (m, 12H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 179,90, 141,28, 131,21, 129,71, 128,27, 35,26, 34,00, 31,35, 29,69, 29,44, 29,39, 29,36, 29,19, 29,13, 29,01, 24,64. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₅ClO₂Na [M+Na]⁺: 319,1441, encontrado: 319,1435.

Síntesis de ácido 11-(4-bromofenil)undecanoico (**B18**)



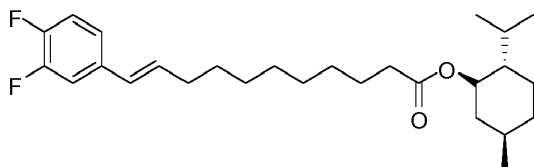
Mediante el procedimiento similar de síntesis de **B10**, se utilizaron compuesto **B2** (330 mg, 0,643 mmol) y 4-bromobenzaldehído (91,5 mg, 0,495 mmol) como materiales de partida para proporcionar **B18** (98,0 mg, 0,287 mmol, 58%) en forma de sólidos blancos. P.f.: 91 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,52-1,63 (m, 4H), 1,20-1,37 (m, 12H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 179,94, 141,79, 141,79, 131,22, 130,14, 119,22, 35,31, 34,11, 31,27, 29,44, 29,38, 29,36, 29,19, 29,12, 29,03, 24,68. HRMS (ESI) calculado C₁₇H₂₆BrO₂ [M+H]⁺: 341,1116, encontrado: 341,1111.

Ácido 11-(4-bromofenil)-10,11-dihidroxiundecanoico (**B20**)



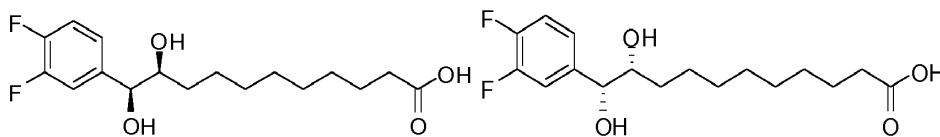
A la solución de **B11** (389 mg, 1,15 mmol) en *t*-butanol/agua (4/3, 35 mL) se añadió NMO (462 mg, 3,94 mmol) y tetróxido de osmio (2,5% en peso en *t*-BuOH, 170 µL, 0,167 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la reacción se enfrió bruscamente con Na₂S₂O₃ sat. y se concentró. El residuo se repartió con diclorometano (50 mL) y solución Na₂S₂O₃ sat. (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/2, luego 1/1) para proporcionar **B20** (256 mg, 0,668 mmol, 60%). ¹H-RMN (CD₃OD/CDCl₃ = 1/1, 400 MHz) δ 7,49-7,56 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 4,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 0,7H), 4,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,3H), 3,71-3,77 (m, 0,7H), 3,62-3,66 (m, 0,3H), 2,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,27-1,78 (m, 14H). ¹³C-RMN (CD₃OD/CDCl₃ = 1/1, 100 MHz) δ 169,05, 140,40, 140,16, 130,60, 130,30, 128,18, 120,64, 120,27, 76,44, 75,80, 74,81, 74,27, 31,88, 30,94, 28,92, 28,78, 28,67, 28,63, 28,56, 28,48, 28,45, 28,38, 25,10, 24,88, 24,28. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₅BrO₄Na [M+Na]⁺: 395,0834, encontrado: 395,0813.

Síntesis de (10*E*)-11-(3,4-difluorofenil)-undec-10-enoato de L-(-)-mentilo (**Mentilo (E)-B7**)



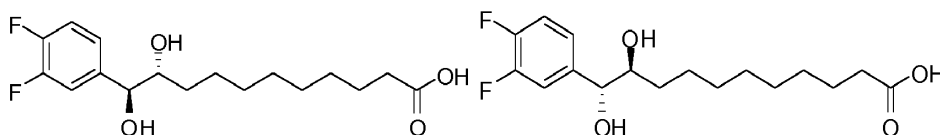
A la solución de (**E**)-**B7** (298 mg, 1,01 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió L-(-)-mentol (314 mg, 2,01 mmol), EDC · HCl (347 mg, 1,81 mmol) y DMAP (1,2 mg, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con agua (20 mL) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/50) para proporcionar **Mentilo (E)-B7** (112 mg, 0,258 mmol, 26%) en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,95-7,13 (m, 3H), 6,24 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,15-6,24 (m, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 2,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 4H), 1,38-1,50 (m, 3H), 1,22-1,35 (m, 10H), 0,77-1,09 (m, 9H), 0,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 173,34, 150,39 (dd, *J* = 245, 13 Hz), 149,23 (dd, *J* = 246, 13 Hz), 135,15, 132,24, 127,77, 121,87, 117,00, 114,08, 73,82, 47,00, 40,93, 34,67, 34,25, 32,82, 31,33, 29,67, 29,26, 29,14, 29,08, 29,06, 26,22, 25,06, 23,39, 21,97, 20,70, 16,25. HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₄₀F₂O₂Na [M+Na]⁺: 457,2894, encontrado: 457,2863.

Síntesis de ácido (10*S*,11*S*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoico y ácido (10*R*,11*R*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoico, **syn-(B21)** en forma de una mezcla de isómeros de sin-diol



- 5 A la solución de **mentilo (E)-B7** (110 mg, 0,253 mmol) en *t*-butanol/agua (2/1,6 mL) se añadió NMO (103 mg, 0,879 mmol) y tetróxido de osmio (2,5% en peso en *t*-BuOH, 38 μ L, 0,0037 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con Na₂S₂O₃ sat. (10 mL). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con Na₂S₂O₃ sat. (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/4 luego 1/3). El aceite incoloro resultante se disolvió en metanol (5 mL) y luego se añadió NaOH
- 10 1,0 N (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1,0 N (5 mL) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/2, luego 1/1) para proporcionar **syn-B21** (35 mg, 0,11 mmol, 43%) en forma de sólidos blancos. P.f.: 104°C. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 6,99-7,25 (m, 3H), 4,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 2,18 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,11-1,54 (m, 14H). ¹³C-RMN (CD₃OD, 100 MHz) δ 177,70, 151,29 (dd, *J* = 244, 12 Hz), 150,76 (dd, *J* = 244, 13 Hz), 141,48, 124,36, 117,64, 116,87, 77,23, 76,39, 34,39, 33,72, 30,51, 30,41, 30,27, 30,15, 26,80, 26,03. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₄F₂O₄Na [M+Na]⁺: 353,1540, encontrado: 353,1550.

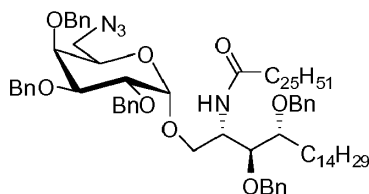
Síntesis de ácido (10*R*,11*S*)- y (10*S*,11*R*)-11-(3,4-difluorofenil)-(10,11)-dihidroxiundecanoico, **Anti-(B21)** en forma de una mezcla de isómeros anti-diol



- 20 A la solución de **(Z)-B7** (361 mg, 1,22 mmol) en *t*-butanol/agua (2/1, 6 mL) se añadió NMO (494 mg, 4,22 mmol) y tetróxido de osmio (2,5% en peso en *t*-BuOH, 186 μ L, 0,0183 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ sat. (15 mL). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con Na₂S₂O₃ sat. (50 mL), y salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/2 y luego
- 25 1/1) para proporcionar **ant-B21** (246 mg, 0,745 mmol, 61%, una mezcla de isómeros anti-diol) en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,03-7,25 (m, 3H), 4,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 2,16-2,22 (m, 2H), 1,18-1,56 (m, 14H). ¹³C-RMN (CD₃OD, 100 MHz) δ 177,73, 151,19 (dd, *J* = 245, 13 Hz), 150,72 (dd, *J* = 245, 13 Hz), 141,46, 124,57, 117,49, 117,08, 77,34, 77,25, 76,42, 76,06, 34,95, 33,75, 33,50, 30,63, 30,51, 30,44, 30,34, 30,20, 26,83, 26,07. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₄F₂O₄Na [M+Na]⁺: 353,1540, encontrado: 353,1566.

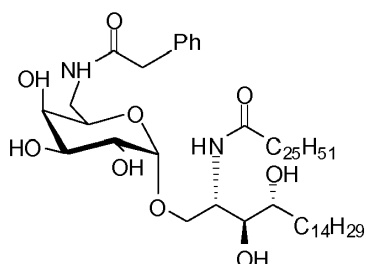
30 (4) Esquema de Síntesis 4: Síntesis no de acuerdo con la invención de Compuesto C5-C7

Síntesis de 3,4-di-*O*-bencil-1-*O*-(6-azido-2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-hexacosanoilamino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C1**)



- 35 El compuesto **C1** puede sintetizarse de acuerdo con Zhou, X.T. *et al. Org Lett* **2002**, 4, 1267-1270. Datos para **C1**: ¹H-RMN (CDCl₃, 400Hz) δ 7,35-7,21 (m, 25H), 5,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,79-4,91 (m, 4H), 4,63-4,55 (m, 3H), 4,37-4,48 (m, 2H), 4,18-4,30 (m, 2H), 4,00 (dd, *J* = 3,6, 10,1 Hz, 1H), 3,87-3,81(m, 7H), 3,52-3,50 (m, 1H), 1,78-1,79 (m, 74H), 0,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Síntesis de 1-O-(6-fenilacetamido-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-hexacosanoilamino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C5**)

