

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 752**

51 Int. Cl.:

C07H 15/06 (2006.01)

C07H 15/08 (2006.01)

C07H 15/10 (2006.01)

A61K 31/7028 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2012 PCT/EP2012/072592**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13072355**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2012 E 12787706 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2780352**

54 Título: **Compuestos manosilados útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas**

30 Prioridad:

15.11.2011 EP 11306493

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

06.03.2018

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG (50.0%)

4, rue Blaise Pascal

67000 Strasbourg, FR y

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (50.0%)

72 Inventor/es:

BAATI, RACHID;

DEHUYSER, LAURE;

MUELLER, CHRISTOPHER;

SCHAEFFER, EVELYNE y

WAGNER, ALAIN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 657 752 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

Compuestos manosilados útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles para prevenir o tratar enfermedades infecciosas, en particular, infecciones por virus del Dengue y VIH, así como enfermedades relacionadas.

Antecedentes de la invención

10 Las células dendríticas (DC) son células presentadoras de antígeno (APC) esenciales, que desempeñan un papel crucial en la inducción de la respuesta inmunitaria específica contra patógenos. Las DC inmaduras, localizadas en los tejidos de la mucosa periférica en todo el organismo, son centinelas que controlan la presencia de patógenos. Después de detectar e internalizar un patógeno, las DC migran desde el sitio de la infección a los órganos linfoides de drenaje. Durante esta migración, las DC experimentan una maduración profunda que conduce, entre otras cosas, al procesamiento de antígenos del patógeno y su presentación por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la membrana. Una vez en los ganglios linfáticos, las DC permiten la selección de linfocitos específicos de antígenos circulantes raros y, posteriormente, la expansión y diferenciación de los linfocitos (para una revisión, véase Banachereau *et al.*, 2000).

15 Parece claro que el reconocimiento de patógenos por parte de las DC es uno de los pasos cruciales en la inducción de la inmunidad protectora. Las DC expresan un repertorio de receptores que incluyen receptores de tipo Toll y lectinas de tipo C. Las lectinas de tipo C reconocen radicales de carbohidrato específicos que están presentes sobre la pared celular de los patógenos. La unión de un patógeno por medio de la interacción de la lectina de tipo C-carbohidrato generalmente conduce a la internalización del patógeno.

20 Entre las lectinas de tipo C, se puede observar DC-SIGN (molécula 3 de adherencia intercelular específica de DC [ICAM-3]-no asociada a integrina), que es altamente expresada en la superficie de las DC. DC-SIGN es una proteína de membrana de tipo II con una cola citoplásmica amino-terminal corta, una región del cuello y un único dominio de reconocimiento de carbohidrato C-terminal (CRD). El CRD extracelular es un tetrámero estabilizado por un tallo alfa-helicoidal, que reconoce específicamente proteínas glicosiladas y ligandos que portan oligosacáridos con alto contenido de manosa. A este respecto, se ha demostrado que DC-SIGN se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del VIH-1 que muestra varias estructuras de N-glicano con alto contenido de manosa, así como al componente de la pared celular con protección terminal de manosa de *Mycobacterium tuberculosis* ManLAM (lipoarabinomanano). También se observó una alta afinidad de unión de los antígenos del grupo de Lewis que contienen residuos de fucosa en diferentes enlaces anoméricos para DC-SIGN. Finalmente, se demostró que la interacción de DC-SIGN con radicales de alto contenido de manosa presentes en glicoproteínas es multivalente y dependiente de calcio (Feinberg, *et al.*, 2001; Mitchell, *et al.*, 2001). (Para una revisión, véase Kooyk y Geijtenbeek, Nat Rev Immunol., 2003, 3, 697-709).

25 DC-SIGN se une a una amplia gama de patógenos que incluyen virus, bacterias, hongos y parásitos (Kooyk y Geijtenbeek, más arriba). Varios estudios demostraron que algunos patógenos subvierten las funciones de DC-SIGN con el fin de escapar de la vigilancia inmunológica, promover su diseminación y/o modular la respuesta inmunológica. Dichos mecanismos se observan para distintos virus tales como el virus del Ébola (Alvarez *et al.*, 2002), el virus de la influenza aviar H5N1 (Wang, *et al.*, 2008), el citomegalovirus (CMV), el virus de la hepatitis C (Kooyk y Geijtenbeek, 2004) y el virus del dengue (Tassaneetrithep, 2003) para el cual DC-SIGN está involucrado en la transmisión temprana y, en algunos casos, en la modulación inmunológica. Las bacterias tales como *Mycobacterium tuberculosis* (Geijtenbeek *et al.*, 2003) también aprovechan DC-SIGN para bloquear la maduración de DC infectadas y para inducir inmunosupresión.

30 Con respecto a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), se establece que las DC son las primeras células predominantes que se infectan (Gurney, *et al.*, 2005; Hu, *et al.*, 2000; Shen, *et al.*, 2010; Wilkinson y Cunningham, 2006). Contribuyen en gran medida a la transmisión y diseminación del VIH en etapas iniciales por su capacidad para capturar, transportar viriones e infectar nuevas células diana (Geijtenbeek, *et al.*, 2000; Piguet y Steinman, 2007; Wu y KewalRamani, 2006). Las infecciones trans mediadas por DC pueden ocurrir por distintas vías, pero el principal mecanismo importante está mediado por DC-SIGN. Debido a la alta afinidad de unión de DC-SIGN por la glicoproteína gp120 de la envoltura del VIH-1, los viriones del VIH-1 son capturados por DC-SIGN expresadas en DC. Los viriones del VIH-1 capturados no experimentan degradación lisosomal y, por lo tanto, siguen siendo infecciosos. Con posterioridad, después de su migración a los nódulos linfáticos, las DC inducen la infección *trans* de células diana CD4+ por los viriones del VIH-1 capturados, a través de las uniones célula-célula llamadas sinapsis infecciosas (Wu y KewalRamani, 2006). De acuerdo con datos recientes, la gran mayoría de los viriones transmitidos en *trans* se originan a partir de la membrana plasmática celular en lugar de vesículas intracelulares (Cavrois, *et al.*, 2007).

Debido al papel crucial que puede jugar DC-SIGN en las primeras etapas de las infecciones virales, se llevaron a cabo varios estudios para identificar los ligandos de DC-SIGN sintéticos que se utilizarán en la terapia humana, en particular para prevenir o tratar infecciones virales tales como la infección por el VIH-1.

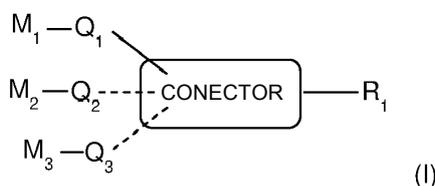
5 Frison et al. (2003) describieron que los glicoclústeres formados por oligolisina sustituidos por uno a cuatro radicales de manobiosa no se unieron a DC-SIGN y no fueron internalizados por células HeLa que expresaban DC-SIGN, al contrario que Man-BSA (es decir, albúmina de suero bovino con 25 ± 3 residuos de manosa) y a los oligoclústeres sustituidos por oligosacáridos de Lewis.

10 Dado que la interacción de DC-SIGN con glicoproteínas patógenas que muestran estructuras con alto contenido de manosa es multivalente, se sugirió que se requería una presentación multivalente de manosil oligosacáridos en un armazón adecuado que imitara estructuras de manosa naturales que existían en glucoproteínas patógenas para unirse a DC-SIGN (Tabarani et al., 2006, 580, 2402-2408). En consecuencia, varios estudios recientes han informado de la síntesis de moléculas que contienen manosa multivalente. Se encontró que los polímeros dendríticos hiperramificados de manosa interferían en la unión entre DC-SIGN y las proteínas gp120 recombinantes (Tabarani, et al., 2006; Wang, et al., 2008). Las manogliconanopartículas de oro inhibieron la infección trans del VIH mediada por células Raji-DC-SIGN (Martinez-Avila, et al., 2009). Sin embargo, su uso como agente anti-VIH *in vivo* no se puede contemplar debido a su toxicidad. Finalmente, las estructuras de glicodendríticas de manosilo basadas en la segunda y tercera generación de polímeros dendríticos hiperramificados de Boltorn funcionalizados con manosa inhibieron la infección trans por VIH mediada por células THP-1/DC-SIGN (Sattin, et al., 2010). Sin embargo, a pesar de una buena actividad, tales compuestos presentan varios inconvenientes: son difíciles y costosos de preparar y pueden mostrar una baja solubilidad en medios biológicos.

20 Todavía existe la necesidad de nuevos compuestos que muestren una alta afinidad por DC-SIGN, que puedan ser utilizados como agentes antiinfecciosos para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como la infección por VIH.

Compendio de la invención

25 La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptables del mismo,



en donde

30 - R_1 es un alquilo C_{17} - C_{30} lineal saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C_1 - C_3 ,

- M_2 - Q_2 y M_3 - Q_3 están presentes opcionalmente,

- M_1 se selecciona del grupo que consiste en manosilo, dimanosilo y trimanosilo,

35 - M_2 y M_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en manosilo, dimanosilo, trimanosilo y radicales de agentes terapéuticos, preferiblemente radicales de agentes anti-infecciosos, que tiene un peso molecular de a lo sumo 800 g/mol^{-1} .

- Q_1 , Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente del grupo de espaciadores basados en oligoéteres que comprenden al menos un radical $-(OR_3)_n$ en donde R_3 es un alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado y n es un número entero de 2 a 10.

40 - CONECTOR se selecciona entre conectores bifuncionales, trifuncionales y tetrafuncionales que tienen una cadena principal de 1 a 20 átomos de carbono y al menos dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O.

En algunas realizaciones de la invención, R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) $-(CH_2)_pCH_3$ en donde p es un número entero de 16 a 29;

45 (ii) $-(CH_2)_p-M-(CH_2)_q-CH_3$ en donde M es $CH=CH$ o $C\equiv C$ y p y q son números enteros de 0 a 27 con la condición de que $14 \leq p + q \leq 27$

(iii) $-(CH_2)_p-K-(CH_2)_q-M-(CH_2)_r-CH_3$ en donde K y M se seleccionan independientemente entre $CH=CH$ y $C\equiv C$,

y p, q y r son números enteros de 0 a 25 con la condición de que $12 \leq p + q + r \leq 25$;

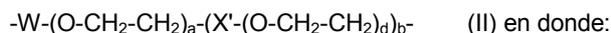
(iv) $-(CH_2)_p-K-(CH_2)_q-M-(CH_2)_r-P-(CH_2)_s-CH_3$, en donde K, M y P se seleccionan independientemente entre $CH=CH$ y $C\equiv C$, y p, q, r y s son números enteros de 0 a 23 con la condición de que $10 \leq p + q + r + s \leq 23$; y

5 (v) $-(CH_2)_p-C=C-(CH_2)_q-CH_3$ en donde p y q son números enteros de 0 a 26 con la condición de que $13 \leq p + q \leq 26$

En algunas realizaciones más específicas, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es $-(CH_2)_p-K-(CH_2)_q-M-(CH_2)_r-CH_3$ siendo K y M $C\equiv C$ y q es 0.

En algunas otras realizaciones, M_1 , M_2 y M_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de $Man \alpha$, $Man \alpha(1 \rightarrow 2)Man \alpha$, $Man \alpha(1 \rightarrow 3)Man \alpha$, $Man \alpha(1 \rightarrow 4)Man \alpha$ y $Man \alpha(1 \rightarrow 6)Man \alpha$.

10 La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) en donde Q_1 , Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente del grupo de radicales de fórmula (II):



- W se selecciona entre $NH-(CH_2)_f$, $O-(CH_2)_f$ y $S-(CH_2)_f$ en donde f es un número entero de 1 a 5.

- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5,

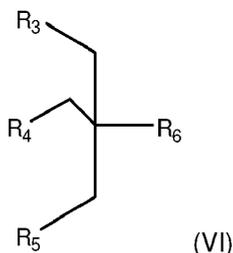
15 - b es 0 o 1

- d es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y

- X' es $-NH-C(O)-(CH_2)_e-$ o $-OC(O)-(CH_2)_e-$ en donde e es un número entero de 1 a 4.

En algunas realizaciones, M_2-Q_2 y M_3-Q_3 están ausentes y el CONECTOR es $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(O)-$ o $-C(O)NH-$. En tal realización, b es preferiblemente 1.

20 En algunas otras realizaciones M_2Q_2 y M_3Q_3 están presentes y son idénticos a M_1-Q_1 y el CONECTOR es

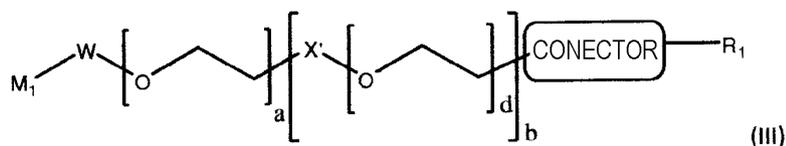


En donde

- R_6 es $-NHC(O)-$ o $-OC(O)-$ y

25 - R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre $-NHC(=O)(CH_2)_nO-$ y $-OC(=O)(CH_2)_nO-$, siendo n un número entero de 1 a 10.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula (III)



En donde:

30 - CONECTOR es un conector bifuncional que tiene una cadena principal de 1 a 20 átomos de carbono y al menos dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O,

- R_1 es un grupo alquilo $C_{17}-C_{30}$ lineal, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C_1-C_3 ,

- M_1 es manosilo o dimanosilo,

- W se selecciona entre $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_f-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_f-$ y $-\text{S}-(\text{CH}_2)_f-$ en donde f es un número entero de 1 a 5, preferiblemente 2,

- X' es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_e-$ o $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_e-$ en donde e es un número entero de 1 a 4,

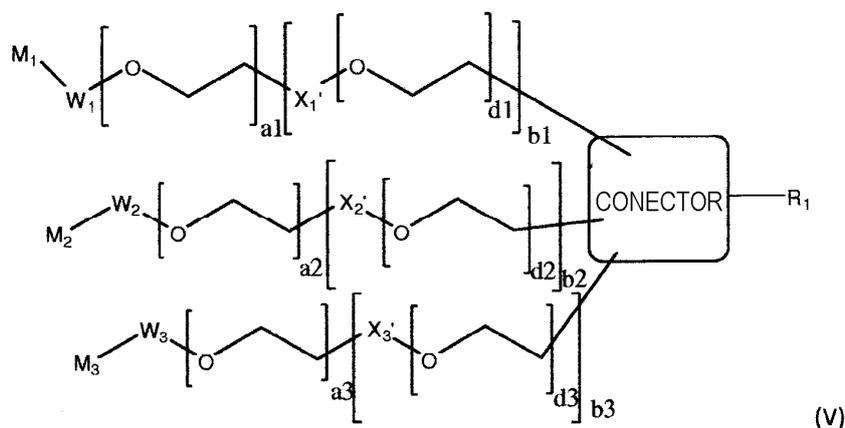
- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5,

5 - b=1, y

- d es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas otras realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (V)



10 en donde:

- CONECTOR es un conector tetrafuncional que tiene una cadena principal de 1 a 20 átomos de carbono y que comprende al menos dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O,

- R1 es un grupo alquilo $\text{C}_{17}-\text{C}_{30}$ lineal, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C_1-C_3 ,

15 - M_1 es manosilo o dimanosilo,

- M_2 y M_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en manosilo, dimanosilo y radicales de agentes terapéuticos, preferiblemente radicales de agentes anti-infecciosos, que tienen un peso molecular de a lo sumo 800 g/mol^{-1} ,

20 - W_1 , W_2 y W_3 se seleccionan independientemente entre $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_f-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_f-$ y $-\text{S}-(\text{CH}_2)_f-$ en donde f es un número entero de 1 a 5, preferiblemente 2,

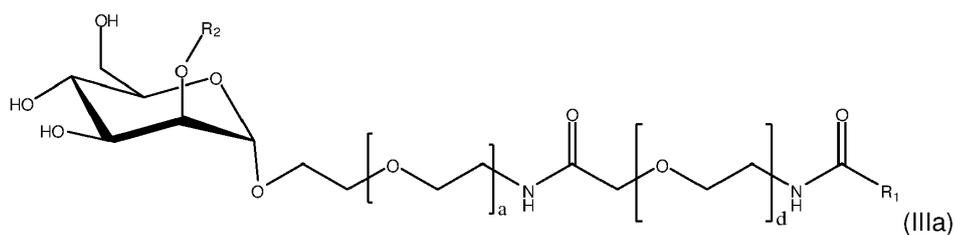
- X'_1 , X'_2 y X'_3 se seleccionan independientemente entre X' como se ha descrito anteriormente en la fórmula (II), es decir del grupo que consiste en $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_e-$ o $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_e-$ en donde e es un número entero de 1 a 4,

25 - a1, a2, a3, d1, d2 y d3 son números enteros seleccionados independientemente entre números enteros que oscilan de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y

- b1, b2 y b3 se seleccionan independientemente entre 0 y 1,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

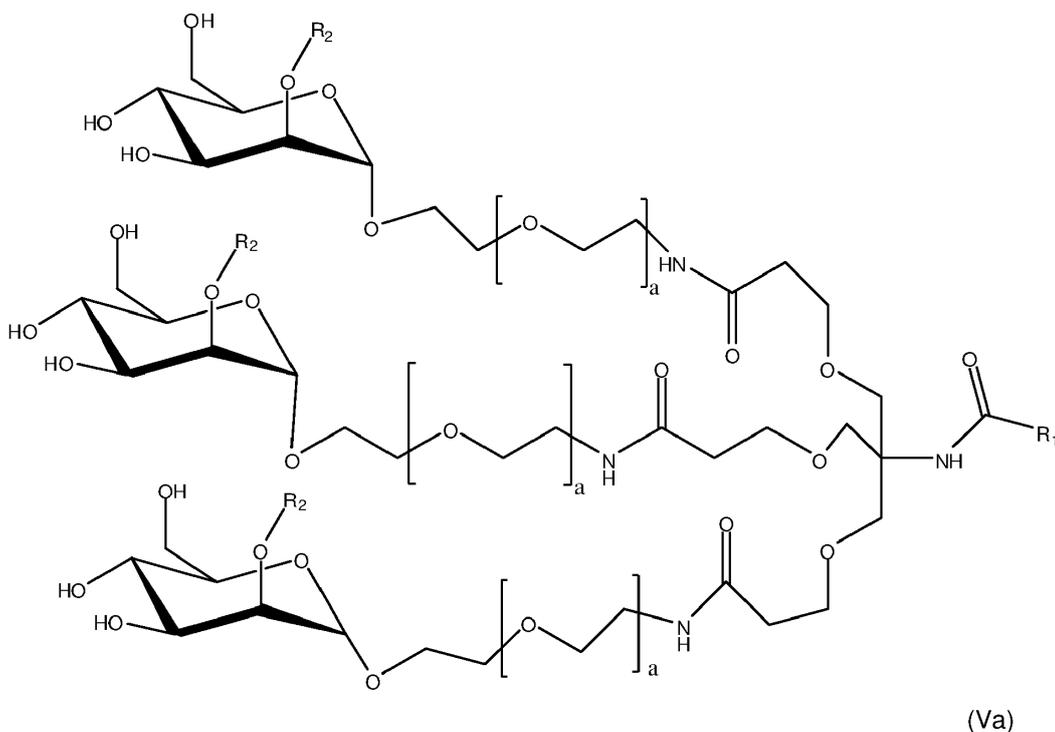
En una realización más específica, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmula (IIIa)



en donde

- R₂ es H o un residuo α-manosilo,
 - R₁ se define como para el compuesto de fórmula (I),
- 5
- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y
 - d es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5.

En otra realización específica, la invención se refiere a un compuesto que selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmula (Va):



10 en donde:

- R₂ es H o un residuo α-manosilo,
- R₁ se define como antes para el compuesto de fórmula (I), y
- a es un número entero de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5.

Más específicamente, un compuesto de la invención se puede seleccionar del grupo que consiste en:

- 15
- un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R₂ es H, R₁ es -(CH₂)₁₆CH₃, a es 3 y b es 4;
 - un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R₂ es H, R₁ es -(CH₂)₂₃CH₃, a es 3 y b es 4;
 - un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R₁ es -(CH₂)₈-C≡C-C≡C-(CH₂)₁₁-CH₃, R₂ es H, a es 3, y b es 4;
 - un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₂₃CH₃, R₂ es H, y a es 3;
 - un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₂₃CH₃, R₂ es α-manosilo, y a es 3;

- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₈-C≡C-C≡C-(CH₂)₁₁-CH₃, R₂ es H, y a es 3; y
- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₈-C≡C-C≡C-(CH₂)₁₁-CH₃, R₂ es α-manosilo y a es 3.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para su uso como fármacos, preferiblemente, para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa. Dicha enfermedad infecciosa puede estar causada por un patógeno seleccionado del grupo que consiste en bacterias tales como *Mycobacterium tuberculosis* y *Helicobacter pylori*, hongos tales como *Candida albicans*, parásitos tales como Leishmania y virus tales como Ebola, Marburgo, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus de la Hepatitis C (VHC), Dengue, Nilo Occidental, Aura, Herpes simple, virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), sarampión, influenza aviar H5N1 y citomegalovirus.

En algunas realizaciones, el patógeno se selecciona entre Virus de Inmunodeficiencia (VIH), Virus de Hepatitis C (VHC), Virus del Dengue y virus del Ébola.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la invención como ingrediente activo, (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y (iii) un agente terapéutico opcional. Dicha composición farmacéutica puede estar destinada a la administración a través de la mucosa. El agente terapéutico opcional puede ser un fármaco anti-VIH.

La invención también se refiere a un preservativo recubierto con un compuesto o con una composición farmacéutica como se define anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: TriMan_{C24} compete con la unión de gp120 a las DC

La **Figura 1A** muestra la expresión en la superficie celular de DC-SIGN sobre monocitos y DC, analizada por citometría de flujo. Los histogramas de color negro y gris representan la tinción de antígeno y los controles de isotipo, respectivamente. Se indican los valores de intensidad de fluorescencia media (IFM). Coordenada Y: recuentos, coordenada X: intensidad de fluorescencia.

La **Figura 1B** ilustra la interacción de gp120-FITC con monocitos y DC, después de la incubación durante 45 min a 37°C (histogramas de color negro) por citometría de flujo. Los histogramas de color gris representan células no tratadas, en presencia del control de isotipo IgG1-FITC. Coordenada Y: recuentos, coordenada X: intensidad de fluorescencia.

La **Figura 1C** muestra la competición por la unión de gp120-FITC con Manano (gráfico central) y con TriMan_{C24} (gráfico de la derecha) sobre DC por citometría de flujo. El gráfico de la izquierda muestra un experimento de control en donde las DC no están expuestas a TriMan_{C24} o a Manano. Las DC se expusieron a TriMan_{C24} (100 μM) o manano (100 μg/ml) durante 30 minutos o se dejaron sin tratar, seguido de incubación con gp120-FITC durante 45 minutos a 37°C. En los gráficos medio y derecho, los histogramas vacíos corresponden a las células que se unen a gp120-FITC, en ausencia de pretratamiento (es decir, pretratamiento con manano o con TriMan_{C24}) y los histogramas rellenos muestran células que se unen a gp120-FITC, en presencia de pretratamiento. Los resultados son de un experimento representativo repetido tres veces. Se indican los valores de intensidad de fluorescencia media (IFM). Coordenada Y: recuentos, coordenada X: intensidad de fluorescencia.

Figura 2: Inhibición de la infección trans por VIH-1 mediada por DC

Las DC se pretrataron con los compuestos indicados durante 30 min a 37°C, y después se infectaron con VIH-1 (R5 o X4 según se indique). Después de lavados exhaustivos, las DC se co-cultivaron con células MAGI-CCR5 durante 2 días. La infección trans viral se cuantificó enumerando las células de color azul mediante microscopía óptica. Los valores se normalizaron con respecto a 100% de infección obtenida con medio solo. Los valores son medias +/- ET a partir de datos obtenidos al menos de tres experimentos independientes.

La **Figura 2A** muestra el porcentaje relativo de infección trans de células MAGI-CCR5 incubadas con DC previamente expuestas al VIH-1 en ausencia o presencia de un compuesto de interés. De izquierda a derecha: Medio (sin compuesto añadido): control negativo, Manano a 100 μg/ml, Manano a 250 μg/ml (control positivo), ManC1 (comparativo) a 10 μM (barra de color blanco), a 50 μM (barra de color gris), a 250 μM (barra de color negro), ManC₁₁ (comparativo) a 10 μM (barra de color blanco), a 50 μM (barra de color gris), a 250 μM (barra de color negro), ManC₁₇ (de la invención) a 10 μM (barra de color blanco), a 50 μM (barra de color gris), a 250 μM (barra de color negro) y ManC₂₄ (de la invención) a 10 μM (barra de color blanco), a 50 μM (barra de color gris), a 250 μM (barra de color negro). Coordenada Y: porcentaje relativo de infección trans en comparación con el control negativo.

La **Figura 2B** muestra la curva dosis-respuesta con respecto al porcentaje relativo de infección trans de MAGI-CCR5 por VIH-1 R5 cuando las DC se preincubaron con ManC₂₄ (cuadrados vacíos) o con TriManC₂₄ (cuadrados rellenos). Coordenada Y: porcentaje relativo de infección trans, coordenada X: concentración del compuesto en μM.

La **Figura 2C** muestra la curva dosis-respuesta con respecto al porcentaje relativo de infección trans de MAGI-CCR5

por VIH-1 R5 cuando las DC se preincubaron con TriMan_{C24} (cuadrados rellenos) o con TriDiMan_{C24} (círculos rellenos). Coordenada Y: porcentaje relativo de infección trans, coordenada X: concentración del compuesto en μM .

La **Figura 2D** muestra la curva dosis-respuesta con respecto al porcentaje relativo de infección trans de MAGI-CCR5 por VIH-1 X4 cuando las DC se preincubaron con TriMan_{C24}. Coordenada Y: porcentaje relativo de infección trans, coordenada X: concentración del compuesto en μM .

La **Figura 2E** muestra la curva dosis-respuesta con respecto al porcentaje relativo de infección trans de MAGI-CCR5 por VIH-1 R5 cuando las DC se preincubaron con TriMan_{insatC24} (círculos rellenos) o con Man_{insatC24} (círculos rellenos). Coordenada Y: porcentaje relativo de infección trans, coordenada X: concentración del compuesto en μM .

10 **Figura 3: Inhibición de la infección cis por virus del Dengue de DC por TriMan_{insatC24}**

Las DC humanas se pre-trataron con diferentes concentraciones de compuestos o medio de cultivo solo, durante 30 min a 37°C. A continuación se expusieron al virus del Dengue 2 (DV2) durante 2 horas a 37°C. Las células se lavaron para eliminar el exceso de viriones y compuestos, y se cultivaron adicionalmente en ausencia (condición 1) o en presencia (condición 2) de TriMan_{insatC24}. Después de 48 horas, las células se sometieron a detección intracelular de antígenos virales.

La **Figura 3A** muestra el porcentaje relativo de DC infectadas que se incubaron en ausencia o en presencia de TriMan_{insatC24} en la condición 1. De izquierda a derecha: control negativo (sin compuesto añadido) (barra discontinua), incubación con TriMan_{insatC24} 10 μM (barra de color blanco), TriMan_{insatC24} 50 μM (barra de color gris) y TriMan_{insatC24} 100 μM (barra de color negro). Coordenada Y: porcentaje relativo de DC infectadas en comparación con el control negativo.

La **Figura 3B** muestra el porcentaje relativo de DC infectadas que se incubaron en ausencia o en presencia de TriMan_{insatC24} en la condición 2. De izquierda a derecha: control negativo (sin compuesto añadido) (barra discontinua), incubación con TriMan_{insatC24} 10 μM (barra de color blanco), TriMan_{insatC24} 50 μM (barra de color gris) y TriMan_{insatC24} 100 μM (barra de color negro). Coordenada Y: porcentaje relativo de DC infectadas en comparación con el control negativo.

Figura 4: Esquemas de síntesis

La **Figura 4A**: Síntesis del Man_{C1}, Man_{C11}, Man_{C17} y Man_{C24}. Condiciones: (i) TMSOTf, DCM, 0°C a RT, durante la noche, 47%; (ii) PPh₃, THF, H₂O, RT, durante la noche, 81%; (iii) CH₃COCl, THF, 0°C, durante la noche, 25%; (iv) NaOCH₃, MeOH, RT, rendimiento cuantitativo (v) DCC, HOBt, THF, reflujo, durante la noche, 9, (14%); (vi) PPh₃, THF, H₂O, RT, durante la noche, (49%); (vii) DCC, HOBt, THF, reflujo, durante la noche; ácido láurico 17 (98%); ácido esteárico 18 (78%), ácido pentacosanoico 19 (88%); (viii) NaOCH₃, MeOH, RT, durante la noche, rendimiento cuantitativo.

Figura 4B: Síntesis de manósido trivalente TriMan_{C24}. Condiciones: (i) Ácido pentacosanoico 19, HOBt, DCC, THF, reflujo, durante la noche, (77%); (ii) NaOH 4N, THF/EtOH, RT, durante la noche, (94%); (iii) HOBt, HBTU, THF, DIPEA, reflujo, durante la noche, (63%); (iv) NaOCH₃, MeOH, RT, durante la noche, rendimiento cuantitativo.

Figura 4C: Síntesis de dimanósido trivalente TriDiMan_{C24}. Condiciones: (i) 8, TMSOTf, NIS, MS 4A, DCM, RT, durante la noche, (76%); (ii) K₂CO₃ (cat), MeOH, RT, durante la noche, 96% (iii) 29, TMSOTf, NIS, MS 4A, DCM/Et₂O, RT, durante la noche, (58%); (iv) PPh₃, THF, H₂O, RT, durante la noche, (61%); (v) 26, HOBt, HBTU, DIPEA, THF, reflujo, durante la noche, (27%); (vi) K₂CO₃ (cat), MeOH, RT, durante la noche, rendimiento cuantitativo; (vii) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, RT, durante la noche, (97%).

Figura 4D: Síntesis de Man_{insatC24}. Condiciones: 60%; (i) Ac₂O, NEt₃, AcOEt, DMAP (cat), TA, 2 h, 93%; (ii) BnNH₂, THF, TA, 14 h, 66%; (iii) Cl₃CCN, DBU, DCM, TA, 14 h, 69%; (iv) TMSOTf, DCM, -50°C a TA, 18 h, 47%; (v) PPh₃, THF, TA, 16 h, 81%; (vi) HOBt, DCC, THF, reflujo, 16 h, 14%; (vii) PPh₃, THF, TA, 16 h, 49%; (viii) HOBt, DCC, THF, reflujo, 18 h, 60%; (ix) NaOCH₃, MeOH, TA, 14 h, 91%.

Figura 4E: Síntesis de TriMan_{insatC24}. Condiciones: (i) HOBt, DCC, THF/MeCN, reflujo, 16 h, 57%; (ii) NaOH 4N, THF/EtOH, TA, 14 h, 94%; (iii) HOBt, HBTU, THF, DIPEA, reflujo, 16 h, 65%; (iv) NaOCH₃, MeOH, TA, 18 h, rendimiento cuantitativo.

Figura 4F: Síntesis de TriDiMan_{insatC24}. Condiciones: (i) BoC₂O, THF, TA, 14 h, 83%; (ii) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, TA, 18 h; (iii) Ac₂O, NEt₃, DMAP, TA, 14 h; (iv) TFA, DCM, 0°C después TA, 14 h; (v) HOBt, HBTU, THF, reflujo, 16 h, 15%; (vi) K₂CO₃ (cat), MeOH, TA, 16 h, rendimiento cuantitativo.

Figura 5: Efecto de los glicolípidos de trimanósidos sobre la infección cis por VIH-1 R5 en células dendríticas (DC)

Los valores son las medias \pm ET de los datos obtenidos de dos experimentos independientes (dos donantes de

monocitos humanos diferentes) realizados por duplicado. De la parte inferior a la parte superior: TriMan_{C24insat} 100 μM , TriMan_{C24} 100 μM , TriMan_{C24insat} 10 μM , TriMan_{C24} 10 μM anti-DC-SIGN, Control. Coordenada Y: niveles de p24Gag (ng/ml) detectados en el sobrenadante. Coordenada X: número de días después de la infección.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona nuevos compuestos anfífilos que muestran una alta afinidad por DC-SIGN, que pueden ser utilizados como agentes antiinfecciosos para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluida la infección por VIH. Dichos compuestos comprenden (i) una cabeza polar que tiene de uno a tres radicales manosilo o dimanosilo, acoplados a (ii) una cadena lipídica única de al menos 17 carbonos (iii) a través de un conector apropiado.

10 Sorprendentemente, el autor de la presente solicitud demostró que no se requería un armazón que ofreciera una presentación de manosa multivalente para imitar la estructura con alto contenido de manosa que se produce en las glicoproteínas para obtener compuestos que tuvieran una elevada afinidad de unión por DC-SIGN.