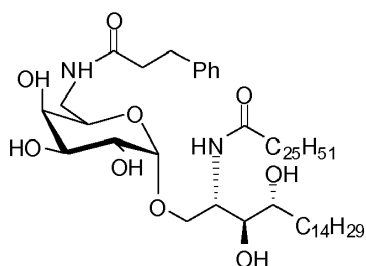


5 A la solución de **C1** (24 mg, 0,018 mmol) en THF/agua (10/1, 5 mL) se añadió trifenilfosfina (10 mg, 0,038 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se concentró y se secó en vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (3 mL). A esta solución se añadieron ácido fenilacético (3 mg, 0,02 mmol), NMM (5 μ L, 0,05 mmol) y HBTU (10 mg, 0,026 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/8 a 1/6 a 1/4) para dar el compuesto **C2**. El compuesto intermedio resultante de **C2** se disolvió en diclorometano/metanol (1/1, 5 mL) y luego se añadió Pd(OH)₂ (5.0 mg). Después de agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 15 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano/metanol (1/1). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 1/1) para proporcionar **C5** (4,0 mg, 0,004 mmol, 22%) en forma de una cera blanca. ¹H-RMN (piridina-d₅, 400Hz) δ 7,24-7,43 (m, 5H), 5,51 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,50-4,67 (m, 2H), 4,09-4,51 (m, 8H), 3,89 (s, 2H), 3,82-4,01 (m, 1H), 2,21-2,57 (m, 4H), 1,08-1,96 (m, 74H), 0,88 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H). ¹³C-RMN (piridina-d₅, 150 Hz) δ 173,75, 173,46, 142,53, 129,24, 129,20, 126,75, 101,71, 77,08, 72,95, 71,64, 71,34, 70,91, 70,50, 68,82, 51,89, 41,50, 38,77, 37,20, 34,81, 32,67, 32,51, 30,78, 30,55, 30,42, 30,39, 30,32, 30,20, 29,99, 26,90, 26,79, 23,32, 14,66. $[\alpha]_D^{25}$ +39.3 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). LRMS (ESI) calculado para C₅₈H₁₀₇N₂O₉ [M+H]⁺: 975,80, encontrado: 975,67.

10

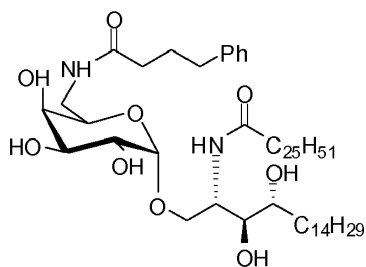
15

20 Síntesis de 1-O-(6-(3-fenilpropilamido)-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-hexacosanoilamino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C6**)



25 Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C5**, se utilizaron compuesto **C1** (24 mg, 0,018 mmol) y ácido 3-fenilpropanoico (2,2 mg, 0,018 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C6** (10 mg, 0,010 mmol, 55%). ¹H-RMN (piridina-d₅, 400Hz) δ 7,29-7,30 (m, 5H), 5,50 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,20-5,30 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 2H), 4,48 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,25-4,38 (m, 5H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 2H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 2H), 1,08-2,04 (m, 74H), 0,89 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). ¹³C-RMN (piridina-d₅, 400Hz) δ 173,81, 173,52, 149,78, 142,60, 129,32, 129,27, 126,83, 101,78, 77,15, 73,00, 71,70, 71,41, 70,98, 70,56, 68,88, 51,94, 38,84, 37,26, 34,88, 32,74, 32,58, 30,86, 30,63, 20,50, 30,47, 30,39, 26,97, 26,87, 23,40, 14,74. $[\alpha]_D^{25}$ +36.0 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). LRMS (ESI) calculado para C₅₉H₁₀₉N₂O₉ [M+H]⁺: 989,81, encontrado: 989,60.

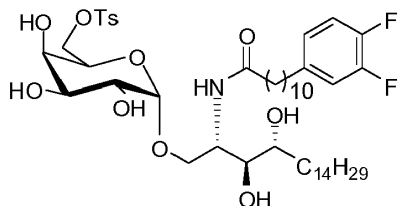
30 Síntesis de 1-O-(6-(4-fenilbutilamido)-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-hexacosanoilamino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C7**)



Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C5** se utilizaron compuesto **C1** (24 mg, 0,018 mmol) y ácido 4-fenilbutanoico (2,0 mg, 0,018 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C7** (9,0 mg, 0,090 mmol, 50%). $^1\text{H-RMN}$ (piridina- d_5 , 400Hz) δ 7,27-7,40 (m, 5H), 5,50 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,21-5,27 (m, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 4,48 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,25-4,37 (m, 6H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 2H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 2H), 1,02-1,98 (m, 74H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (piridina- d_5 , 400 Hz) δ 173,30, 173,02, 142,07, 128,82, 128,70, 126,33, 101,28, 76,66, 72,50, 71,19, 70,90, 70,48, 70,05, 68,39, 51,44, 41,06, 38,34, 36,77, 34,38, 32,25, 32,10, 30,37, 30,13, 30,01, 29,98, 29,91, 29,79, 29,76, 29,59, 29,58, 26,47, 26,37, 22,91, 14,25. $[\alpha]_D^{25} +36,9$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). LRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{111}\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1003,83, encontrado: 1003,47.

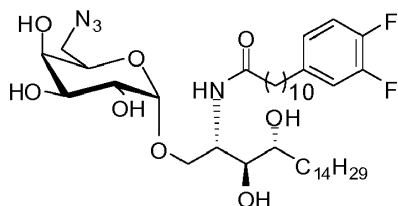
(5) Esquema de Síntesis 5: Síntesis no de acuerdo con la invención de compuesto C20-C31

Síntesis de 1-O-(6-O-toluenesulfonyl- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C17**)

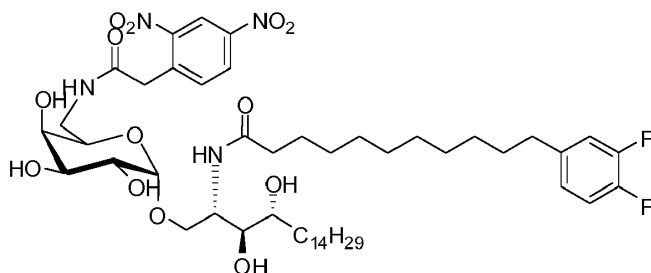


A la solución de **A15** (2,58 g, 3,40 mmol) en piridina (30 mL) se añadió la solución de cloruro de *p*-toluenesulfonylo (712 mg, 3,74 mmol) en piridina (20 mL) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se devolvió a t.a. Después de agitar durante 16 h, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/1 a 50/1 a 20/1 a 15/1) para proporcionar **C17** en forma de una cera amarilla (782 mg, 0,855 mmol, 25%, 100% de BRSM con 2,01 g de recuperación del material de partida). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,10-7,27 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 1H), 5,01 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,29-4,42 (m, 3H), 4,21 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 3,81 (dd, $J = 4,0, 10,6$ Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 2H), 2,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,35-2,43 (m, 2H), 1,67-1,88 (m, 4H), 1,36-1,60 (m, 38H), 1,05 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 173,84, 149,47 (dd, $J = 246, 13\text{Hz}$), 148,00 (dd, $J = 244, 13$ Hz), 144,74, 139,43, 132,04, 129,32, 127,44, 123,60, 116,22, 114,55, 99,09, 73,87, 71,39, 69,27, 68,98, 68,51, 68,15, 68,07, 66,95, 35,85, 34,46, 31,71, 31,34, 30,72, 29,21, 29,17, 29,12, 29,06, 28,96, 28,91, 28,82, 28,77, 28,50, 25,30, 22,06, 20,67, 13,22. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{78}\text{F}_2\text{NO}_{11}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 914,5264, encontrado: 914,5228.

Síntesis de 1-O-(6-azido-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C18**)

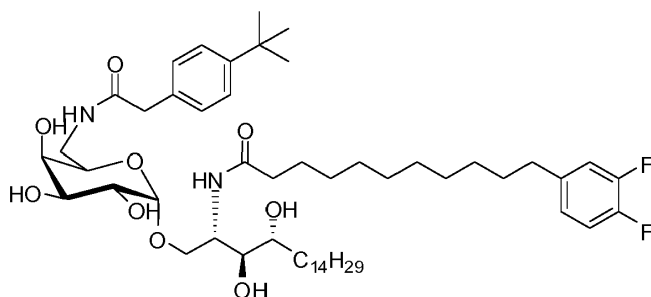


A la solución de **C17** (1,63 g, 1,78 mmol) en DMF (15 mL) se añadió azida sódica (322 mg, 4,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 días. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en



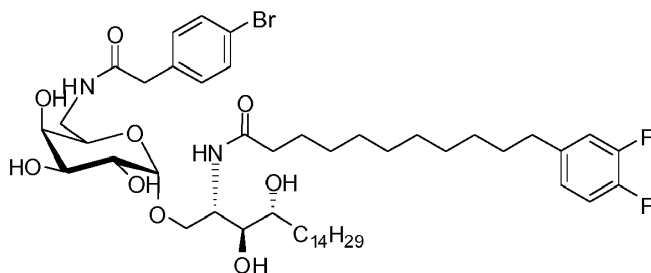
Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 2,4-dinitrofenilacético (10 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C21** (4,0 mg con impurezas inseparables, 0,0041 mmol, 9%). ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 600 MHz) δ 7,39-7,48 (m, 3H), 6,97-7,17 (m, 3H), 4,98 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 3,59-3,93 (m, 10H), 2,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,26-2,31 (m, 2H), 1,14-1,87 (m, 42H), 0,90-1,02 (m, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 150 MHz) δ 173,95, 169,65, 148,64, 147,80, 139,33, 134,76, 132,72, 129,90, 129,13, 123,53, 123,15, 116,92, 116,57, 116,13, 110,69, 99,01, 73,64, 73,42, 71,16, 69,32, 69,08, 68,12, 66,07, 49,80, 39,45, 39,60, 38,18, 38,13, 36,30, 35,66, 34,33, 34,30, 33,63, 32,01, 31,60, 31,43, 30,67, 30,58, 29,73, 29,23, 28,39, 28,35, 28,23, 26,30, 25,23, 25,17, 23,06, 22,25, 22,20, 21,78, 12,98. [α]_D²⁵ +47,1 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₄₉H₇₆F₂N₃O₁₃H [M+H]⁺: 967,5455, encontrado: 967,5485.

1-O-(6-(4-*tert*-butilfenilacetamido)-6-desoxi-α-D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C22**)



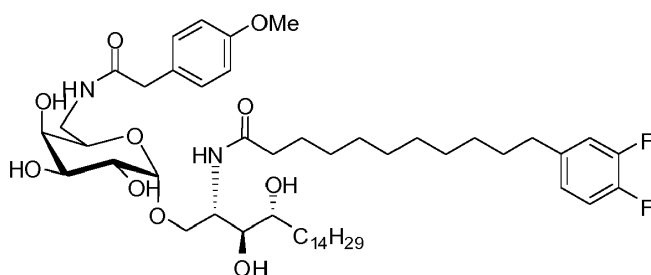
Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 4-*tert*-butilfenilacético (8,6 mg, 0,044 mmol) en forma de materiales de partida para proporcionar **C22** (12 mg, 0,013 mmol, 29%) P.f.: 170 °C. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,98-7,22 (m, 3H), 4,97 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 5H), 3,76 (dd, *J* = 10,8, 4,4 Hz, 1H), 3,61-3,71 (m, 5H), 3,36 (dd, *J* = 7,8, 13,8 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,63-1,82 (m, 4H), 1,31-1,53 (m, 47 H), 1,00 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H). ¹³C-RMN(CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 173,91, 172,88, 149,40 (dd, *J* = 246, 12 Hz), 148,02 (dd, *J* = 243, 13 Hz), 139,36, 131,28, 124,96, 123,57, 116,21, 116,05, 99,06, 73,79, 71,30, 69,35, 68,97, 68,40, 68,20, 66,42, 49,84, 41,82, 39,39, 35,72, 34,37, 33,66, 31,66, 31,25, 30,65, 30,38, 29,14, 29,09, 29,05, 29,03, 28,97, 28,89, 28,83, 28,75, 28,71, 28,68, 28,42, 25,28, 25,24, 21,96, 13,06. [α]_D²⁵ +36,4 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₅₃H₈₈F₂N₂O₉ [M+H]⁺: 933,6380, encontrado: 933,6435.

Síntesis de 1-O-(6-(4-bromofenilacetamido)-6-desoxi-α-D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C23**)



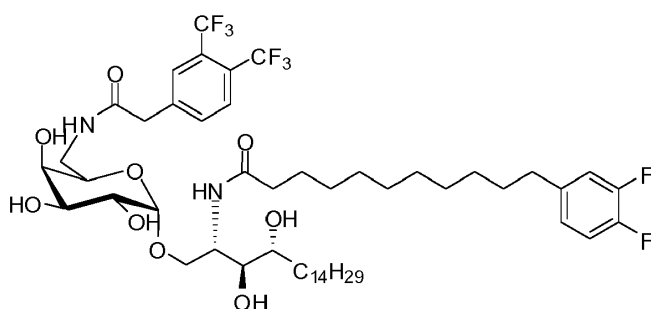
Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron como materiales de partida compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 4-bromofenilacético (9,7 mg, 0,044 mmol) para proporcionar **C23** (15 mg, 0,016 mmol, 35%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f. = 177 °C. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,97-7,20 (m, 3H), 4,97 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 3,78-3,92 (m, 5H), 3,59-3,74 (m, 6H), 3,37 (dd, *J* = 7,6, 13,6 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,30-1,81 (m, 42H), 0,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100MHz) δ 173,90, 171,91, 149,53 (dd, *J* = 247, 13 Hz), 147,86 (dd, *J* = 245, 12 Hz), 139,35, 133,70, 130,98, 130,29, 123,58, 120,22, 120,22, 116,18, 116,02, 99,03, 73,77, 71,26, 69,34, 69,08, 68,38, 68,15, 66,32, 49,81, 41,48, 39,51, 35,68, 34,35, 31,63, 31,23, 30,62, 29,11, 29,08, 29,01, 28,95, 28,87, 28,81, 28,73, 28,68, 28,66, 28,40, 25,25, 25,22, 21,94, 13,03. [α]_D²⁵ +42,3 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₄₉H₇₈BrF₂N₂O₉ [M+H]⁺: 955,4859, encontrado: 955,4920.

Síntesis de 1-O-(6-(4-metoxifenilacetamido)-6-desoxi-α-D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C24**)



Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20** se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 4-metoxifenilacético (7,5 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C24** (15 mg, 0,017 mmol, 38%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 172 °C. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12-7,26 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 3H), 5,02 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,72-3,96 (m, 5H), 3,69-3,78 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,40 (dd, *J* = 7,8, 14,0 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,38-1,89 (m, 42H), 1,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 173,91, 173,06, 149,59 (dd, *J* = 247, 13 Hz), 148,08 (dd, *J* = 244, 13 Hz), 158,27, 129,40, 129,66, 126,43, 123,61, 116,29, 116,12, 114,55, 113,62, 99,08, 73,92, 71,39, 61,41, 69,03, 68,41, 68,24, 66,43, 54,47, 49,78, 41,57, 39,46, 35,82, 34,46, 31,80, 31,33, 30,71, 29,22, 29,17, 29,12, 29,11, 29,05, 28,96, 28,90, 28,82, 28,78, 28,75, 28,49, 25,34, 25,31, 22,04, 13,19. [α]_D²⁵ +44,3 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₅₀H₈₁F₂N₂O₁₀ [M+H]⁺: 907,5859, encontrado: 907,5890.

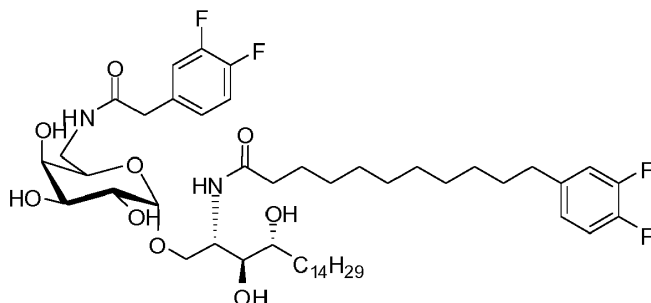
Síntesis de 1-O-(6-(3,4-di(trifluorometil)fenil-acetamido)-6-desoxi-α-D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C25**)



Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20** se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 3,4-di(trifluorometil)fenilacético (12 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C25** (11 mg, 0,011 mmol, 24%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 180 °C ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7,98 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,69-7,22 (m, 3H), 5,01 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 3,84-3,99 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 3,78 (dd, *J* = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,22-3,32 (m, 3H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,39-1,82 (m, 42H), 1,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 174,04, 170,56, 143,17, 139,37, 137,65, 131,13, 130,80, 129,10, 124,18, 123,56, 121,47, 120,09, 116,22, 116,06, 114,50, 99,07, 73,77, 71,32, 69,40, 69,27, 68,42, 68,20, 66,30, 49,99, 41,14, 39,78, 35,75, 34,39, 31,73, 31,27, 30,66, 29,14, 29,09, 29,04, 28,99, 28,88,

28,75, 28,71, 28,69, 28,42, 25,29, 25,24, 21,98, 13,08. $[\alpha]_D^{25} +40,1$ (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₅₁H₇₇F₈N₂O₉ [M+H]⁺: 1013,5501, encontrado: 1013,5567.

Síntesis de 1-O-(6-(3,4-difluorofenilacetamido)-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C26**)

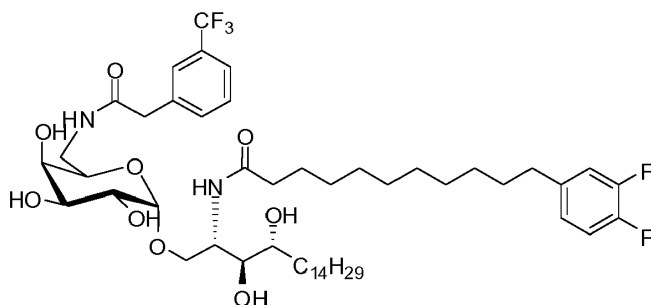


5

Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 3,4-difluorofenilacético (7,7 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C26** (17 mg, 0,019 mmol, 42%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 182 °C. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 6,97-7,43 (m, 6H), 4,97 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 4,4, 9,6$ Hz, 1H), 3,83-4,01 (m, 4H), 3,80 (dd, $J = 3,2, 10,0$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 4,4, 10,6$ Hz, 1H), 3,60-3,68 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,38 (dd, $J = 8,0, 13,6$ Hz, 1H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,32-1,81 (m, 42H), 0,97 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ¹³C-RMN CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 173,92, 171,63, 150,67, 150,03, 149,13, 148,25, 147,65, 146,72, 139,34, 131,81, 124,72, 123,54, 117,52, 117,34, 116,97, 116,59, 116,42, 116,25, 116,08, 115,93, 99,02, 73,75, 71,23, 69,34, 69,15, 68,38, 68,14, 66,24, 49,82, 41,06, 39,57, 35,66, 34,33, 31,63, 31,23, 30,61, 29,10, 29,07, 29,00, 28,94, 28,85, 28,79, 28,71, 28,65, 28,38, 25,24, 25,20, 21,93, 13,01. $[\alpha]_D^{25} +53,8$ (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₄₉H₇₇F₄N₂O₉ [M+H]⁺: 913,5565, encontrado: 913,5606.