15 A este respecto, el autor de la presente solicitud demostró que la afinidad del radical de manosa por el dominio extracelular de DC-SIGN puede aumentar drásticamente acoplado dicho radical de manosa a una cadena lipídica de al menos 17 átomos de carbono. Como se ilustra en la parte experimental a continuación, Man_{C1} y Man_{C11}, que consisten en un único radical de alfa-D-manosa ligado a una cadena C₁ y una cadena C₁₁ respectivamente, no lograron unirse al dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD) de DC-SIGN (véase la Tabla 1 de la parte experimental a continuación). Por el contrario, se demostró que Man_{C17} y Man_{C24} que consisten en un único radical de alfa-D-manosa unido a una cadena C₁₇ y una cadena C₂₄ respectivamente, tenían una constante de disociación (Kd) para CRD de DC-SIGN de aproximadamente 10² μM y 10⁻¹ μM , respectivamente.

20 También se observaron Kd sub-micromolares para DC-SIGN, para los compuestos TriMan_{C24} y TriDiman_{C24}, que corresponden a compuestos que tienen (i) una cabeza polar ramificada que comprende tres radicales de manosa o tres radicales de dimanosa, respectivamente, y (ii) una cadena lipídica C₂₄. También se demostró que el compuesto TriMan_{C24} competía por la unión de la glicoproteína gp120 soluble a DC-SIGN expresada sobre células dendríticas.

25 Tales resultados subrayan una correlación entre (i) la longitud de la cadena lipídica de los compuestos y (ii) su capacidad para unirse al CRD de DC-SIGN.

Notablemente, la alta afinidad de los compuestos de la invención por DC-SIGN *in vitro* se correlaciona con su actividad antiviral *in vitro*.

30 A este respecto, el autor de la presente solicitud demostró que Man_{C17} y Man_{C24} inhibían de forma dependiente de la dosis la infección *trans* de células MAGI-CCR5 por células dendríticas humanas expuestas a viriones de VIH-1 (en presencia de dichos compuestos). Se obtuvieron resultados similares para TriMan_{C24}, TriMan_{insatC24} y TriDiman_{C24}. Para estos cinco compuestos, la CI₅₀ varió de 10² μM a 10⁻² μM . Por el contrario, Man_{C1} y Man_{C11} ejercieron una inhibición muy baja sobre la infección *trans* por el VIH *in vitro* (véase la Figura 2).

35 El autor de la presente solicitud también demostró que TriMan_{insatC24} y TriMan_{C24} inhibían la infección *cis* productiva de las DC por el virus del Dengue, y por viriones del VIH-1.

El autor de la presente solicitud también demostró que los compuestos de la invención son solubles en agua y muestran baja (e incluso nula) toxicidad celular.

40 Sin desear estar limitado por ninguna teoría, el autor de la presente solicitud cree que las actividades biológicas de los compuestos de la invención - a saber, su capacidad para unirse al CRD de DC-SIGN y para inhibir la infección *trans* por VIH-1 - son el resultado principalmente de una cooperación entre (i) su cadena de lípidos y (ii) sus radicales de manosa.

45 De forma apreciable, todos los compuestos de la invención muestran actividades biológicas a concentraciones por debajo de su concentración crítica de micelas (CMC), que está en el intervalo de 10² μM . El autor de la presente solicitud cree firmemente que los compuestos de la invención interactúan directamente con DC-SIGN como moléculas individuales, sin autoensamblarse necesariamente en micelas para proporcionar una presentación de manosa multivalente.

En otras palabras, el autor de la presente solicitud cree firmemente que los compuestos de la invención no necesitan autoensamblarse en micelas para ejercer sus actividades biológicas.

50 I. Compuestos de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que consiste en

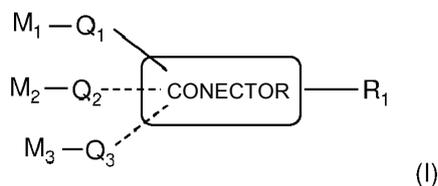
(i) una cabeza polar que tiene de uno a tres radicales manosa, dimanosa o trimanosa, que está acoplada a

través de un conector apropiado a

(ii) una única cadena lipídica de al menos 17 átomos de carbono de longitud

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



en donde

- R_1 es un alquilo C_{17} - C_{30} lineal, saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C_1 - C_3 ,

10 - M_2 - Q_2 y M_3 - Q_3 están presentes opcionalmente,

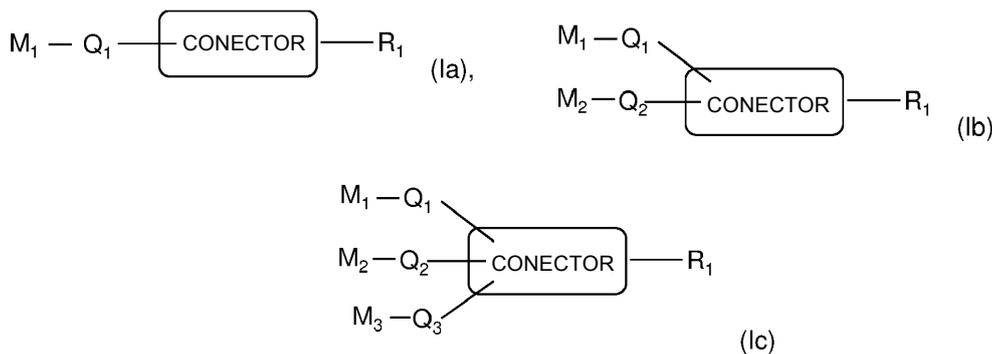
- M_1 se selecciona del grupo que consiste en manosilo, dimanosilo y trimanosilo,

- M_2 y M_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en manosilo, dimanosilo, trimanosilo y radicales de agentes terapéuticos, preferiblemente radicales de agentes anti-infecciosos, que tiene un peso molecular de a lo sumo 800 g/mol^{-1} .

15 - Q_1 , Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente del grupo de espaciadores basados en oligoéteres que comprenden al menos un radical $-(OR_n)_n^-$ en donde R_n es un alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado y n es un número entero de 2 a 10.

20 - CONECTOR se selecciona entre conectores bifuncionales, trifuncionales y tetrafuncionales que tienen una cadena principal de 1 a 20 átomos de carbono y al menos dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O.

" M_2 - Q_2 y M_3 - Q_3 están opcionalmente presentes" indica que M_2 - Q_2 y M_3 - Q_3 son radicales opcionales, lo que significa que los compuestos de fórmula (I) tienen una de las siguientes fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic):



25 CONECTOR indica cualquier conector apropiado que permita conectar R_1 con M_1Q_1 y, opcionalmente con M_2Q_2 y/o M_3Q_3 .

CONECTOR indica un conector bifuncional en la fórmula (Ia), un conector trifuncional en la fórmula (Ib) y un conector tetrafuncional en la fórmula (Ic).

Preferiblemente, el CONECTOR no es un organofosfato ni $-(CH_2-CH_2-O)_m-$ en donde m es un número entero de 1 a 10.

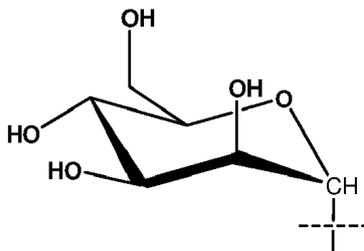
30 Como agente bifuncional, el CONECTOR se puede seleccionar del grupo que consiste en residuos de aminoácido, péptidos; $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NH-(C=NH)-NH-$, $-NH-(C=O)-NH-$, $-(C=O)-O-(C=O)-$ y $X_1-(CH_2)_n-Y_1$ en donde (i) n es un número entero de 1 a 10 y (ii) X_1 e Y_1 se seleccionan independientemente entre $-NH-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NH-(C=NH)-NH-$, $-NH-(C=O)-NH-$ y $-(C=O)-O-(C=O)-$.

- Según se utiliza en la presente memoria, por "residuo de aminoácido" se entiende cualquiera de los 20 aminoácidos naturales así como los análogos no naturales. Los residuos de aminoácido abarcan residuos de glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparragina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina e histidina. En algunas realizaciones, el residuo de aminoácido se selecciona entre alanina, valina y glicina.
- Según se utiliza en la presente memoria, un péptido comprende de 2 a 10 residuos de aminoácido, más preferiblemente de 2 a 5 residuos de aminoácido.
- Como conector trifuncional, el CONECTOR se puede seleccionar entre compuestos que tienen una cadena principal ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y al menos tres grupos funcionales seleccionados entre -NH-, -S-, -C(=O)-, -O-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -OC(=O)-, -C(=O)-O-, -NH-(C=NH)-NH-, -NH-(C=O)-NH- y -(C=O)-O-(C=O).
- Por ejemplo, el CONECTOR se puede seleccionar del grupo que consiste en residuos de aminoácido tales como arginina, lisina, aspartato, glutamato, glutamina, asparragina, serina y treonina, así como péptidos que tienen de 2 a 10 residuos de aminoácido, preferiblemente de 2 a 5 residuos de aminoácido.
- Como conector tetrafuncional, el CONECTOR se puede seleccionar entre los compuestos que tienen una cadena principal ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y al menos cuatro grupos funcionales seleccionados entre NH-, -S-, -C(=O)-, -O-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -NH-, -C(=NH)-NH-, -NH-C(=O)-NH- y -C(=O)-O-C(=O), preferiblemente de -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)-, -C(O)O- y -O-.
- Por ejemplo, el CONECTOR se puede seleccionar entre péptidos que tienen de 2 a 10 aminoácidos, preferiblemente de 2 a 5 residuos de aminoácido. Por ejemplo, el CONECTOR se puede seleccionar entre radicales dipeptídicos que comprenden aminoácidos seleccionados entre lisina, arginina, aspartato, glutamato, glutamina, asparragina, serina y treonina. El CONECTOR también se puede seleccionar entre trometamina, glicerol, radicales pentaeritrol y derivados de los mismos.
- Según se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" o "solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de compuestos de acuerdo con la presente invención con una o más moléculas de disolvente. El término solvato incluye hidratos tales como hemihidrato, monohidrato, dihidrato y similares.
- Según se utiliza en la presente memoria, el término "derivado" o "derivado farmacéutico" del compuesto de fórmula (I) se refiere a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula I mediante modificaciones químicas menores tales como esterificación y alquilación, p.ej., metilación de uno o varios grupos hidroxilo de manosilo, y que muestra actividades biológicas similares *in vivo* a las de dicho compuesto. Según se utiliza en la presente memoria, el término "derivado" abarca ésteres, derivados alcoxi y profármacos de compuestos de fórmula I.
- En una realización preferida, el compuesto de la invención se selecciona entre compuestos de fórmula (I) y sus solvatos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.
- Según se utiliza en la presente memoria, por "alquilo C₁₇-C₃₀" se quiere significar una cadena hidrocarbonada lineal que tiene de 17 a 30 carbonos. Un "alquilo C₁₇-C₃₀" abarca alquilo C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉ y C₃₀.
- Por "alquilo C₁₇-C₃₀ saturado" se quiere significar una cadena hidrocarbonada lineal que tiene de 17 a 30 carbonos, dicha cadena hidrocarbonada no comprende ninguna insaturación es decir, ningún doble ni triple enlace.
- Por "alquilo C₁₇-C₃₀ insaturado" se quiere significar una cadena hidrocarbonada lineal que tiene de 17 a 30 carbonos, que comprende al menos una insaturación, es decir al menos un doble enlace y/o al menos un triple enlace. "Al menos una insaturación" abarca 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 insaturaciones, preferiblemente, 1, 2, 3 y 4 insaturaciones.
- En el caso de un "alquilo C₁₇-C₃₀ insaturado" que comprende varias insaturaciones, cada insaturación puede ser un triple enlace o un doble enlace, es decir que un "alquilo C₁₇-C₃₀ insaturado" abarca (i) grupos alquilo C₁₇-C₃₀ que tienen al menos un doble enlace y no tienen triple enlace, (ii) grupos alquilo C₁₇-C₃₀ que tienen al menos un triple enlace y no tienen doble enlace y (iii) grupos alquilo C₁₇-C₃₀ que tienen al menos un doble enlace y al menos un enlace triple. Los dobles enlaces presentes en "alquilo C₁₇-C₃₀" pueden tener indiferentemente conformación *trans* (Z) o conformación *cis* (E).
- Como se ha mencionado anteriormente, el "alquilo C₁₇-C₃₀ saturado o insaturado" puede estar sustituido con uno o más "radicales alquilo C₁-C₃". Por "radical alquilo C₁-C₃" se quiere significar metilo, etilo, propilo o isopropilo. "Uno o más radicales alquilo C₁-C₃" abarca 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 radicales alquilo C₁-C₃. Preferiblemente, R₁ comprende como máximo tres sustituyentes alquilo C₁-C₃, preferiblemente seleccionados entre etilo y metilo.
- Según se utiliza en la presente memoria, por "manosilo", "manopiranosilo", o "Man" se quiere significar el radical

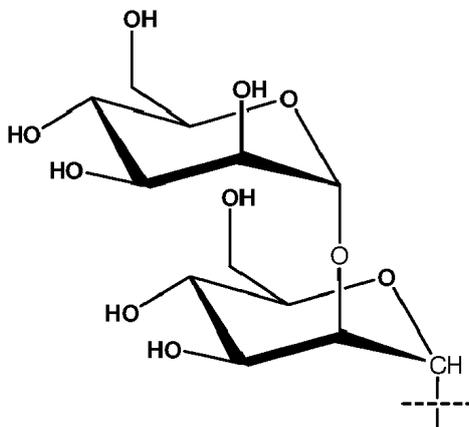
alfa-D-manosilo. Por consiguiente, el residuo dimanosilo se refiere a dímeros de alfa-D-manosilo. Dimanosilo abarca $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 4)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$. De la misma manera, trimanosilo se refiere a trímeros de alfa-D-manosilo y abarca, sin estar limitado a, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$ y $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$.

- 5 Preferiblemente, dimanosilo es el radical $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$ y trimanosilo es $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$.

De manera más precisa, según se utiliza en la presente memoria, "manosilo" se refiere al siguiente radical:



Por ejemplo, el radical $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$ se refiere a la siguiente fórmula:



- 10 Según se utiliza en la presente memoria, por "radical de agente terapéutico" se quiere significar un radical derivado de una molécula de agente terapéutico mediante modificaciones químicas menores que permiten la introducción de un grupo apropiado para unir covalentemente dicho agente anti-infeccioso y el espaciador adyacente Q_2 o Q_3 del compuesto de fórmula (I).

- 15 Según se utiliza en la presente memoria, por "agente terapéutico" se quiere significar cualquier molécula que se puede utilizar para tratar o prevenir una enfermedad, para curar o disminuir los síntomas asociados con una enfermedad, así como para mejorar el estado general de un paciente. En realidad, "agente terapéutico" se refiere a cualquier clase de moléculas terapéuticas y, por lo tanto, abarca, sin limitación, vitaminas, agentes antiinfecciosos, agentes antitumorales, agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes antidiabéticos y similares.

- 20 Una molécula que tiene un peso molecular de a lo sumo 800 g.mol^{-1} abarca una molécula que tiene un peso molecular de a lo sumo 200 g.mol^{-1} , de a lo sumo 300 g.mol^{-1} , de a lo sumo 400 g.mol^{-1} , de a lo sumo 500 g.mol^{-1} , de a lo sumo 600 g.mol^{-1} , de a lo sumo 700 g.mol^{-1} .

Según se utiliza en la presente memoria, por "agente antiinfeccioso" se quiere significar cualquier compuesto que se puede utilizar para tratar o prevenir una infección causada por un patógeno tal como un virus, un hongo, una bacteria y un parásito. Los agentes antiinfecciosos incluyen, sin limitación, antibióticos y agentes antivirales.

- 25 Los antibióticos abarcan, sin limitación, isoniazida, metronidazol, claritromicina, fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, rifampicina y antibióticos β -lactámicos tales como amoxicilina y carbapenémicos, incluyendo imipenemo.

- 30 Los agentes antivirales abarcan, sin limitación, agentes antihepatitis C tales como boceprevir y ribavirina, y fármacos contra el VIH. Los fármacos contra el VIH incluyen (i) inhibidores de la transcriptasa inversa tales como tenofovir, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, amtricitabina, nevirapina, efavirenz, delavirdina, (ii) inhibidores de la proteasa tales como saquinavir, indinavir, ritonavir, nefinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir y brecanavir, (iii) inhibidores de la integrasa tales como raltegravir, elvitegravir, (iv) antagonistas de las quimiocinas CCR5 tales como maraviroc, vicriviroc, aplaviroc, (vi) inhibidores de la

maduración tales como bevirimat. Para reseñas sobre los fármacos anti-VIH véanse, por ejemplo, Flexner, Nat. Rev. Drug Discov, 2007, 6, 959-966; y de Clercq, E; Nat. Rev. Drug Discov. 2007, 6, 1001-1018.