15

Síntesis de 1-O-(6-(3-trifluorometilfenilacetamido)-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C27**)

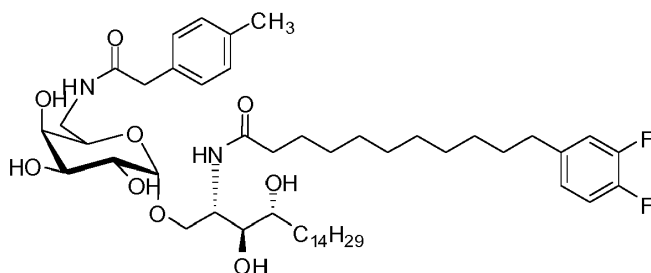


Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 3-trifluorometilfenilacético (9,2 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C27** (12 mg, 0,013 mmol, 29%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 157 °C. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 6,96-7,82 (m, 7H), 4,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,25-4,30 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,77-3,91 (m, 5H), 3,53-3,74 (m, 5H), 3,36-3,44 (m, 1H), 2,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,27-1,76 (m, 42H), 0,97 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 174,52, 172,19, 150,04 (dd, $J = 247, 13$ Hz), 148,52 (dd, $J = 244, 13$ Hz), 139,90, 136,43, 132,64, 129,02, 127,67, 125,80, 124,17, 116,76, 116,60, 111,27, 99,64, 74,33, 71,87, 69,93, 69,73, 68,98, 68,76, 66,90, 60,57, 50,44, 42,27, 40,16, 36,25, 34,92, 32,20, 31,82, 31,21, 29,68, 29,65, 29,59, 29,53, 29,44, 29,38, 29,30, 29,24, 28,97, 25,83, 25,80, 22,52, 13,60. $[\alpha]_D^{25} +47,4$ (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₅₀H₇₈F₅N₂O₉ [M+H]⁺: 945,5627, encontrado: 945,5611.

25

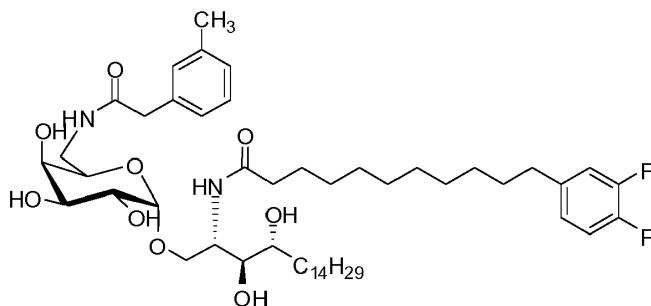
Síntesis de 1-O-(6-(4-metilfenilacetamido)-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C28**)

30



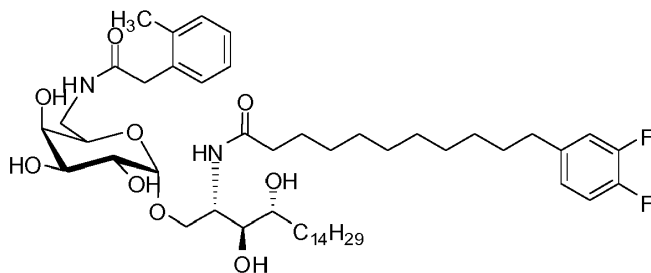
- Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 4-metilfenilacético (6,8 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C28** (11 mg, 0,012 mmol, 27%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 171 °C. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7,28-44 (m, 4H), 7,12-7,26 (m, 2H), 7,03-7,08 (m, 1H), 5,01 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 5H), 3,67-3,79 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,40 (dd, $J = 7,6$, 13,6 Hz, 1H), 2,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,32-1,87 (m, 42H), 1,05 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173,94, 172,96, 149,83 (dd, $J = 247$, 13 Hz), 148,02 (dd, $J = 244$, 13 Hz), 139,42, 136,24, 131,26, 128,86, 128,47, 123,42, 116,31, 116,15, 99,10, 73,89, 71,43, 69,40, 68,98, 68,41, 68,25, 66,49, 49,82, 42,07, 39,42, 35,83, 34,47, 31,78, 31,34, 30,73, 29,23, 29,19, 29,12, 29,06, 28,97, 28,92, 28,84, 28,80, 28,77, 28,51, 25,35, 25,32, 22,06, 20,10, 13,22. $[\alpha]_D^{25} +31,8$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 891,5910, encontrado: 891,5988.

Síntesis de 1-O-(6-(3-metilfenilacetamido)-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C29**)



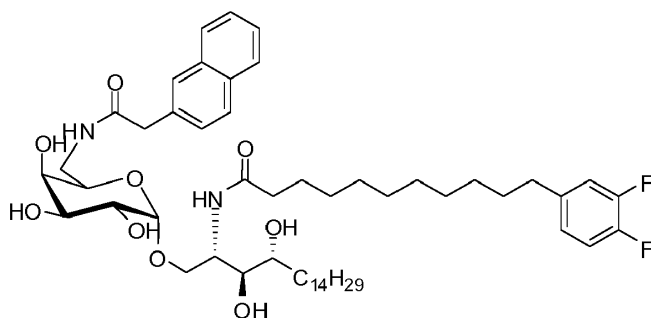
- Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 3-metilfenilacético (6,8 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C29** (14 mg, 0,016 mmol, 35%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 167 °C. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7,18-7,51 (m, 7H), 5,08 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,36-4,43 (m, 1H), 3,91-4,02 (m, 5H), 3,23-3,35 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,47 (dd, $J = 7,8$, 13,8 Hz, 1H), 2,79 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,46-1,94 (m, 42H), 1,11 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173,96, 172,85, 149,52 (dd, $J = 245$, 13 Hz), 148,13 (dd, $J = 243$, 13 Hz), 139,43, 137,90, 134,27, 129,41, 128,13, 127,37, 125,61, 123,67, 116,35, 116,19, 99,15, 73,99, 71,49, 69,44, 69,00, 68,41, 68,30, 66,53, 49,88, 42,50, 39,46, 35,89, 34,52, 31,91, 31,39, 30,76, 29,28, 29,23, 29,11, 29,01, 28,96, 28,88, 28,84, 28,81, 28,55, 25,38, 25,36, 22,11, 13,29. $[\alpha]_D^{25} +36,8$ (c 1,0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 891,5910, encontrado: 891,5950.

- Síntesis de 1-O-(6-(2-metilfenilacetamido)-6-desoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C30**)



Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 2-metilfenilacético (6,8 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C30** (16 mg, 0,018 mmol, 40%) en forma de sólidos blanquecinos. P.f.: 182 °C. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7,31-7,37 (m, 4H), 7,01-7,26 (m, 3H), 4,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 5H), 3,68-3,75 (m, 6H), 3,40 (dd, *J* = 8,0, 13,8 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,32-1,87 (m, 42H), 1,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 173,86, 172,42, 149,48 (dd, *J* = 246, 13 Hz), 147,94 (dd, *J* = 243, 13 Hz), 139,41, 136,38, 132,67, 129,91, 129,65, 126,99, 125,79, 123,63, 116,28, 116,11, 99,15, 73,91, 71,38, 69,38, 69,11, 68,35, 68,20, 66,56, 49,74, 40,27, 39,49, 35,80, 34,45, 31,78, 31,32, 30,70, 29,21, 29,16, 29,10, 29,04, 28,95, 28,90, 28,81, 28,77, 28,74, 28,48, 25,33, 25,29, 22,03, 18,65, 13,17. [α]_D²⁵ +38,3 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₅₀H₈₁F₂N₂O₉ [M+H]⁺: 891,5910, encontrado: 891,5987.

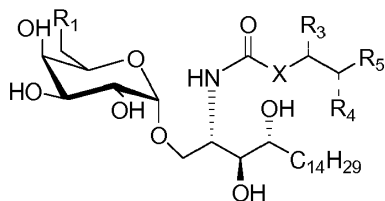
Síntesis de 1-O-(6-(2-naftilacetamido)-6-desoxi-α-D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecanotriol (**C31**)



Mediante el procedimiento similar de síntesis de **C20**, se utilizaron compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y ácido 2-naftilacético (8,4 mg, 0,045 mmol) como materiales de partida para proporcionar **C31** (12 mg, 0,013 mmol, 29%) en forma de un sólido blanco. P.f.: 178 °C. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7,85-8,04 (m, 3H), 7,40-7,69 (m, 4H), 7,05-7,29 (m, 3H), 5,03 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,31-4,40 (m, 1H), 3,87-4,01 (m, 6H), 3,72-3,81 (m, 4H), 3,46 (dd, *J* = 7,8, 14,0 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,32-1,90 (m, 42H), 1,08 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 150 MHz) δ 173,92, 172,58, 149,54 (dd, *J* = 244, 12 Hz), 147,93 (dd, *J* = 240, 13 Hz), 142,73, 139,39, 133,06, 131,96, 127,78, 127,34, 127,01, 126,97, 126,48, 125,61, 125,20, 123,60, 123,30, 123,14, 117,04, 116,24, 116,09, 110,83, 99,07, 73,85, 71,38, 69,38, 69,05, 68,42, 68,21, 66,45, 49,81, 42,35, 39,52, 35,75, 34,41, 31,74, 31,29, 30,67, 29,72, 29,18, 29,13, 29,07, 29,01, 28,92, 28,68, 28,78, 28,72, 28,45, 25,30, 25,28, 22,00, 13,12. [α]_D²⁵ +8,3 (c 1,0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1).

Síntesis de compuestos de fórmula (1)

Se sintetizó un cierto número de glucoesfingolípidos y se ensayaron en cuanto a la activación de células NKT. Las estructuras de los compuestos están de acuerdo con la fórmula 1.



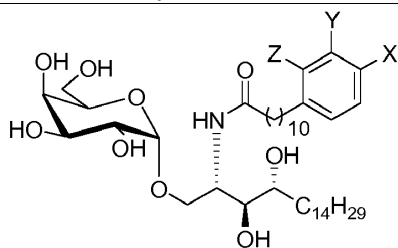
en donde el compuesto n° (R) se selecciona de la Tabla 1 para proporcionar los compuestos correspondientes.