5 Como se mencionó anteriormente, Q_1 , Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente entre espaciadores basados en oligoéteres. Dichos espaciadores comprenden al menos un radical oligoéter de fórmula $-(OR_8)_n-$ en donde R_8 es un alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado y n es un número entero de 2 a 10. "Al menos un oligoéter" significa que dicho espaciador puede comprender uno o varios radicales $(OR_8)_n$. En una realización preferida, Q_1 , Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente entre espaciadores basados en oligoéteres que comprenden de 1 a 5 radicales $(OR_8)_n$, preferiblemente de 1 a 5 radicales $-(O-CH_2-CH_2)_n-$.

10 Sin estar limitado por ninguna teoría, el autor de la presente solicitud cree que la presencia de espaciadores basados en oligoéteres permite aumentar el carácter hidrófilo del compuesto de fórmula (I), a la vez que disminuye el efecto estérico sobre los radicales M_1 , M_2 y/o M_3 .

Cuando M_2Q_2 y M_3Q_3 están ausentes, Q_1 contiene de 1 a 5 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, preferiblemente de 2 a 3 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ en donde n varía de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5.

15 Cuando M_2Q_2 y/o M_3Q_3 están presentes, Q_1 , Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente entre espaciadores basados en oligoéteres que contienen de 1 a 5 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, preferiblemente de 1 a 2 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ en donde n varía de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5.

20 En una primera realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C_{17-30} no sustituidos, saturados y lineales y grupos alquilo C_{17-30} no sustituidos, insaturados y lineales. En otras palabras, R_1 se selecciona entre grupos alquilo C_{17-30} que no comprenden ningún sustituyente, en particular, ningún sustituyente alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se selecciona entre los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 es un grupo alquilo C_{17-30} no sustituido y lineal que tiene 0, 1 o 2 insaturaciones.

En una realización más específica, el compuesto de la invención se selecciona entre los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

25 (i) $-(CH_2)_pCH_3$ en donde p es un número entero de 16 a 29;

(ii) $-(CH_2)_pM-(CH_2)_q-CH_3$ en donde M es $CH=CH$ o $C\equiv C$ y p y q son números enteros de 0 a 27 con la condición de que $14 \leq p + q \leq 27$

(iii) $-(CH_2)_pK-(CH_2)_qM-(CH_2)_r-CH_3$ en donde K y M se seleccionan independientemente entre $CH=CH$ y $C\equiv C$, y p , q y r son números enteros de 0 a 25 con la condición de que $12 \leq p + q + r \leq 25$;

30 (iv) $-(CH_2)_pK-(CH_2)_qM-(CH_2)_rP-(CH_2)_s-CH_3$, en donde K , M y P se seleccionan independientemente entre $CH=CH$ y $C\equiv C$, y p , q , r y s son números enteros de 0 a 23, con la condición de que $10 \leq p + q + r + s \leq 23$; y

(v) $-(CH_2)_pC=C=C-(CH_2)_q-CH_3$ en donde p y q son números enteros de 0 a 26 con la condición de que $13 \leq p + q \leq 26$.

35 Como se ilustra en los Ejemplos, los compuestos de fórmula (I) que tenían un radical R_1 que no comprendía insaturación eran particularmente eficaces para la inhibición de la infección *trans* por VIH-1 *in vitro*. El autor de la presente solicitud también mostró que los compuestos de fórmula (I) que tenían un radical R_1 que comprendía dos triples enlaces adyacentes ($-C\equiv C-C\equiv C-$) fueron capaces de inhibir la infección *trans* por VIH *in vitro* con una CI_{50} (concentración inhibidora semi-máxima) muy baja. Se esperan los mismos resultados para los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 comprende dos dobles enlaces adyacentes ($-C=C=C-$).

40 Por consiguiente, en algunas realizaciones específicas, el compuesto de la invención se selecciona entre compuestos de fórmula (I) en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

a. $-(CH_2)_pCH_3$ en donde p es un número entero de 16 a 29;

b. $-(CH_2)_pC\equiv C-C\equiv C-(CH_2)_r-CH_3$ en donde p y r son números enteros de 0 a 25 con la condición de que $12 \leq p + r \leq 25$; y

45 c. $-(CH_2)_pC=C=C-(CH_2)_q-CH_3$ en donde p y q son números enteros de 0 a 26 con la condición de que $13 \leq p + q \leq 26$

En algunas otras realizaciones, R_1 es $(CH_2)_pC\equiv C-C\equiv C-(CH_2)_r-CH_3$ en donde p y r son números enteros de 0 a 25 con la condición de que $12 \leq p + r \leq 25$. Semejante R_1 se correlaciona con el radical como se describe anteriormente en el apartado (iii) en donde q es igual a 0.

50 En algunas otras realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C_{20-30} lineales, saturados o insaturados. En semejante realización, R_1 se puede seleccionar del grupo que consiste en:

- (i) $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ en donde p es un número entero de 19 a 29;
- (ii) $-(\text{CH}_2)_p\text{-M-(CH}_2)_q\text{-CH}_3$ en donde M es CH=CH o $\text{C}\equiv\text{C}$ y p y q son números enteros de 0 a 27 con la condición de que $17 \leq p + q \leq 27$
- 5 (iii) $-(\text{CH}_2)_p\text{-K-(CH}_2)_q\text{-M-(CH}_2)_r\text{-CH}_3$ en donde K y M se seleccionan independientemente entre CH=CH y $\text{C}\equiv\text{C}$, y p, q y r son números enteros de 0 a 25 con la condición de que $15 \leq p + q + r \leq 25$;
- (iv) $-(\text{CH}_2)_p\text{-K-(CH}_2)_q\text{-M-(CH}_2)_r\text{-P-(CH}_2)_s\text{-CH}_3$, en donde K, M y P se seleccionan independientemente entre CH=CH y $\text{C}\equiv\text{C}$, y p, q, r y s son números enteros de 0 a 23 con la condición de que $13 \leq p + q + r + s \leq 23$; y
- (v) $-(\text{CH}_2)_p\text{-C=C-(CH}_2)_q\text{-CH}_3$ en donde p y q son números enteros de 0 a 26 con la condición de que $16 \leq p + q \leq 26$
- 10 En algunas otras realizaciones más, R_1 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo $\text{C}_{17}\text{-C}_{26}$ lineales saturados o insaturados. En semejante realización, R_1 se puede seleccionar del grupo que consiste en:
- (i) $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ en donde p es un número entero de 16 a 25;
- (ii) $-(\text{CH}_2)_p\text{-M-(CH}_2)_q\text{-CH}_3$ en donde M es CH=CH o $\text{C}\equiv\text{C}$ y p y q son números enteros de 0 a 23 con la condición de que $14 \leq p + q \leq 23$
- 15 (iii) $-(\text{CH}_2)_p\text{-K-(CH}_2)_q\text{-M-(CH}_2)_r\text{-CH}_3$ en donde K y M se seleccionan independientemente entre CH=CH y $\text{C}\equiv\text{C}$, y p, q y r son números enteros de 0 a 21 con la condición de que $12 \leq p + q + r \leq 21$;
- (iv) $-(\text{CH}_2)_p\text{-K-(CH}_2)_q\text{-M-(CH}_2)_r\text{-P-(CH}_2)_s\text{-CH}_3$, en donde K, M y P se seleccionan independientemente entre CH=CH y $\text{C}\equiv\text{C}$, y p, q, r y s son números enteros de 0 a 19 con la condición de que $10 \leq p + q + r + s \leq 19$; y
- 20 (v) $-(\text{CH}_2)_p\text{-C=C-(CH}_2)_q\text{-CH}_3$ en donde p y q son números enteros de 0 a 22 con la condición de que $13 \leq p + q \leq 22$.

Como se explicó anteriormente, debido a la cola lipófila R_1 , no se requiere la presencia de una estructura con alto contenido de manosa para la obtención de compuestos con una alta afinidad por DC-SIGN y capaces de inhibir o prevenir la infección *trans* por VIH o la infección *cis* por virus del Dengue.

25 Por consiguiente, en una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde:

- M_1 se selecciona del grupo que consiste en $\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 4)\text{Man } \alpha$ y $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$ y,
- Cuando M_2 y/o M_3 están presentes, los radicales mencionados se seleccionan del grupo que consiste en $\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 4)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$ y radicales de agentes anti-infecciosos, preferiblemente radicales de agentes antivirales, que tienen a lo sumo un peso molecular de a lo sumo $800 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- 30

En otra realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde M_1 y los M_2 y M_3 opcionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 4)\text{Man } \alpha$ y $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$.

35 En una realización adicional, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde M_1 y los M_2 y M_3 opcionales se seleccionan independientemente entre $\text{Man } \alpha$ y $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$.

En algunas realizaciones específicas, el compuesto de fórmula (I) tiene las siguientes características:

- (i) M_1 se selecciona del grupo que consiste en $\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 4)\text{Man } \alpha$ y $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$;
- 40 (ii) Cuando M_2 y/o M_3 están presentes, dichos M_2 y/o M_3 se seleccionan del grupo que consiste en $\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$, $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 4)\text{Man } \alpha$, y $\text{Man } \alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$; y
- (iii) R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

- $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ en la que p es un número entero de 16 a 29;
- $-(\text{CH}_2)_p\text{-M-(CH}_2)_q\text{-CH}_3$ en la que M es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y p y q son entero de 0 a 27 con la condición de que $14 \leq p + q \leq 27$
- 45 $-(\text{CH}_2)_p\text{-K-(CH}_2)_q\text{-M-(CH}_2)_r\text{-CH}_3$ en donde K y M se seleccionan independientemente entre $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$, y p, q y r son enteros de 0 a 25 con la condición de que $12 \leq p + q + r \leq 25$;

$-(\text{CH}_2)_p\text{-K-(CH}_2)_q\text{-M-(CH}_2)_r\text{-P-(CH}_2)_s\text{-CH}_3$, en donde K, M y P se seleccionan independientemente entre $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$, y p, q, r y s son números enteros de 0 a 23 con la condición de que $10 \leq p + q + r + s \leq 23$; y

5 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}=\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)_q\text{-CH}_3$ en donde p y q son números enteros de 0 a 26 con la condición de que $13 \leq p + q \leq 26$

En algunas otras realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde Q_1 y, cuando están presentes, Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en radicales de fórmula (II):

$-\text{W-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_a\text{-(X'-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_d)_b-$ (II) en donde:

- W se selecciona entre $-\text{NH-(CH}_2)_f$, $-\text{O-(CH}_2)_f$ y $-\text{S-(CH}_2)_f$ en donde f es un número entero de 1 a 5.

10 - a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5,

- b es 0 o 1,

- d es un número entero de 1 a 10 y

- X' es $-\text{NH-C(O)-(CH}_2)_e-$ o $-\text{OC(O)-(CH}_2)_e-$ en donde e es un número entero de 1 a 4.

15 En algunas otras realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde Q_1 y, cuando están presentes, Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en radicales de fórmula (II):

$-\text{W-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_a\text{-(X'-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_d)_b-$ (II) en donde:

- W se selecciona entre $-\text{NH-(CH}_2)_f$, $-\text{O-(CH}_2)_f$ y $-\text{S-(CH}_2)_f$ en donde f es un número entero de 1 a 5.

- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5,

- b es 0 o 1,

20 - d es un número entero de 1 a 10 y

- X' es $-\text{NH-C(O)-(CH}_2)_e-$ o $-\text{OC(O)-(CH}_2)_e-$ en donde e es un número entero de 1 a 4,

con la condición de que b no es 0 cuando M_2Q_2 y M_3Q_3 están ausentes.

Un número entero de 2 a 10 abarca un número entero igual a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. "b es 0" significa que $-(\text{X'-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_d)-$ está ausente.

25 En algunas realizaciones específicas, el compuesto de fórmula (I) tiene las siguientes características:

(i) M_1 se selecciona del grupo que consiste en Man α , Man $\alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, Man $\alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$, Man $\alpha(1 \rightarrow 4)\text{Man } \alpha$ y Man $\alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$;

(ii) Cuando M_2 y/o M_3 están presentes, los M_2 y/o M_3 mencionados se seleccionan del grupo que consiste en Man α , Man $\alpha(1 \rightarrow 2)\text{Man } \alpha$, Man $\alpha(1 \rightarrow 3)\text{Man } \alpha$, Man $\alpha(1 \rightarrow 4)\text{Man } \alpha$, y Man $\alpha(1 \rightarrow 6)\text{Man } \alpha$;

30 (iii) Q_1 y, cuando están presentes, Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en radicales de fórmula (II): $-\text{W-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_a\text{-(X'-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_d)_b-$ en donde W, a, X', d y b se describen como antes; y

(iv) R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

$-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ en donde p es un número entero de 16 a 29;

35 $-(\text{CH}_2)_p\text{-M-(CH}_2)_q\text{-CH}_3$ en donde M es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y p y q son números enteros de 0 a 27 con la condición de que $14 \leq p + q \leq 27$

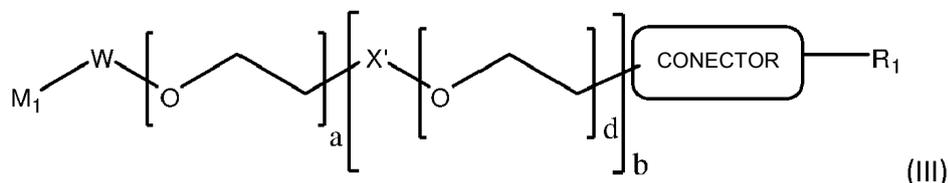
$-(\text{CH}_2)_p\text{-K-(CH}_2)_q\text{-M-(CH}_2)_r\text{-CH}_3$ en donde K y M se seleccionan independientemente entre $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$, y p, q y r son números enteros de 0 a 25 con la condición de que $12 \leq p + q + r \leq 25$;

40 $-(\text{CH}_2)_p\text{-K-(CH}_2)_q\text{-M-(CH}_2)_r\text{-P-(CH}_2)_s\text{-CH}_3$, en donde K, M y P se seleccionan independientemente entre $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$, y p, q, r y s son números enteros de 0 a 23 con la condición de que $10 \leq p + q + r + s \leq 23$; y

$-(\text{CH}_2)_p\text{-C}=\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)_q\text{-CH}_3$ en donde p y q son números enteros de 0 a 26 con la condición de que $13 \leq p + q \leq 26$

En un aspecto específico, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), es decir, un compuesto de fórmula (I) en donde M_2-Q_2 y M_3-Q_3 están ausentes.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III):



en donde M_1 , W, a, X', d, b, el CONECTOR y R_1 se han descrito más arriba completamente.

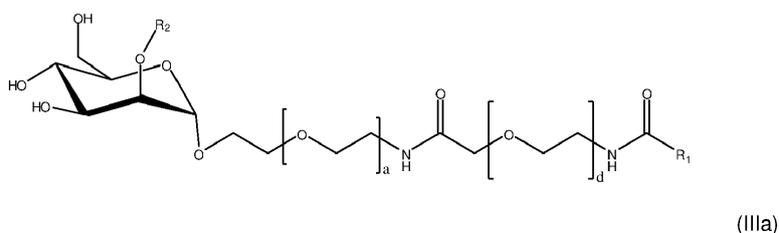
Preferiblemente, W es $-O-CH_2-CH_2-$. Preferiblemente b es 1.

Como se ha descrito anteriormente, en tal realización, el CONECTOR es un conector bifuncional que se puede seleccionar del grupo que consiste en:

- 10
- (i) Residuos de aminoácido tales como glicina, alanina, valina, isoleucina y leucina,
 - (ii) Péptidos que tienen de 2 a 10 residuos de aminoácido, preferiblemente de 2 a 5 residuos de aminoácido,
 - (iii) $X_1-(CH_2)_n-Y_1$ en donde (i) n es un número entero de 1 a 10 y (ii) X_1 e Y_1 se seleccionan independientemente entre $-NH-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NH-(C=NH)-NH-$, $-NH-(C=O)-NH-$ y $(C=O)-O-(C=O)-$;
- 15
- (iv) $-NH-$, $-S-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $NH-(C=NH)-NH-$, $-NH-(C=O)-NH-$ y $-(C=O)-O-(C=O)-$

En algunas realizaciones específicas de la invención, el CONECTOR es $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NHC(=O)-$ o $-C(=O)NH-$, preferiblemente $-NHC(=O)-$ o $-C(=O)NH-$ y, más preferiblemente, $-NHC(=O)-$.

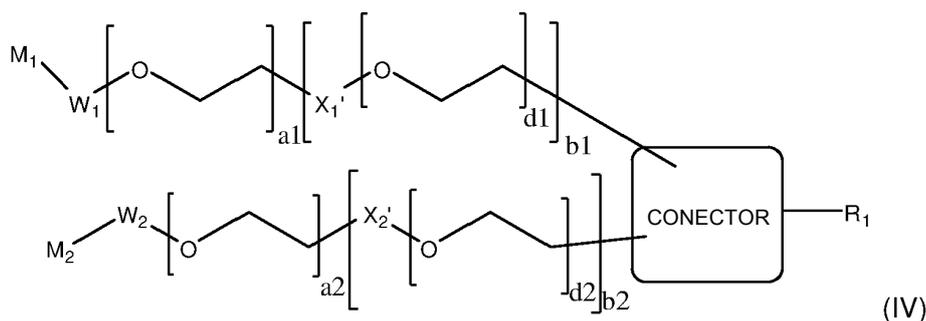
20 En algunas realizaciones más específicas, el compuesto de la invención se selecciona entre compuestos de fórmula (IIIa):



En donde:

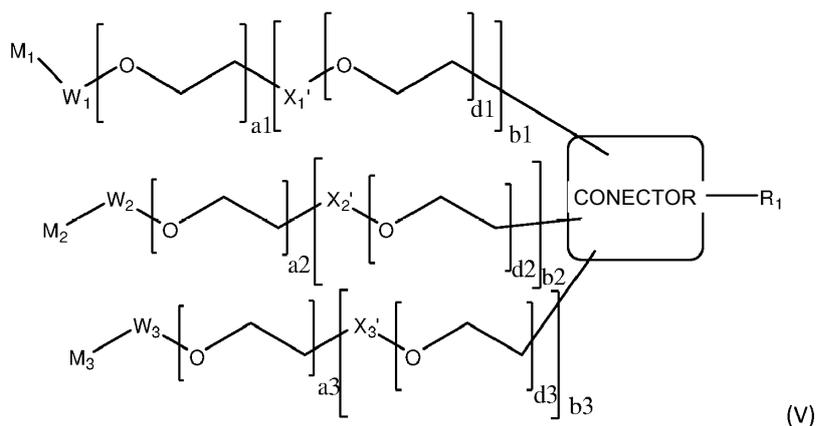
- R_2 es H o un residuo α -manosilo, preferiblemente conectado a través de un enlace (1->2)
 - R_1 está completamente definido más arriba,
- 25
- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y
 - d es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5

En algunas realizaciones específicas, el compuesto de la invención se selecciona entre compuestos de fórmula (IV):



En donde M_1 , M_2 , el CONECTOR y R_1 se describen como antes.

- a_1 , a_2 , d_1 y d_2 son números enteros seleccionados independientemente entre números enteros que oscilan de 2 a 10, preferiblemente, de 2 a 5
 - 5 - b_1 y b_2 se seleccionan independientemente entre 0 y 1.
 - X'_1 y X'_2 se seleccionan independientemente entre X' como se ha descrito anteriormente en la fórmula (II), es decir del grupo que consiste en $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_e-$ y $-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_e-$ en donde e es un número entero de 1 a 4, y
 - W_1 y W_2 se seleccionan independientemente entre W como se ha descrito anteriormente en la fórmula (II), es decir, de $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_f$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_f$ y $-\text{S}-(\text{CH}_2)_f$ en donde f es un número entero de 1 a 5.
 - 10 Como se ha descrito anteriormente, en semejante realización, el CONECTOR es un conector trifuncional que se puede seleccionar entre compuestos que tienen una cadena principal ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y al menos tres grupos funcionales seleccionados entre $-\text{NH}-$, S , $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NH}-(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ y $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-(\text{C}=\text{O})$.
 - 15 Por ejemplo, el CONECTOR se puede seleccionar del grupo que consiste en residuos de aminoácido tales como arginina, lisina, aspartato, glutamato, glutamina, asparragina, serina y treonina, así como péptidos que tienen de 2 a 10 residuos de aminoácido, preferiblemente de 2 a 5 residuos de aminoácido.
- En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde M_2-Q_2 está presente, M_3-Q_3 está ausente y M_2-Q_2 es idéntico a M_1-Q_1 . En una realización más específica, la presente invención
- 20 se refiere a un compuesto de fórmula (IV) en donde:
 - $a_1 = a_2$ y preferiblemente oscila de 2 a 5,
 - $d_1 = d_2$ y preferiblemente oscila de 2 a 5,
 - $b_1 = b_2$,
 - M_1 y M_2 son idénticos y se seleccionan preferiblemente entre manosilo y dimanosilo,
 - 25 - W_1 y W_2 son idénticos y son preferiblemente $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; y
 - X'_1 y X'_2 son idénticos y son preferiblemente $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)-$
- En algunas otras realizaciones específicas, el compuesto de la invención se selecciona entre compuestos de fórmula (V)

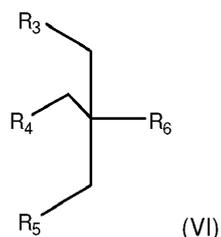


En donde M₁, M₂, el CONECTOR y R₁ se describen como antes.

- a₁, a₂, a₃, d₁, d₂ y d₃ son números enteros seleccionados independientemente entre números enteros que oscilan 2 a 10, preferiblemente, de 2 a 5
- 5 - b₁, b₂ y b₃ se seleccionan independientemente entre 0 y 1.
- X'₁, X'₂ y X'₃ se seleccionan independientemente entre X' como se ha descrito anteriormente en la fórmula (II), es decir del grupo que consiste en -NH-C(O)-(CH₂)_e- y -OC(O)-(CH₂)_e- en donde e es un número entero de 1 a 4, y
- 10 - W₁, W₂ y W₃ se seleccionan independientemente entre W como se ha descrito anteriormente en la fórmula (II), es decir, entre -NH-(CH₂)_f-, -O-(CH₂)_f- y -S-(CH₂)_f- en donde f es un número entero de 1 a 5.

Como se ha descrito anteriormente, en semejante realización, el CONECTOR es un conector tetrafuncional que se puede seleccionar entre compuestos que tienen una cadena principal ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y al menos cuatro grupos funcionales seleccionados entre -NH-, -S-, -C(=O)-, -O-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -OC(=O)-, -C(=O)-O-, -NH-, -(C=NH)-NH-, -NH-(C=O)-NH- y -(C=O)-O-(C=O)-.

- 15 Por ejemplo, el CONECTOR se puede seleccionar entre péptidos que tienen de 2 a 10 aminoácidos, preferiblemente de 2 a 5 residuos de aminoácido. Por ejemplo, el CONECTOR se puede seleccionar entre radicales dipeptídicos que comprenden aminoácidos que se seleccionan entre lisina, arginina, aspartato, glutamato, glutamina, asparragina, serina y treonina. El CONECTOR también se puede seleccionar entre radicales de trometamina, glicerol, pentaeritritol y derivados de los mismos.
- 20 Preferiblemente, el CONECTOR es un radical de fórmula (VI)



en donde:

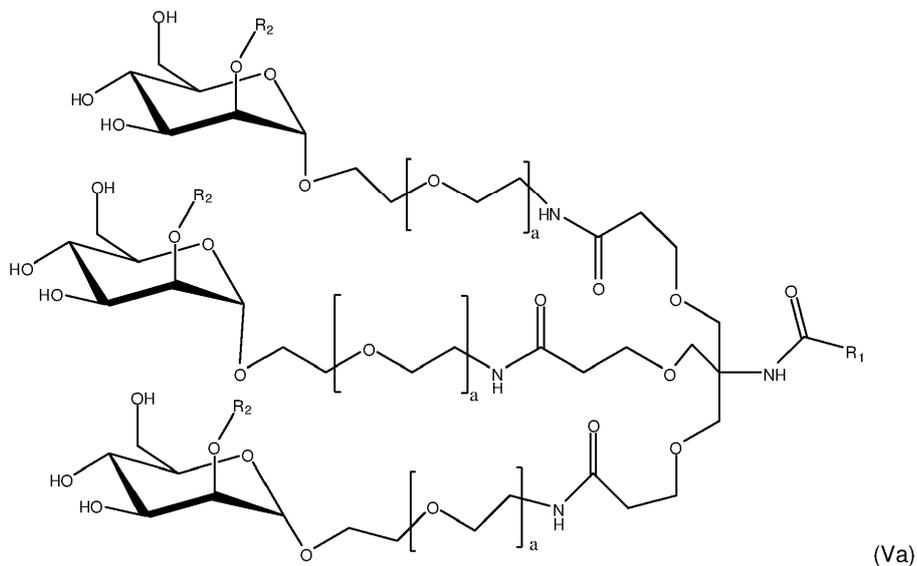
- R₆ es -NHC(O)- o -OC(O)-, -preferiblemente -NH(C=O)- y
- 25 - R₃, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre -NHC(=O)-(CH₂)_nO- y -OC(=O)-(CH₂)_nO-, siendo n un número entero de 1 a 10, preferiblemente -NH-C(=O)-(CH₂)₂O-.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde M₂-Q₂ y M₃-Q₃ están presentes y son idénticos a M₁-Q₁. En una realización más específica, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (V) en donde:

- a₁ = a₂ = a₃ y preferiblemente oscila de 2 a 5,
- 30 - d₁ = d₂ = d₃ y preferiblemente oscila de 2 a 5,
- b₁ = b₂ = b₃,

- M_1 , M_2 y M_3 son idénticos y se seleccionan preferiblemente entre manosilo y dimanosilo,
- W_1 , W_2 y W_3 son idénticos y son preferiblemente $-O-CH_2-CH_2-$; y
- X_1' , X_2' y X_3' son idénticos y son preferiblemente $-NH-C(O)-(CH_2)-$

5 En algunas realizaciones específicas adicionales, el compuesto de la invención se selecciona entre compuestos de fórmula (Va):

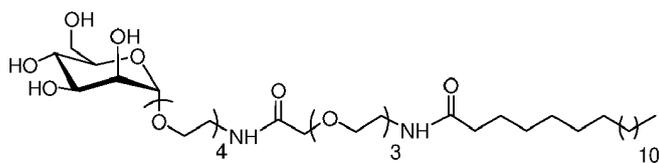


En donde:

- R_2 es H o un residuo α -manosilo, preferiblemente conectado a través de un enlace (1->2),
- R_1 se ha definido completamente más arriba, y
- 10 - a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5.

En una realización concreta, la invención se refiere a uno o más de los siguientes compuestos:

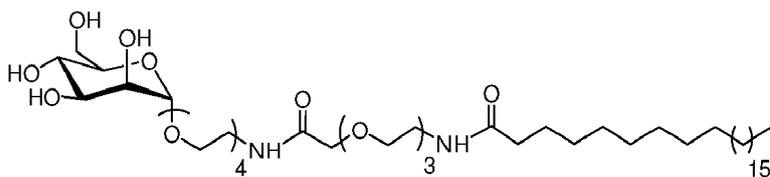
- un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R_2 es H, R_1 es $-(CH_2)_{16}CH_3$, a es 3 y b es 4;



(denominado en la presente memoria Man_{C17})

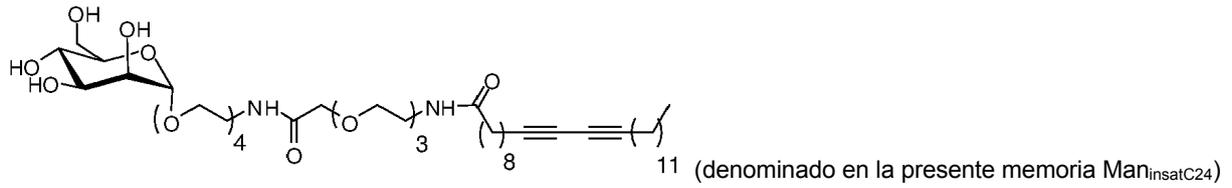
- un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R_2 es H, R_1 es $-(CH_2)_{23}CH_3$, a es 3 y b es 4;

(denominado en la presente memoria Man_{C24})

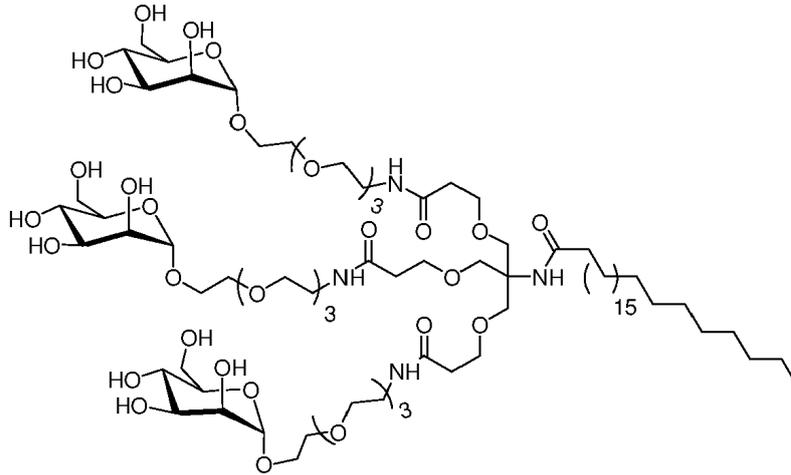


15

- un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R_1 es $-(CH_2)_8-C\equiv C-C\equiv C-(CH_2)_{11}-CH_3$, R_2 es H, a es 3, y b es 4;

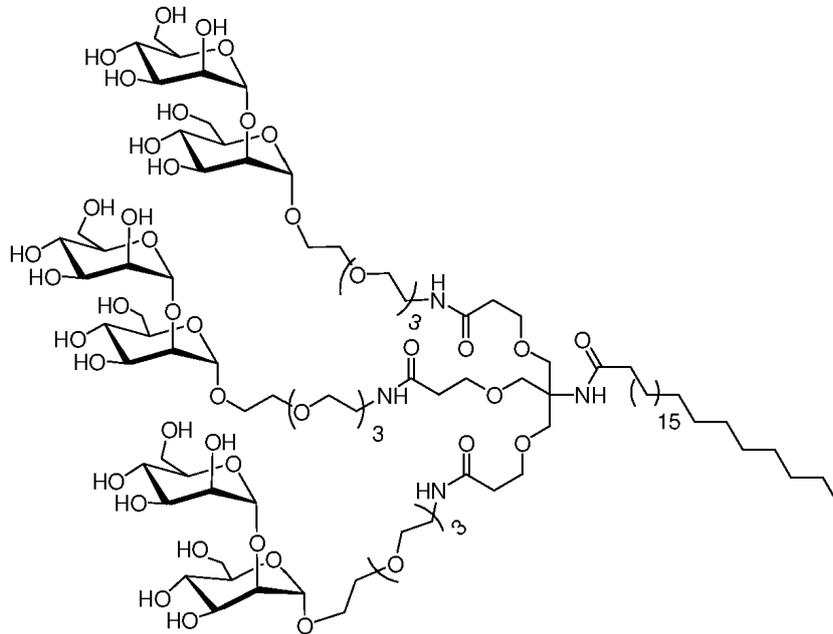


- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₂₃CH₃, R₂ es H, y a es 3;



(denominado en la presente memoria TriMan_{C24} o TriMan)

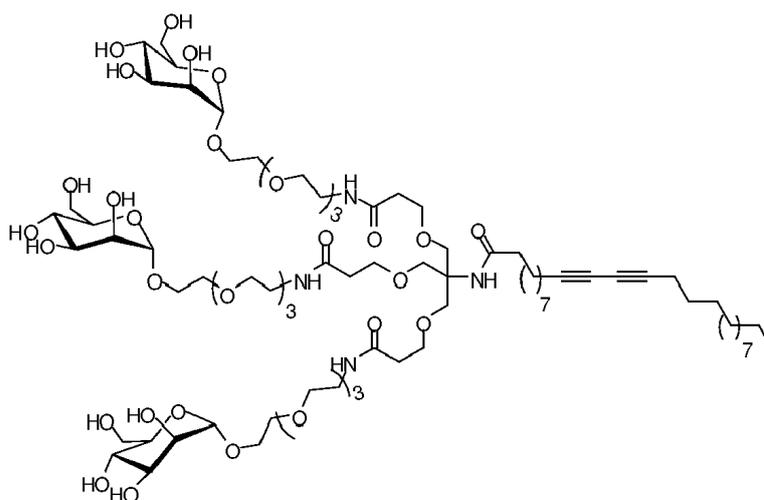
- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₂₃CH₃, R₂ es α-manosilo, y a es 3;



(denominado en la presente memoria DiTriMan_{C24} o DiTriMan)

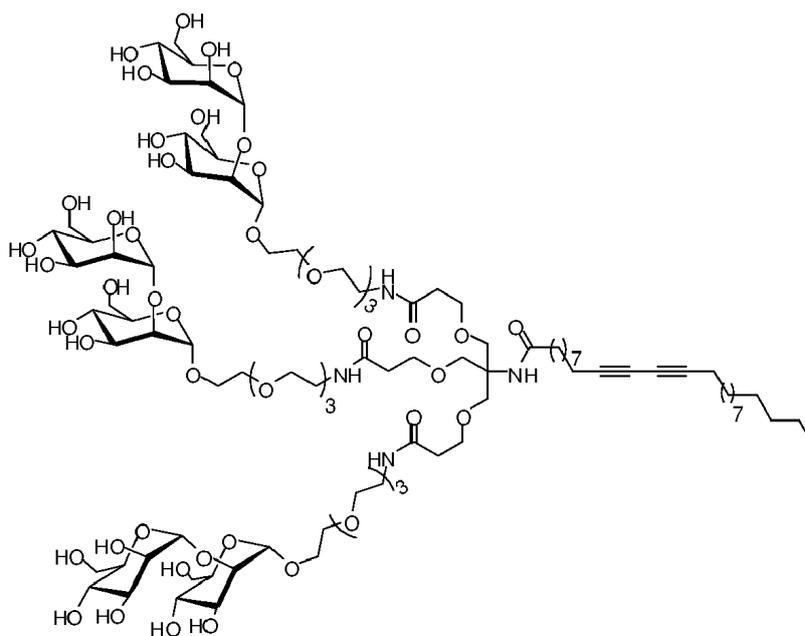
5

- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₈-C≡C-C≡C-(CH₂)₁₁-CH₃, R₂ es H, y a es 3;



(denominado en la presente memoria TriMan_ninsatC24), y

- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₈-C≡C-C≡C-(CH₂)₁₁-CH₃, R₂ es α-manosilo y a es 3.