30

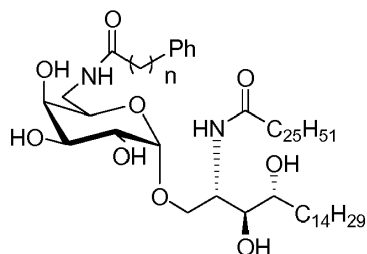
TABLA 1

Estructura de compuesto.

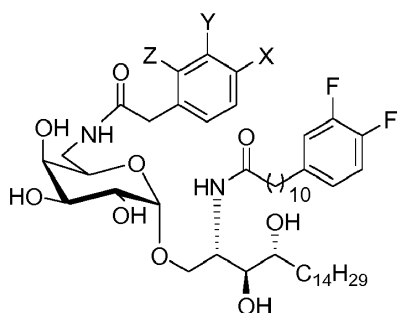
Compuesto nº, R=



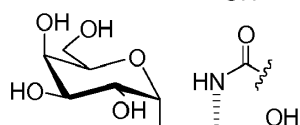
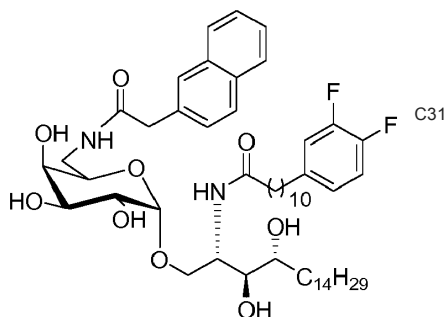
- A15: X= OPh, Y= H, Z= H
- A16: X= O-i-Pr, Y= H, Z= H
- A17: X= F, Y= F, Z= H
- A18: X= F, Y= H, Z= F
- A23: X= Cl, Y= H, Z= Cl
- A24: X= Cl, Y= H, Z= H
- A25: X= Br, Y= H, Z= H
- A26: X= F, Y= F, Z= H
- A27: X= NO₂, Y= H, Z= H
- A28: X= N(CH₃)₂, Y= H, Z= H
- A29: X= F, Y= CF₃, Z= H
- A30: X= i-Pr, Y= H, Z= H
- A31: X= 2-(5-F)-piridina, Y= H, Z= H
- C34: X= OPh(4-F), Y= H, Z= H



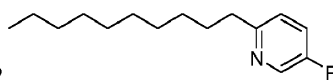
- C4: n=1
- C5: n=2
- C6: n=3

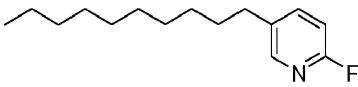
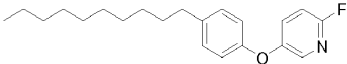
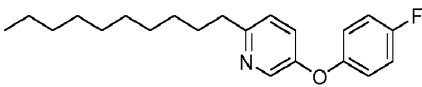
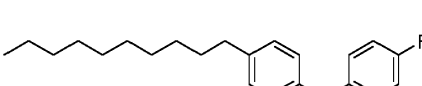


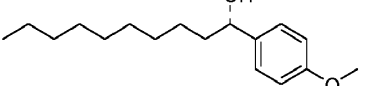
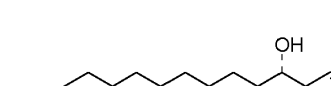



- C20: X= NO₂, Y= H, Z= H
- C21: X= NO₂, Y= H, Z= NO₂
- C22: X= t-Bu, Y= H, Z= H
- C23: X= Br, Y= H, Z= H
- C24: X= OMe, Y= H, Z= H
- C25: X= CF₃, Y= CF₃, Z= H
- C26: X= F, Y= F, Z= H
- C27: X= H, Y= CF₃, Z= H
- C28: X= H, Y= H, Z= Me
- C29: X= H, Y= Me, Z= H
- C30: X= Me, Y= H, Z= H



A32



| Estructura de compuesto. | Compuesto n°, R= |
|--|------------------|
|  | A33 |
|  | A34 |
|  | A35 |
|  | A36 |
|  | A37 |
|  | A38 |
|  | A19, A20 |
|  | A21 |
|  | A39 |

Ejemplo 2

5 Activación de célula presentadora de antígeno (APC)

Células A20CD1d y mNK1.2 se utilizaron como células APC y efectoras, respectivamente. El reactivo Guava ViaCount se utilizó para determinar la viabilidad y el número viable de células con Guava EasyCyte Plus. Se utilizó el Sistema de Desarrollo ELISA de DuoSet Mouse IL-2 para detectar la producción de IL-2. Las células y los glucolípidos se co-cultivaron a 37 °C y el sobrenadante se recogió a las 24 h después del cultivo. Y, dos días después del cultivo, las células se cosecharon para determinar la viabilidad y los resultados muestran que estos

10

glucoesfingolípidos no son tóxicos. Como se muestra en la Fig 6 a este respecto, todos los compuestos de ensayo exhiben actividades de activación de APC.

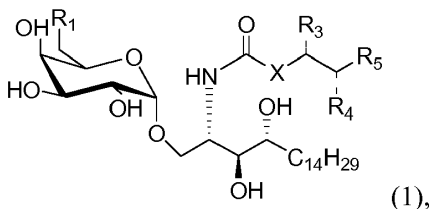
Secreciones de IFN- γ y Citoquinas IL-4

5 Se sacrificó el ratón C57BL/6 hembra (16w4d) y se recogió el bazo para el ensayo. Las células y los glucolípidos se co-cultivaron a 37 °C durante 3 días y el sobrenadante se recogió al 3^{er} día (~ 60 h) después del cultivo. Luego, se añadió el Azul alarma (5%/200 μ l) y las células se cultivaron durante 7 h para determinar la proliferación celular. Se utilizó el Sistema de Desarrollo ELISA de DuoSet Mouse IL-4 para detectar la producción de citoquinas. En este ensayo, DMSO era el control negativo y KRN-7000 era el control positivo. Como se muestra en las Fig. 7-9, los compuestos han mostrado un perfil de secreción de citoquinas desviado hacia Th1, lo que indica su aplicabilidad para actividades antitumorales, antivirales/antibacterianas y adyuvantes.

10

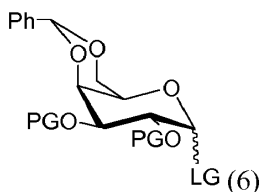
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto quiral que comprende una forma R o una forma S de un glucoesfingolípido de fórmula (1),

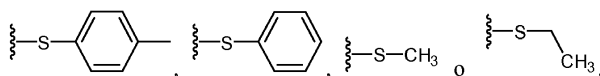


5 en donde R₁ es -OH, X es un grupo alquilo, R₃ es -OH o H, R₄ es -OH o H y R₅ es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de fórmula 1 se prepara:

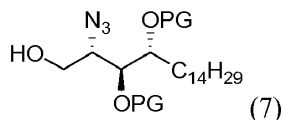
(a) poniendo en contacto un compuesto de fórmula (6):



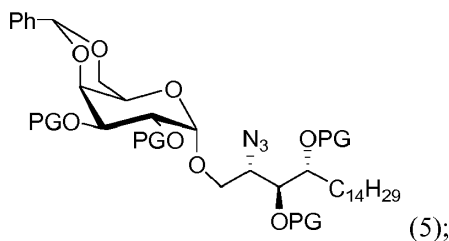
10 en donde PG es un grupo protector de hidroxilo y LG es un grupo lábil de fórmula:



con un compuesto de fórmula (7):

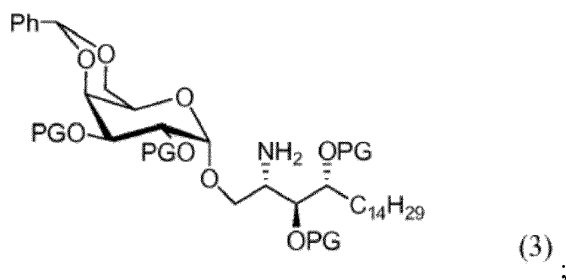


y efectuando la alfa-glicosilación en presencia de un ácido de Lewis para generar un compuesto de fórmula (5):

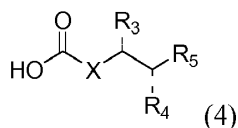


15

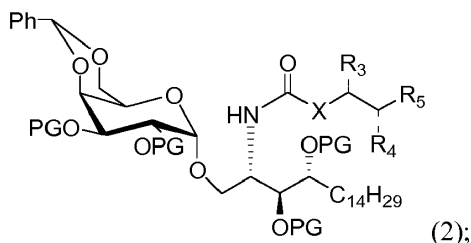
(b) reduciendo el compuesto de fórmula (5) para proporcionar un compuesto de fórmula (3):



(c) acoplado el compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4):



5 en que X es alquilo o alqueniilo, R₃ es H u -OH, R₄ es H u OH, R₅ es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (2):



y

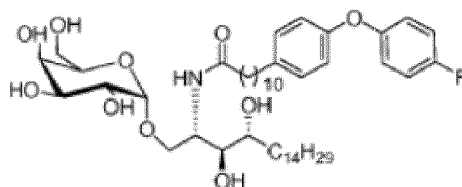
10 (d) poniendo en contacto el compuesto de fórmula (2), en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, con hidrógeno bajo catálisis de hidrogenación para proporcionar el compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador de hidrogenación se selecciona de Pd/C, Pd(OH)₂ o Ni Raney, en donde R₁ es OH.

15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reducción se consigue utilizando hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, un complejo de borano, un complejo de fosfato, reducción enzimática, hidrogenación o hidrogenación por transferencia.

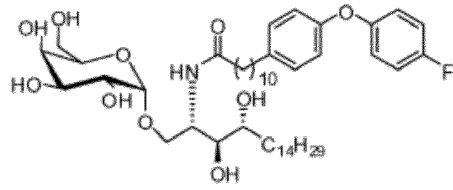
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la alfa-glicosilación se consigue utilizando TMSOTf, Tf₂O, BF₃ · OEt₂, TfOH o Me₂S₂-Tf₂O y, opcionalmente, utilizando tamices moleculares para deshidratar.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 es 1-O-(α-D-galactopiranosil)-2-(11-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)undecanoil)amino-D-ribo-octadecano-1,3,4-triol (**C34**) que tiene la fórmula:

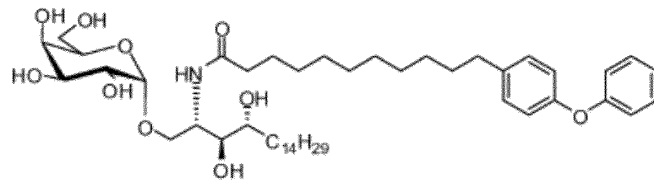


20

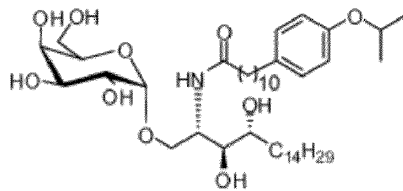
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (1) es:



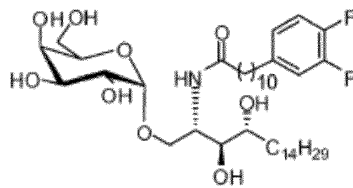
C34;



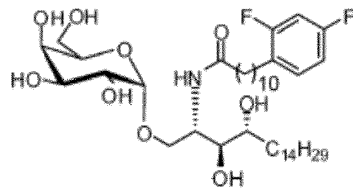
A15;



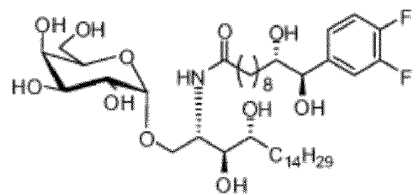
A16;



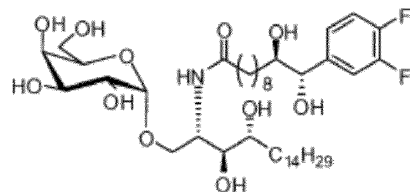
A17;



A18;



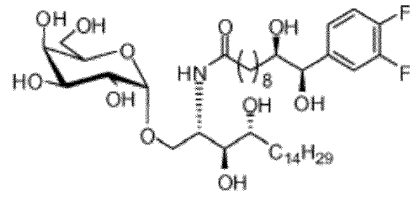
A19;



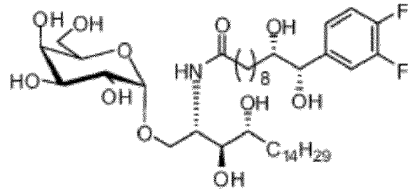
A19;

AAA

AAA

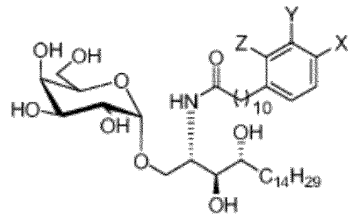


A20;



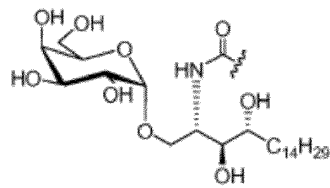
A20;

AA



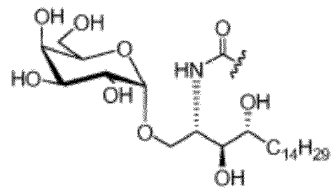
- A27: X=NO₂, Y=H, Z=H
- A28: X=N(CH₃)₂, Y=H, Z=H
- A29: X=F, Y=CF₃, Z=H
- A30: X=i-Pr, Y=H, Z=H
- A31: X=2-(5-F)-piridina, Y=H, Z=H

;



A32

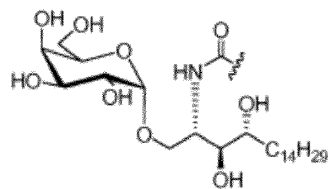
;



A33

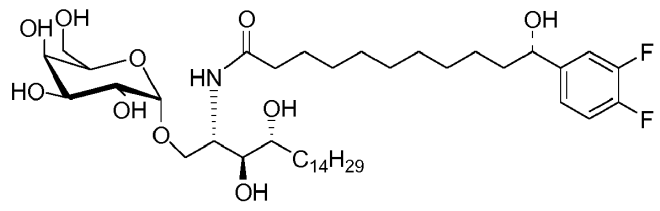
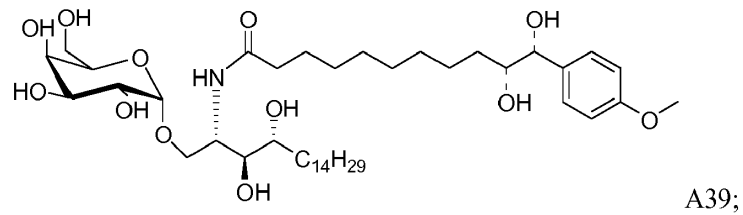
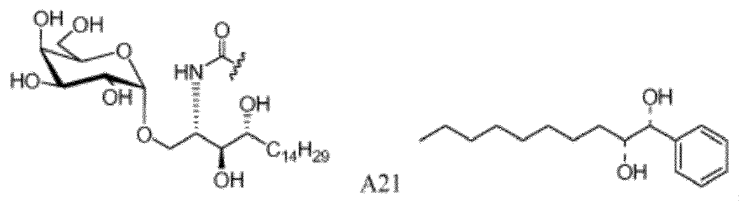
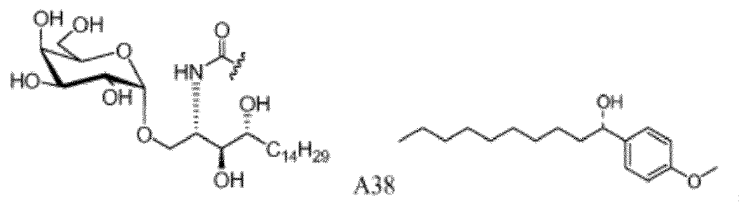
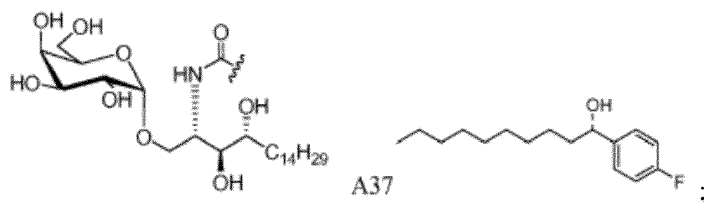
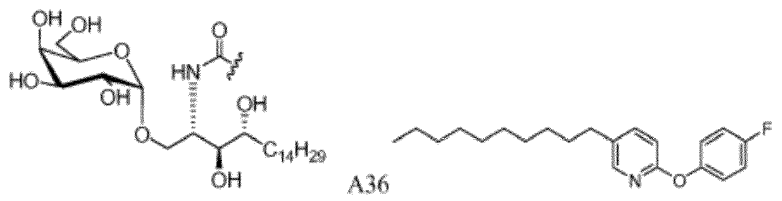
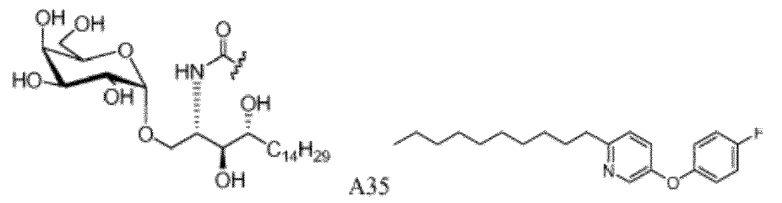
;

AA



A34

;

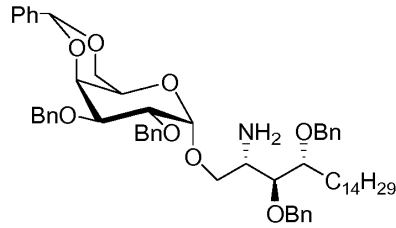


Ä

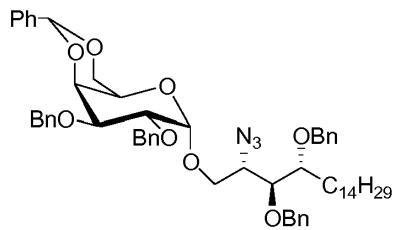
Á

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (3) es:

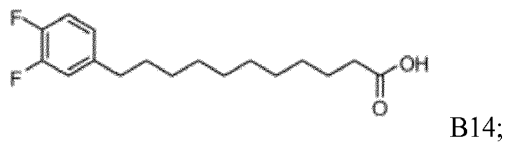
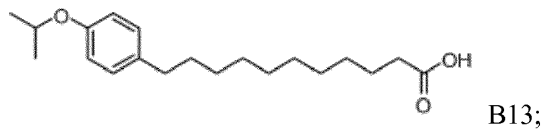
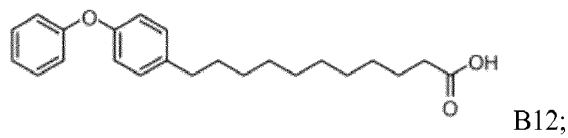
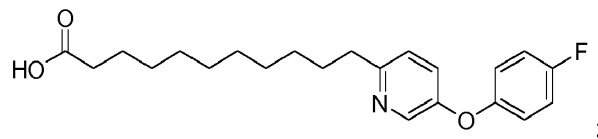
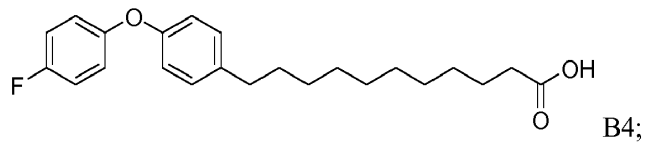