(denominado en la presente memoria TriDiMan_ninsatC24)

II. Usos terapéuticos de los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos

- 5 La presente invención también se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (III), (IIIa), (IV), (V) o (Va) o cualquier compuesto particular descrito en la presente memoria para su uso como un fármaco, en particular, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa.

10 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento, más específicamente, para ser utilizado para el tratamiento y la prevención de una enfermedad infecciosa.

15 Un objeto adicional de la presente invención es un método para tratar a un paciente que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la presente memoria descriptiva a dicho paciente. Más precisamente, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente memoria a dicho paciente.

En una realización muy específica, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R_2 es H, R_1 es $-(CH_2)_{16}CH_3$, a es 3 y b es 4 (denominado en la presente memoria Man_{C17});
 - un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R_2 es H, R_1 es $-(CH_2)_{23}CH_3$, a es 3 y b es 4 (denominado en la presente memoria Man_{C24});
 - 5 - un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R_1 es $-(CH_2)_8-C\equiv C-C\equiv C-(CH_2)_{11}-CH_3$, R_2 es H, a es 3, y b es 4 (denominado en la presente memoria $Man_{insatC24}$);
 - un compuesto de fórmula (Va), en donde, R_1 es $-(CH_2)_{23}CH_3$, R_2 es H, y A es 3 (denominado en la presente memoria $TriMan_{C24}$);
 - 10 - un compuesto de fórmula (Va), en donde, R_1 es $-(CH_2)_{23}CH_3$, R_2 es α -manosilo, y a es 3 (denominado en la presente memoria $DiTriMan_{C24}$);
 - un compuesto de fórmula (Va), en donde, R_1 es $-(CH_2)_8-C\equiv C-C\equiv C-(CH_2)_{11}-CH_3$, R_2 es H, y a es 3; (denominado en la presente memoria $TriMan_{insatC24}$), y
 - un compuesto de fórmula (Va), en donde, R_1 es $-(CH_2)_8-C\equiv C-C\equiv C-(CH_2)_{11}-CH_3$, R_2 es alfa-manosilo y a es 3, (denominado en la presente memoria $TriDiMan_{insatC24}$).
 - 15 "Una enfermedad infecciosa" abarca cualquier enfermedad o cualquier trastorno causados en un sujeto por un patógeno. Un patógeno incluye bacterias, virus, hongos y parásitos. Una enfermedad infecciosa incluye, sin limitación, enfermedades bacterianas y enfermedades virales.
- Según se utiliza en la presente memoria, por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad del compuesto de la invención que previene, elimina, ralentiza la enfermedad infecciosa o reduce o retrasa uno o varios
- 20 síntomas o trastornos causados por o asociados con dicha enfermedad infecciosa en mamíferos, incluidos los seres humanos. La cantidad eficaz, y más generalmente el régimen de dosificación, del compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas del mismo pueden ser determinados y adaptados fácilmente por el experto en la técnica.
- Se puede determinar una dosis eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados
- 25 obtenidos en circunstancias análogas. La dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención variará dependiendo de factores tales como la afección patológica a tratar (incluyendo la prevención), el método de administración, cualquier co-terapia involucrada, la edad del paciente, el peso, el estado médico general, el historial médico, etc. Típicamente, la cantidad del compuesto que se va a administrar a un paciente puede variar de aproximadamente 0,01 mg/día/kg a 50 mg/día/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,1 mg/día/kg a 25 mg/día/kg
- 30 de peso corporal.
- Por ejemplo, para un paciente que tiene un peso corporal de 60 kg, la dosificación diaria para el compuesto de la invención varía de 0,6 mg a 3 g, preferiblemente de 6 mg a 1,5 g.
- En particular, el compuesto de la invención se puede utilizar para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa causada por un patógeno en donde la diseminación *in vivo* y/o la transmisión celular del patógeno implican la
- 35 interacción con DC-SIGN. El patógeno puede ser una bacteria, un virus, un hongo o un parásito.
- Dicha enfermedad infecciosa abarca, sin limitación, enfermedades infecciosas causadas por un patógeno seleccionado del grupo que consiste en *Tuberculosis*, *Mycobacterium*, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans*, especies de *Leishmania sp.*, virus de la hepatitis C (VHC), virus del Ébola, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) incluyendo VIH-1, virus del Dengue, virus de Marburgo, virus del Nilo Occidental, virus Aura, virus herpes simple, virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), sarampión, influenza aviar H5N1 y citomegalovirus.
- 40
- En algunas realizaciones, el patógeno se selecciona del grupo que consiste en virus de hepatitis C (VHC), virus Ébola, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que incluye VIH-1, virus del Dengue, virus de Marburgo, virus del Nilo Occidental, virus Aura, virus Herpes simple, virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), sarampión, influenza aviar H5N1 y citomegalovirus.
- 45 Más específicamente, el compuesto de la invención se puede utilizar para inhibir y/o reducir la infección cis o la infección trans en el tratamiento o la prevención de una enfermedad viral, incluida una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (VHC), virus del Ébola, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) incluyendo VIH-1, virus del Dengue, virus de Marburgo, virus del Nilo Occidental, virus Aura, virus Herpes simple, virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), sarampión, influenza aviar H5N1 y citomegalovirus.
- 50 Por "infección trans" se quiere significar la infección de una célula diana mediada por la transmisión de células (principalmente células dendríticas) que han capturado el patógeno.
- Por "transfección cis" se quiere significar la infección directa de una célula por un patógeno.

La evaluación de la inhibición de la infección cis y la infección trans se puede realizar mediante experimentos rutinarios bien conocidos por un experto en la técnica. El método que se vaya a utilizar depende del virus que se vaya a someter a ensayo.

5 Por ejemplo, en el caso del VIH-1, la inhibición de la *infección trans* se puede evaluar como se describe en la presente memoria en los Ejemplos, brevemente, mediante:

- Incubación de células dendríticas humanas (DC) con el compuesto que se vaya a someter a ensayo y a continuación infección de dichas células dendríticas con viriones de VIH-1
- después de un lavado extenso, co-cultivo de DC con células MAGI-CCR5 (o linfocitos T) y
- cuantificación de la infección trans viral de células MAGI-CCR5 (o linfocitos T).

10 A este respecto, se pueden citar dos estudios que han descrito protocolos para medir la infección trans por VIH-1 de una línea celular que expresa DC-SIGN a linfocitos T: Martínez-Avila et al., 2009, y Sattin et al., 2010.

En una realización concreta, el compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar como un fármaco para inhibir la *infección trans* por VIH de los linfocitos CD4+ mediada por DC.

15 En otra realización, el compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar como un fármaco para inhibir la infección cis de DC por el virus del Dengue.

Un objeto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la invención como principio activo y (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 La composición farmacéutica de la invención se puede formular de acuerdo con métodos convencionales tales como los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins, Vigésimoprimer Edición, 2005). Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar, dependiendo de la forma galénica y la vía de administración deseadas, se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press, 6ª edición revisada, 2009).

25 La composición farmacéutica de la invención se puede obtener mezclando un compuesto de la invención con un grado de pureza apropiado con al menos un excipiente (o portador) habitual tal como (a) cargas tales como, por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como, carboximetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa; (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio; (e) retardadores de disolución, como por ejemplo parafina; (f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, tales como monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes tales como caolín y bentonita; (i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, (j) agentes antioxidantes, (k) agentes tamponadores tales como citrato de sodio o fosfato de sodio, (l) conservantes, (m) aromas y perfumes, etc.

30 Huelga decir que (i) los excipientes que se van a combinar con (ii) el ingrediente activo pueden variar según (i) las propiedades fisicoquímicas, incluida la estabilidad de dicho ingrediente activo, (ii) el perfil farmacocinético deseado para dicho ingrediente activo, (iii) la forma galénica y (iv) la ruta de administración.

35 Se pueden preparar formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos u otros recubrimientos o cubiertas adecuados. Varios de tales recubrimientos y/o cubiertas son bien conocidos en la técnica, y pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o los compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal y/o de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también se pueden utilizar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

45 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, polietilenglicol y ésteres de ácidos grasos y sorbitán o mezclas de estas sustancias, y similares. Si se desea, la composición también puede incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y/o perfumantes.

50 Las suspensiones, además del compuesto de la invención, pueden contener agentes de suspensión, tales como, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y similares.

Se pueden preparar supositorios vaginales o rectales mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

- 5 Por ejemplo, se puede preparar una composición de gel vaginal mezclando en agua purificada un compuesto de la invención junto con edetato de sodio, ácido cítrico, glicerina, metilparabeno, propilparabeno e hidroxixelulosa.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

- 10 La composición farmacéutica puede comprender:

- de 0,01% a 50% en peso de un compuesto de la invención, y
- de 50% a 99,99% en peso de excipientes,

expresándose el porcentaje en comparación con el peso total de la composición.

Preferiblemente, la composición farmacéutica puede comprender:

- 15
- de 0,1% a 25% en peso de un compuesto de la invención, y
 - de 75% a 99,9% en peso de excipientes.

La cantidad del compuesto de la invención en la composición farmacéutica puede depender de la forma galénica de dicha composición.

- 20
- Por ejemplo, en el caso de un comprimido oral, el compuesto de la invención puede representar de 5% a 25% en peso del peso total de dicho comprimido oral.

En el caso del gel, el compuesto de la invención puede representar de 1% a 20% del peso total del gel.

- 25
- Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por cualquier ruta convencional, incluyendo por vía entérica (es decir, oral), p.ej., en forma de comprimidos, cápsulas, por vía parenteral, p.ej., en forma de soluciones o suspensiones inyectables y por vía tópica, p.ej. en forma de geles, ungüentos, lociones, parches, supositorios y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, la "ruta tópica" abarca, sin limitación, la ruta dérmica y la ruta mucosal, p.ej., las rutas vaginal, rectal, sublingual y ocular.

- 30
- En algunas realizaciones específicas, el compuesto y la composición de la invención se administran por vía mucosal, y en particular por vía vaginal o rectal. En tal realización, la composición farmacéutica se puede formular en forma de un gel, un comprimido, un comprimido vaginal, una cápsula vaginal, una crema, una pomada, un supositorio o un parche mucoadhesivo o se puede incorporar a un sistema de suministro tal como un anillo vaginal, un pesario o un preservativo (p.ej. un preservativo masculino o femenino).

- 35
- Por ejemplo, la composición de la invención puede ser un gel lubricante para preservativos. Otro objeto de la invención es un preservativo recubierto con el compuesto o la composición de la invención. En alguna realización, el preservativo está lubricado con una composición de acuerdo con la invención.

- 40
- La composición farmacéutica de la invención puede comprender un ingrediente activo adicional (es decir, un agente terapéutico adicional). Según se utiliza en la presente memoria, un "agente terapéutico" o "un ingrediente activo" se refiere a cualquier clase de moléculas terapéuticas y de ese modo abarca, sin limitación, vitaminas, agentes antiinfecciosos, agentes antitumorales, agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes antidiabéticos y similares.

En otras palabras, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la invención como ingrediente activo, (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente (iii) un agente terapéutico adicional.

Dicha composición farmacéutica puede comprender:

- 45
- de 0,01% a 50% en peso de un compuesto de la invención,
 - de 0% a 50% en peso del ingrediente terapéutico adicional, y
 - de 50% a 99,99% en peso de excipientes,

expresándose el porcentaje en comparación con el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida, el agente terapéutico adicional mencionado se selecciona entre agentes antiinfecciosos, p.ej., agentes antivirales y agentes antibióticos.

5 Cuando la composición está destinada al tratamiento o la prevención de enfermedades causadas por una bacteria tal como *Mycobacterium tuberculosis* o *Helicobacter pylori*, el ingrediente activo adicional se puede seleccionar entre antibióticos, preferiblemente entre antibióticos tales como isoniazida, metronidazol, claritromicina, fluoroquinolonas incluyendo ciprofloxacina, rifampicina, antibióticos β -lactámicos tales como amoxicilina y carbapenemos, incluyendo imipenemo.

10 Cuando la composición está destinada al tratamiento o la prevención de la hepatitis C, dicho ingrediente activo adicional se puede seleccionar entre agentes anti-virus de la hepatitis C (anti-VHC). Los agentes anti-VHC incluyen, sin limitación, interferón alfa pegilado, ribavirina y boceprevir.

Cuando la composición está destinada al tratamiento o la prevención de la infección por VIH y enfermedades relacionadas, dicho ingrediente activo adicional se puede seleccionar entre agentes anti-VIH, preferiblemente entre agentes anti-VIH capaces de inhibir la infección cis.

15 En algunas realizaciones específicas, cuando la composición está destinada al tratamiento o la prevención de la infección por VIH y enfermedades relacionadas, dicho agente terapéutico activo adicional se puede seleccionar del grupo que consiste en (i) agentes anti-VIH capaces de prevenir la infección celular (es decir, la entrada de viriones en las células) y (ii) agentes antivirales capaces de inhibir la replicación viral.

20 Los agentes antivirales capaces de prevenir la infección celular (es decir, la entrada de viriones en las células) incluyen, sin limitación, antagonistas de CCR5 tales como maraviroc, vicriviroc, aplaviroc e inhibidores de la fusión tales como enfuvirtida.

Los agentes antivirales capaces de inhibir la replicación viral incluyen, sin limitación,

(i) inhibidores de la transcriptasa inversa tales como tenofovir, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, amtricitabina, nevirapina, efavirenz, delavirdina,

25 (ii) inhibidores de la proteasa como saquinavir, indinavir, ritonavir, nefinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir y brecanavir,

(iii) inhibidores de la maduración como bevirimat y

(iv) inhibidores de la integrasa tales como raltegravir, elvitegravir.

30 Para reseñas sobre medicamentos anti-VIH véanse, por ejemplo, Flexner, Nat. Rev. Drug Discov, 2007, 6, 959-966, Oversteegen et al. Nat. Rev. Drug Discov. 2007, 951-952 y Tilton y Doms, Antiviral Res. 2010, 85, 91-100.

En un aspecto más general, el agente terapéutico adicional puede ser un agente antiviral capaz de inhibir la infección cis por VIH.

35 Un objeto adicional de la invención es una combinación terapéutica para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa que comprende (i) un compuesto de la invención y (ii) un agente terapéutico para su administración simultánea, separada o sucesiva a un paciente que lo necesita.