8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (5) es:



Á

9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (4) es:



ÁÁ

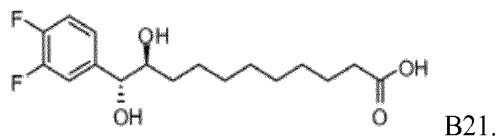
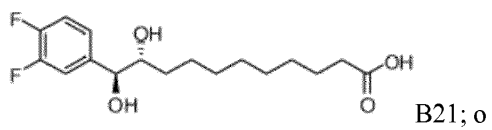
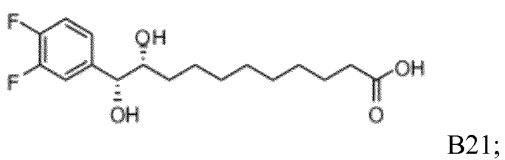
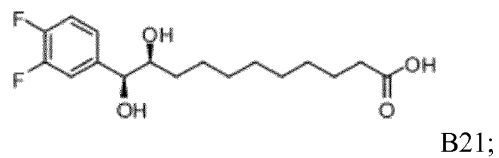
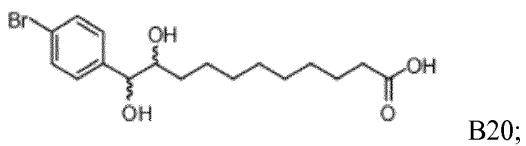
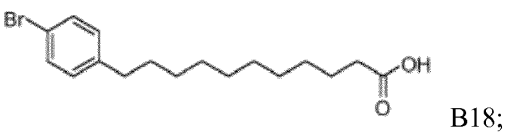
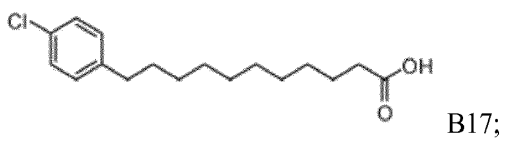
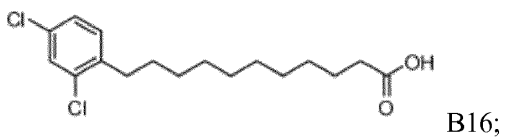
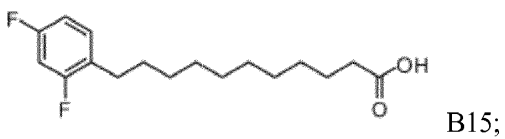


Fig 1.

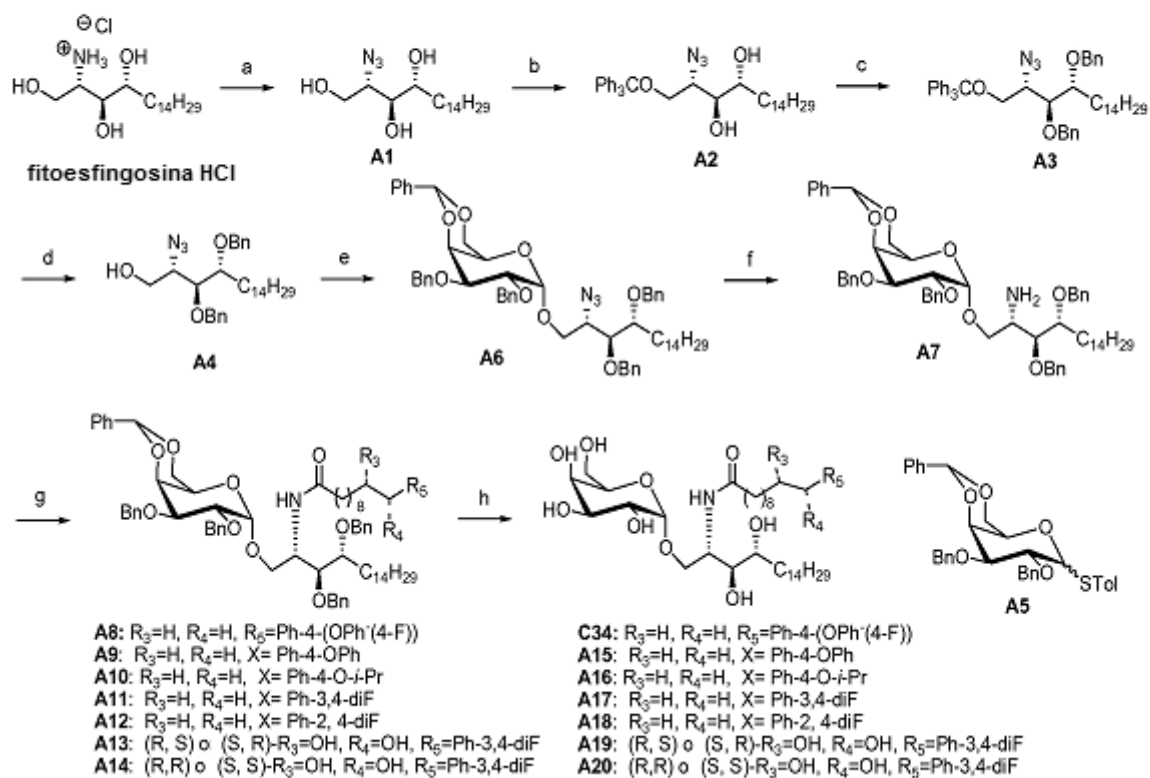


Fig 2.

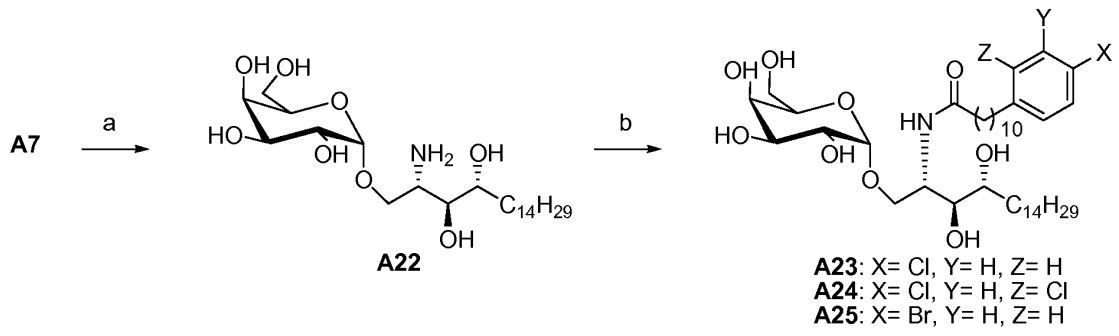


Fig 3.

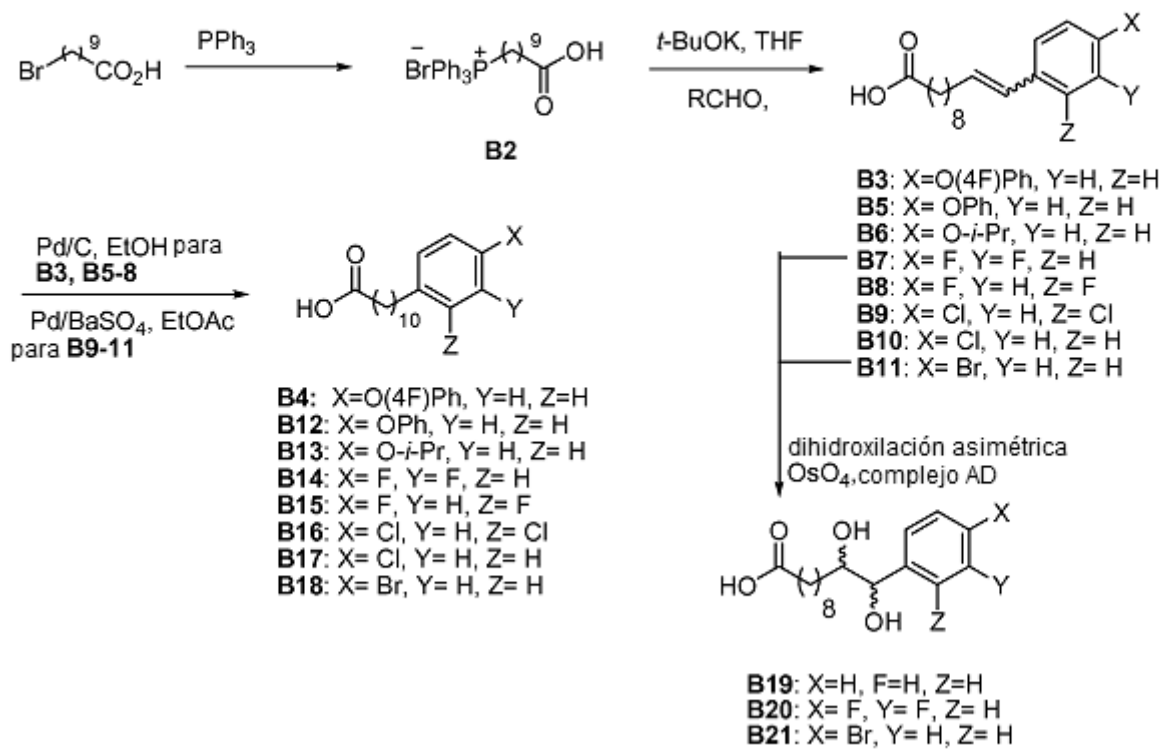


Fig 4.