La combinación terapéutica y el compuesto de la invención se pueden administrar al paciente por la misma ruta o por rutas distintas. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede administrar al paciente por vía mucosal mientras que el agente terapéutico se puede administrar por vía oral.

40 Dicho agente terapéutico puede ser de cualquier tipo y preferiblemente se puede seleccionar del grupo de agentes antivirales, antibióticos y agentes antiinflamatorios.

45 En realizaciones específicas, la combinación terapéutica está destinada a prevenir o tratar una enfermedad infecciosa, preferiblemente causada por un patógeno seleccionado del grupo que consiste en *Tuberculosis mycobacterium*, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans*, especies de *Leishmania sp.*, virus del Ébola, virus de Marburgo, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C, virus del Dengue, virus del Nilo Occidental, virus Aura, virus del herpes simple, virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), sarampión, influenza aviar H5N1 y citomegalovirus.

Cuando la combinación se destina al tratamiento o la prevención de la hepatitis C, dicho agente terapéutico se puede seleccionar entre agentes anti-virus de la hepatitis C (anti-VHC). Los agentes anti-VHC incluyen, sin limitación, interferón alfa pegilado, ribavirina y boceprevir.

50

Quando la combinación se destina al tratamiento o la prevención de la infección por VIH y enfermedades relacionadas, el agente terapéutico se puede seleccionar entre agentes anti-VIH, preferiblemente entre agentes anti-VIH capaces de inhibir la infección cis.

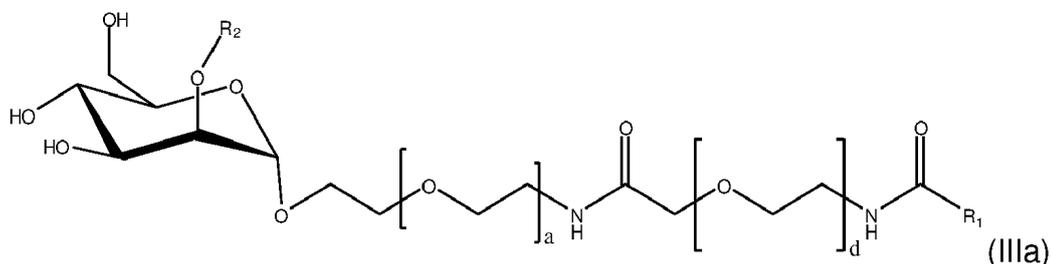
- 5 En algunas realizaciones específicas, cuando la composición está destinada al tratamiento o la prevención de la infección por VIH y enfermedades relacionadas, dicho agente terapéutico se puede seleccionar del grupo que consiste en (i) agentes anti-VIH capaces de prevenir la infección celular (es decir, entrada de viriones en las células) y (ii) agentes antivirales capaces de inhibir la replicación viral.

Los ejemplos de agentes anti-VIH capaces de prevenir la infección celular y ejemplos de agentes anti-VIH capaces de inhibir la replicación viral se han proporcionado anteriormente.

10 III. Métodos para preparar los compuestos de la invención

Un objeto adicional de la invención es un método para preparar un compuesto de fórmula (I).

En una realización específica, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (IIIa):



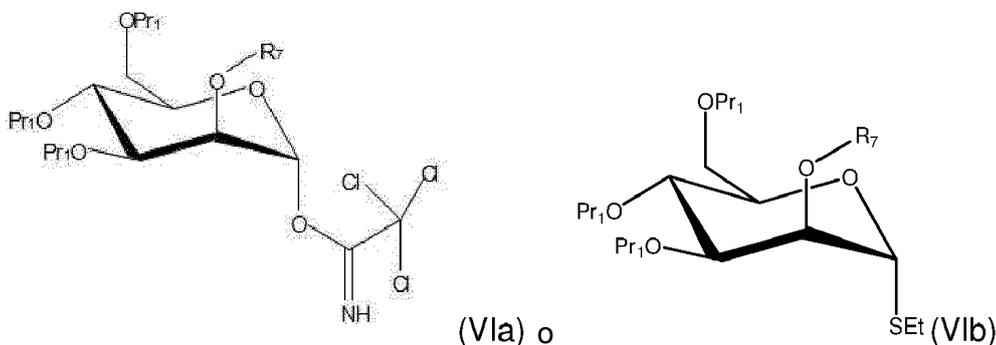
15 en donde:

- R₂ es H o alfa-manosilo,
- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5,
- d es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y
- R₁ es un alquilo C₁₇-C₃₀ insaturado o saturado tal como se ha descrito completamente anteriormente,

20 una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo,

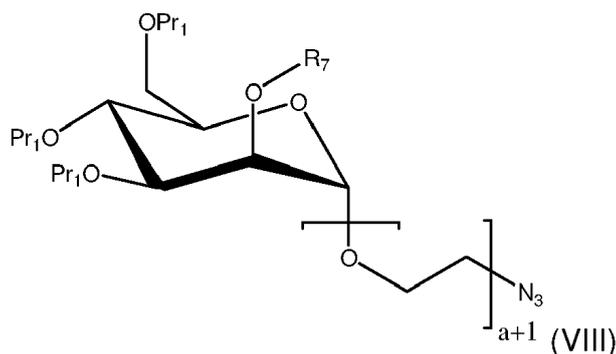
que comprende:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII): H-(O-CH₂-CH₂)_(a+1)N₃ con un compuesto de fórmula (VIa) o un compuesto de fórmula (VIb)



25 en donde R₇ es Pr₁ o alfa-manosilo protegido y cada Pr₁ son independientemente selectivos de grupos protectores para hidroxilo,

con el fin de formar un compuesto de fórmula (VIII);

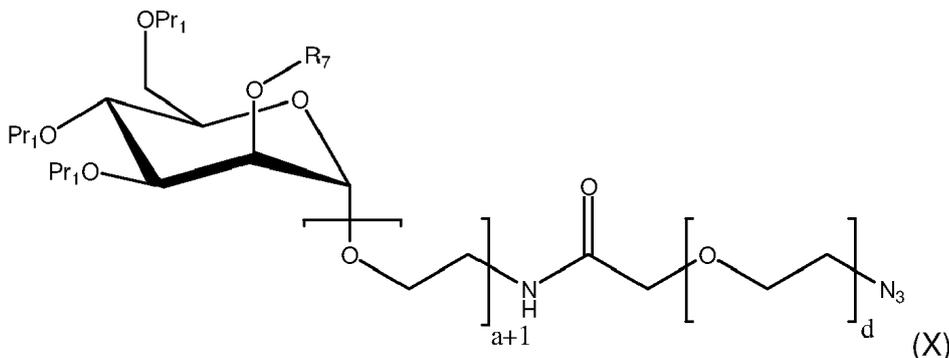


(ii) reducir el grupo azido del compuesto de fórmula (VIII) a un grupo NH₂;

(iii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (ii) con el compuesto de fórmula (IX):



5 con el fin de formar el compuesto de fórmula (X);



(iv) reducir el grupo azido del compuesto de fórmula (X) a NH₂;

(v) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (iv) con R₁COOH; y

10 (vi) desproteger los grupos hidroxilo del manosilo del compuesto obtenido en la etapa (v) para obtener el compuesto de fórmula (IIIa)

Según se utiliza en la presente memoria, "un alfa-manosilo protegido" significa un radical alfa-manosilo en donde los grupos hidroxilo están protegidos por cualquier grupo protector apropiado tal como bencilo (Bn) o acetato (Ac). De forma similar, cada Pr₁ se selecciona independientemente entre grupos protectores para hidroxilo, en particular bencilo y acetilo.

15 El compuesto (VIa) se puede obtener como se describe en Su, 2010 a partir de manosa mediante la protección de grupos hidroxilo, haciendo reaccionar manosa con Ac₂O en presencia de Et₃N y DMAP y a continuación sustituyendo el grupo acetilo introducido en la posición anomérica por un radical tricloroacetimidato.

20 Por ejemplo, el compuesto (VIb) se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en Duffels, 2000. En resumen, el correspondiente bromuro de glicosilo totalmente acetilado (véase Banoub 1986) se hace reaccionar con 2,6-lutidina en diclorometano/metanol para obtener estereoselectivamente 1,2-exo-ortoacetato peracilado. El compuesto resultante se trata después con etanotiol en presencia de HgBr₂ y tamiz molecular.

El compuesto de fórmula (VII) se puede obtener como se describe en Khair 2009 mediante la reacción de un oligoetilenglicol apropiado con NaN₃ después de la activación del grupo hidroxilo con cloruro de metanosulfonilo.

25 En el caso de la reacción del compuesto (VIa) con el compuesto (VII), la etapa (i) se realiza típicamente en presencia de ácido de Lewis tal como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) como se describe en Su, 2010.

La reducción del grupo azido se realiza generalmente utilizando las condiciones clásicas de Staudinger, es decir, haciendo reaccionar el compuesto que comprende el grupo azido con trifenilfosfina a temperatura ambiente y durante la noche.

El compuesto (IX) se puede obtener a partir del compuesto (VII) por reacción de oxidación, por ejemplo utilizando el reactivo de Jones (que es una mezcla de trióxido crómico o dicromato de sodio en ácido sulfúrico diluido, que forma ácido crómico *in situ*).

5 La formación de enlace amida (enlace peptídico) en la etapa (iii) y (v) se puede realizar mediante cualquier procedimiento convencional descrito en la técnica anterior, por ejemplo activando la función de ácido carboxílico:

- por reacción con una carbodiimida y opcionalmente con 2-hidroxi-benzotriazol (HOBt) o 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt) o

10 - por reacción con una sal de fosonio o uranio tal como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosonio (BOP) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU)

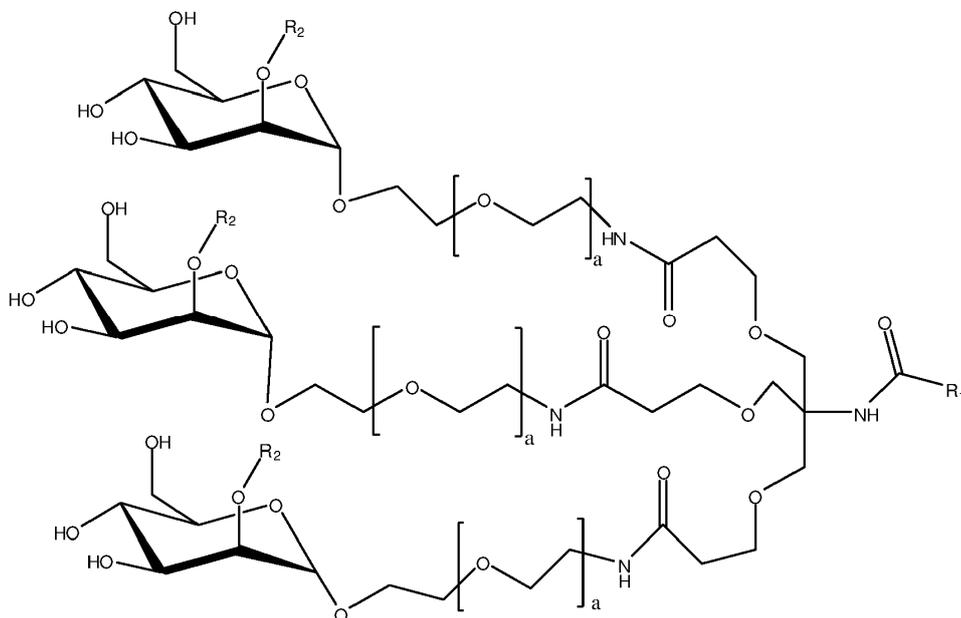
La desprotección de los grupos hidroxilo se puede realizar mediante procedimientos de rutina. El grupo bencilo se puede eliminar mediante hidrogenación catalizada por paladio sobre carbono (Pd/C) mientras que el acetilo se puede eliminar por reacción con MeONa en metanol.

15 Con respecto a los procedimientos convencionales relativos a grupos protectores en química orgánica, se puede hacer referencia a Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 2006 John Wiley & Sons Inc; 4ª edición revisada.

Dicho método para preparar un compuesto de fórmula (IIIa) puede comprender una o más etapas adicionales, por ejemplo etapas que permiten la eliminación y/o la introducción de grupos protectores apropiados.

20 Por ejemplo, si R₁ contiene una insaturación, tal como un doble enlace y/o un enlace triple, no hace falta decir que la etapa (vi) no comprende una reacción tal como la hidrogenación que puede reducir la insaturación o las insaturaciones de R₁. Por consiguiente, si el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) contiene un grupo hidroxilo protegido con bencilo, dicho bencilo se puede eliminar y finalmente reemplazar por otro grupo protector antes de la etapa (v).

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (Va):



25

en donde:

- R₂ es H o alfa-manosilo,

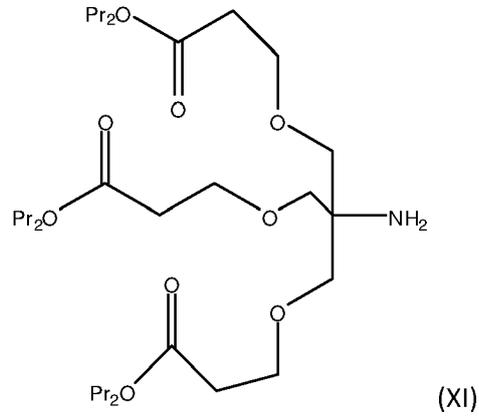
- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y

- R₁ es un alquilo C₁₇-C₃₀ insaturado o saturado,

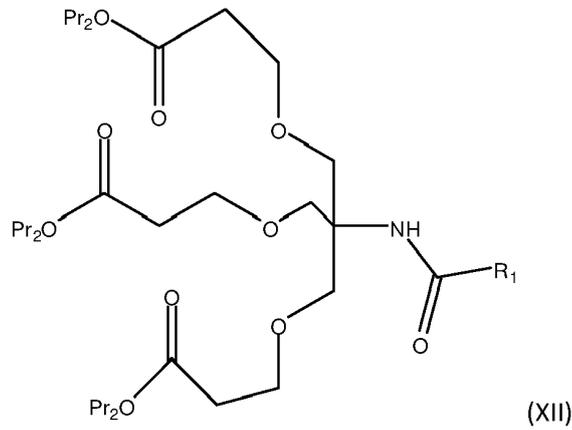
30 o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo,

que comprende:

- (i) Hacer reaccionar R_1COOH con un compuesto de fórmula (XI)



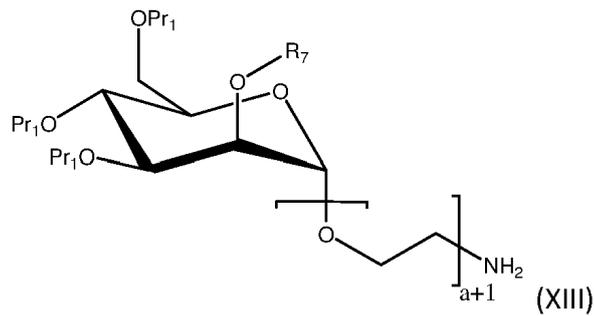
En donde Pr_2 es un grupo protector para grupo carboxilo, preferiblemente un grupo etilo para proporcionar el compuesto de fórmula (XII)



5

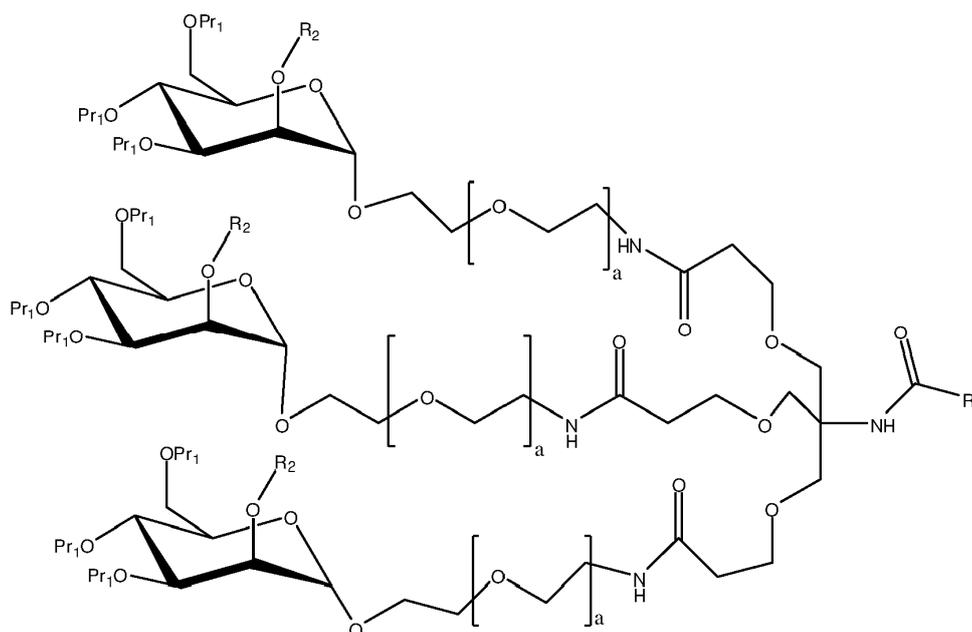
(ii) Desproteger los grupos carboxílicos por saponificación de grupos éster

(iii) Hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (ii) con el compuesto de fórmula (XIII)



En donde cada Pr_1 es un grupo protector para hidroxilo, preferiblemente acetilo para formar un compuesto de fórmula (XIV)

10



(XIV) y;

(iv) desproteger los grupos hidroxilo del manosilo para obtener el compuesto de fórmula (Va)

5 El compuesto de fórmula (XII) se puede obtener de acuerdo con Kikkeri, 2009. Brevemente, se hace reaccionar Tris (hidroximetil)aminometano primero con acrilonitrilo en 1,4-dioxano para proporcionar el triciano correspondiente mediante la adición de Michael del grupo hidroxilo. Hidrólisis de los grupos ciano en HCl (37%) seguida de esterificación para proporcionar el triéster deseado. La formación del enlace amida se logró a continuación acoplado la amina con el ácido carboxílico deseado en condiciones HOBt/DCC en THF para proporcionar el compuesto (XII).