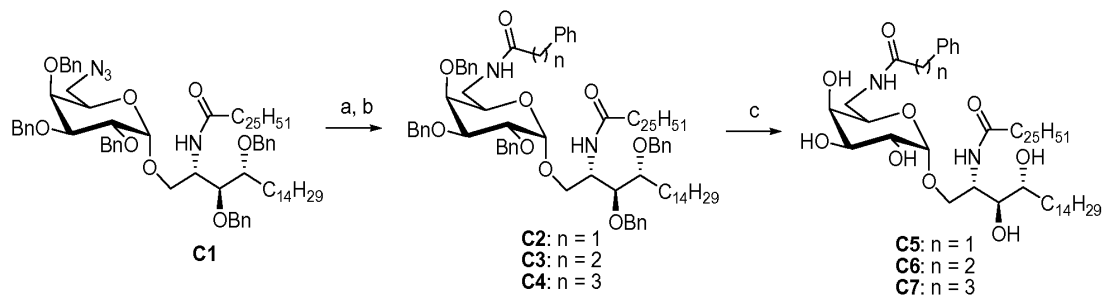


Fig 5.

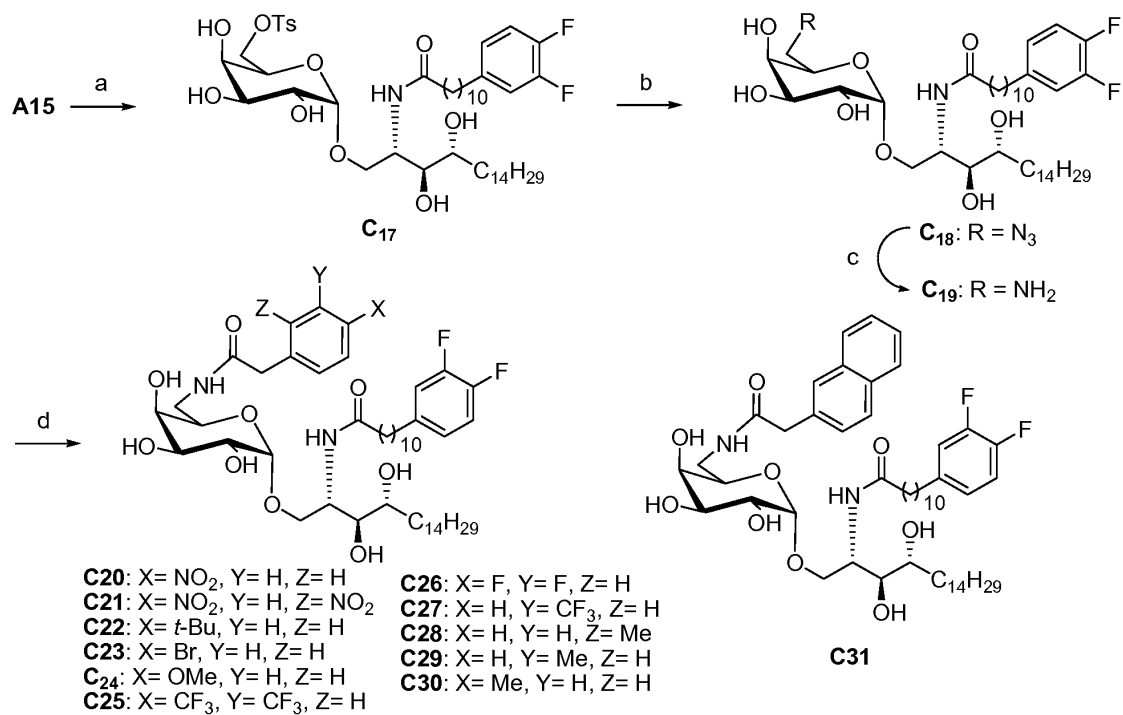


Fig 6.

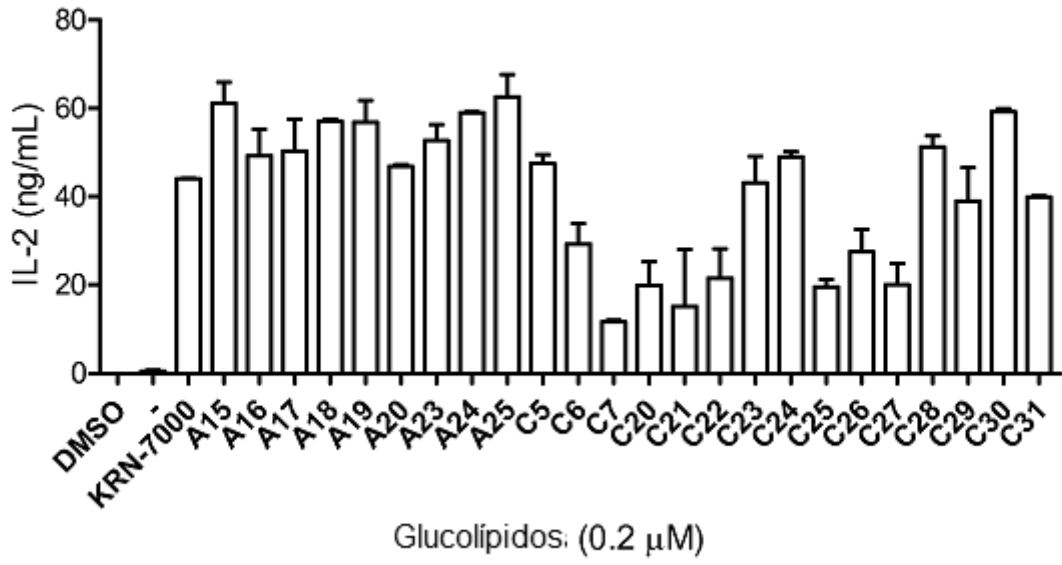


Fig 7.

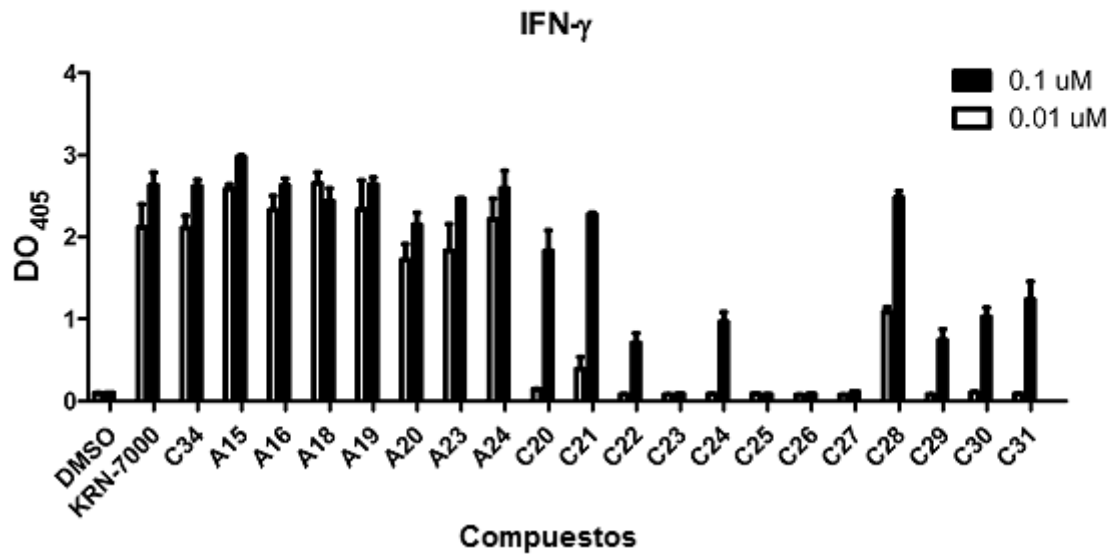


Fig 8.

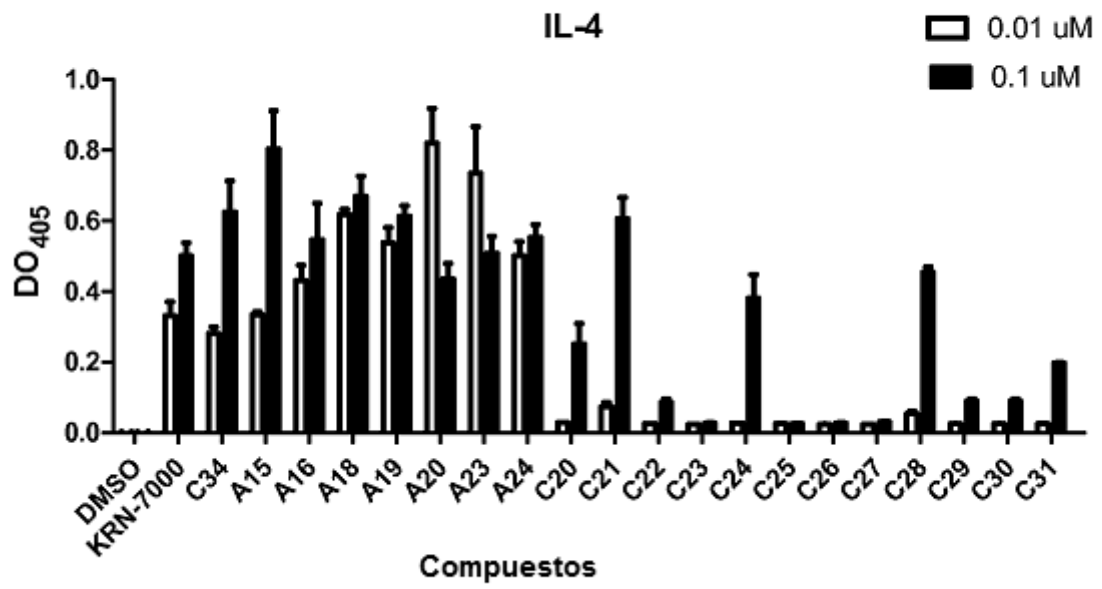


Fig 9.