10 Las observaciones proporcionadas previamente para la síntesis del compuesto de fórmula (IIIa) con respecto a grupos protectores y a la formación del enlace amida también son relevantes para la síntesis del compuesto de fórmula (Va).

De forma apreciable, el compuesto (XIII) se puede obtener por reducción del compuesto de fórmula (VIII) descrito anteriormente.

15 La presente invención se ilustra adicionalmente, sin limitación, mediante los ejemplos anteriores.

IV. Ejemplos

a. Material y métodos

➤ *Síntesis química: condiciones experimentales generales para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva*

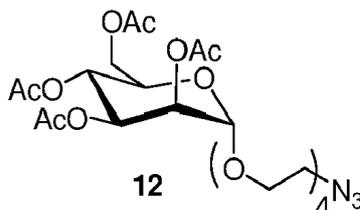
20 Todos los productos químicos y disolventes fueron de grado reactivo y se utilizaron sin purificación adicional. A menos que se indique, las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón en material de vidrio seco a la llama con agitación magnética. Los tamices moleculares se almacenaron en un horno ($T=130^{\circ}\text{C}$) y se enfriaron a vacío. La resina de intercambio iónico ácida utilizada fue Amberlite IR 120 (forma de hidrógeno). NHS-Alexa 633 fue proporcionado por Invitrogen. El progreso de todas las reacciones y la cromatografía en columna se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC). La TLC se realizó utilizando placas prerrecubiertas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck y se visualizó mediante absorción UV y/o se coloreó con una solución de vainillina o ácido fosfomolibdico. Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 (operado a 300 y 75 MHz, respectivamente) o un espectrómetro Ultrashield plus 400 (operado a 400 y 100 MHz, respectivamente) o un espectrómetro Ultrashield plus 500 (operado a 500 y 125 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos de RMN ¹H se expresan en partes por millón, utilizando la señal para los protones residuales de disolvente (7,24 para DCCl₃, 3,31 para MeOD, 7,22 para C₅D₅N) como referencia. Los desplazamientos químicos de RMN ¹³C se presentan en partes por millón, utilizando la señal para los protones de disolvente residual como referencia (77,23 para DCCl₃, 48,95 y para MeOD, 123,87 para C₅D₅N). Los datos se representaron de la siguiente manera, desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuadruplete y m = multiplete), integración y acoplamiento (J en Hz). Los datos de LC-

35

MS se obtuvieron utilizando LC/MSD/SL Agilent Technologies; la fuente de ionización es APCI/ESI, automuestreador Agilent technologies 1200; bomba Agilent 1200 sistema binario; columna ThermoScientific (58282): 30 x 1 mm, 19 μ , Hypersil Gold C18, detector Agilent Technology 1200 DAD; Espectrómetro de masas cuadrupolo MS de tecnología Agilent que funciona en modo APCI/ESI. Se obtuvieron espectros de masas de alta resolución (HRMS) utilizando un Agilent Q-TOF (tiempo de vuelo) 6520. Los espectros infrarrojos se obtuvieron a partir de solución en CHCl_3 o MeOH utilizando un registro en Nicolet 380 FT-IR de Thermo Electron Corporation.

Los esquemas de síntesis para los diferentes compuestos descritos en la presente memoria se muestran en la Figura 4. La numeración de los compuestos se refiere a la numeración utilizada en Figuras 4A-4F.

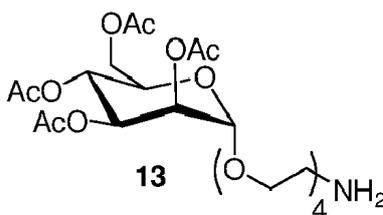
> Preparación de azida peracilada (compuesto **12**)



10

El compuesto **12** se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos por Su Y. *et al.*, (2010)

> Preparación del compuesto **13**.



15

20

La azida de manosa peracetilada **12** (1,71 g, 2,63 mmoles, 1 equiv) se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron trifetilfosfina (898 mg, 2,90 mmoles, 1,1 equiv) y agua (85 μL , 3,88 mmoles, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluida primero con DCM/MeOH (9/1, v/v) para eliminar las impurezas y después con una mezcla de DCM/MeOH/ NEt_3 (80/19/1, v/v/v) para proporcionar el producto **13** (1,32 g, 81%) en forma de un aceite de color amarillo. R_f : 0,15 (DCM/MeOH/ NEt_3 : 80/19/1, v/v/v). RMN^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 300 MHz) 5,07-4,95 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 3,98 (dd, 1H, $J=5,4$ Hz, $J=12,9$ Hz), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,57- 3,37 (m, 12H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H, NH_2), 1,87 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). RMN^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 75 MHz) 170,6, 170,0, 169,9, 169,8, 97,7, 70,8, 70,7, 70,3, 70,1, 69,6, 69,2, 68,5, 67,4, 66,2, 62,5, 41,8, 21,0, 20,8. IR (película neta, cm^{-1}): 2872, 1742, 1669, 1437, 1368, 1218, 1133, 1081, 1043, 977, 916, 729, 600. LC-MS(ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 524.

25

> Preparación del compuesto **Man_{c1} 1** (Comparativo)

30

35

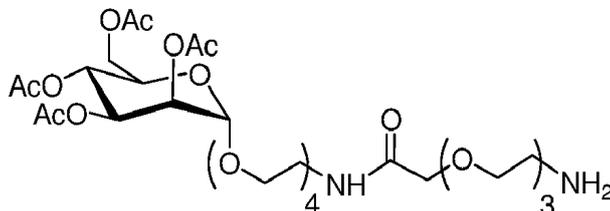
La O-manosa **13** basada en amina (15 mg, 0,28 mmoles, 1 equiv) se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de acetilo (30 μL , 0,42 mmoles, 1,5 equiv.) gota a gota. Se dejó que la solución se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/Acetona (8/2, v/v) para proporcionar la acetamida peracetilada **14** (39 mg, 25%) en forma de un aceite incoloro. R_f : 0,36 (DCM/acetona: 80/20, v/v). RMN^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 300 MHz) 5,36-5,23 (m, 3H), 4,85 (s, 1 H), 4,28 (dd, 1 H, $J=4,8$ Hz, $J=13,0$ Hz), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,83-3,55 (m, 16H), 2,42 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H). RMN^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 75 MHz) 170,4, 170,1, 98,0, 71,1, 71,0, 70,9, 70,8, 70,4, 69,4, 68,8, 67,7, 66,5, 62,8, 45,5, 26,9, 21,1. IR (película neta, cm^{-1}): 2922, 1744, 1694, 1428, 1368, 1213, 1133, 1082, 1043, 1012, 978, 800. LC-MS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 566.

40

El intermedio **14** (38 mg, 67 μmoles , 1 equiv.) se disolvió en 0,5 ml de metanol anhidro. Se añadió metóxido de sodio (3 mg, 50 μmoles , 0,75 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el reactivo se hidrolizó como se controló por análisis de TLC (DCM/MeOH, 80/20, v/v). La solución se sofocó a continuación con una resina Amberlite IR 120, forma hidrógeno (H^+) hasta que se alcanzó un pH ácido (aproximadamente $\approx 4-5$). La resina se filtró con metanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna Sephadex G25 eluida con metanol para proporcionar el compuesto **Man_{c1} 1** (26 mg, 97%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN^1H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 4,70 (d, 1 H, $J=1,2$ Hz), 3,74-3,71 (m, 3 H), 3,63-3,44 (m, 16 H), 3,29 (t, 3 H, $J=5,2$ Hz), 1,91 (s, 3 H). RMN^{13}C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 174,0, 101,8, 74,7, 72,6, 72,1,

71,6, 71,4, 71,3, 70,3, 68,7, 67,8, 63,0, 40,9, 22,2. **IR** (película neta, cm^{-1}): 3362, 2924, 1647, 1220, 1129, 1090, 1034, 1009. **LC-MS** (ESI) m/z $[M + H]^+$: 398.

> **Preparación del compuesto 16.**



5 El compuesto **13** (613 mg, 1,07 mmoles, 1,2 equiv.), ácido carboxílico **9** (200 mg, 0,86 mmoles, 1 equiv.) y HOBt (164 mg, 1,21 mmoles, 1,5 equiv.) se disolvieron en una mezcla de 10 ml. de tetrahidrofurano anhidro y 10 ml de acetonitrilo anhidro. Se añadió DCC (249 mg, 1,21 mmoles, 1,5 equiv) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche; el análisis de TLC (DCM/acetona, 6/4, v/v) reveló la conversión completa de los materiales de partida en un producto. El producto precipitado se separó por filtración y el producto filtrado se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se diluyó en 150 ml de DCM y la fase orgánica se lavó primero con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluída primero con AcOEt/ciclohexano (8/2, v/v) para eliminar las impurezas y a continuación con DCM/acetona (6/4, v/v) para proporcionar la azida **15** (95 mg, 14%) en forma de un aceite incoloro. **R_f**: 0,67 (DCM/acetona: 6/4, v/v). **RMN** ^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 300 MHz) 6,33 (s, 1H, NH), 5,33-5,24 (m, 3H), 4,84 (s, 1 H), 4,26 (dd, 1 H, $J=5,1$ Hz, $J=13,6$ Hz), 4,08 - 3,98 (m, 4H), 3,81 - 3,35 (m, 28H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). **RMN** ^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 75 MHz) 171,2, 170,7, 170,5, 170,1, 98,1, 71,3, 71,1, 71,0, 70,9, 70,6, 70,3, 69,9, 69,4, 68,8, 67,7, 66,5, 62,8, 51,0, 39,0, 21,0. **IR** (película neta, cm^{-1}): 2873, 2106, 1746, 1671, 1540, 1437, 1369, 1224, 1133, 1085, 1047, 979. **LC-MS** (ESI) m/z $[M + H]^+$: 739.

20 Después, la azida **15** (95 mg, 0,11 mmoles, 1 equiv) se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano. A continuación se añadieron trifetilfosfina (37 mg, 0,14 mmoles, 1,1 equiv) y agua (4 μl , 0,17 mmoles, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo en bruto se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluída primero con DCM/MeOH (9/1, v/v) para eliminar impurezas y después con una mezcla de DCM/MeOH/ NEt_3 (80/19/1, v/v/v) para proporcionar el producto **16** (45 mg, 49%) en forma de un aceite incoloro. **R_f**: 0,26 (DCM/MeOH/ NEt_3 : 80/19/1, v/v/v). **RMN** ^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 300 MHz) 5,30-5,22 (m, 3 H), 4,84 (s, 1 H), 4,25 (dd, 1 H, $J=4,8$ Hz, $J=12,0$ Hz), 4,09 - 3,96 (m, 4 H), 3,81- 3,45 (m, 26 H), 2,95 (t, 2 H, $J=4,5$ Hz), 2,12 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H). **RMN** ^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 75 MHz) 170,5, 170,1, 169,9, 169,8, 169,7, 97,7, 72,3, 70,9, 70,7, 70,6, 70,3, 70,1, 69,7, 69,5, 69,2, 68,5, 67,3, 66,2, 62,5, 41,4, 38,7, 20,9, 20,8. **IR** (película neta, cm^{-1}): 3368, 2873, 1742, 1661, 1540, 1440, 1369, 1225, 1085, 1045, 978. **LC-MS** (ESI) m/z $[M + H]^+$: 713.

> **Preparación del compuesto 20 (Man_{C11} acetilado)**

El sustrato **16** (15 mg, 18 μmoles , 1,2 equiv.), ácido láurico **17** (4 mg, 16 μmoles , 1 equiv.) y HOBt (4 mg, 24 μmoles , 1,5 equiv.) se disolvieron en 0,5 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se añadió DCC (5 mg, 24 μmoles , 1,5 equiv) y la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluída primero con AcOEt/ciclohexano (8/2, v/v) para eliminar las impurezas y después con DCM/MeOH (9/1, v/v) para proporcionar el compuesto **20** (16 mg, 98%) en forma de un aceite incoloro. **R_f**: 0,37 (DCM/MeOH: 90/10, v/v). **RMN** ^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 400 MHz) 6,39 (s, 1 H, NH), 6,30 (s, 1 H, NH), 5,33-5,24 (m, 3 H), 4,86 (d, 1 H, $J=0,8$ Hz), 4,27 (dd, 1 H, $J=5,2$ Hz, $J=12,2$ Hz), 4,11-3,96 (m, 4H), 3,82-3,42 (m, 28H), 2,15-2,03 (m, 14H), 1,60 (bs, 2H), 1,26- 1,24 (m, 16 H), 0,87 (t, 3 H, $J=6,4$ Hz). **RMN** ^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 100 MHz) 173,5, 170,7, 170,2, 170,1, 169,9, 169,7, 97,7, 70,9, 70,7, 70,6, 70,5, 70,4, 70,3, 70,2, 70,1, 70,0, 69,9, 69,8, 69,6, 69,1, 68,5, 67,4, 66,2, 62,4, 39,2, 38,7, 36,6, 33,9, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 25,8, 24,9, 22,6, 20,9, 20,8, 20,7, 20,6, 14,7. **IR** (película neta, cm^{-1}): 2926, 2857, 1747, 1656, 1537, 1369, 1228, 1136, 1081, 1048. **LC-MS** ESI m/z $[M + H]^+$: 896.

> **Preparación de los compuestos 21 (Man_{C17} acetilado) y 22 (Man_{C24} acetilado).**

45 Los compuestos **21** y **22** se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento descrito para el producto **20** excepto que el ácido láurico se reemplazó respectivamente por ácido esteárico **18** o ácido pentacosanoico **19**.

Datos para el compuesto **21**:

R_f: 0,35 (DCM/MeOH: 90/10, v/v). **RMN** ^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 400 MHz) 5,33-5,26 (m, 3H), 4,86 (d, 1 H, $J=0,8$ Hz), 4,27 (dd, 1 H, $J=5,2$ Hz, $J=12,2$ Hz), 4,10-3,96 (m, 4H), 3,68-3,44 (m, 28H), 2,15-1,98 (m, 14H), 1,60 (bs, 2H), 1,26- 1,24 (m, 28H), 0,87 (t, 3H, $J=6,4$ Hz). **RMN** ^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 100 MHz) 172,5, 169,7, 169,1, 169,0, 168,9, 168,7,

96,7, 69,9, 69,7, 69,6, 69,5, 69,4, 69,3, 69,2, 69,1, 69,0, 68,8, 68,6, 68,1, 67,5, 66,4, 65,2, 61,4, 38,2, 37,6, 35,6, 30,9, 28,7, 28,6, 28,5, 28,4, 28,3, 24,8, 21,7, 19,9, 19,8, 19,7, 19,6, 13,1. **IR** (película neta, cm^{-1}): 2923, 2854, 1748, 1664, 1369, 1226, 1086, 1047. **LC-MS** ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 980.

Datos para el compuesto **22**:

- 5 **R_f**: 0,43 (DCM/MeOH: 90/10, v/v). **RMN** ^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 400 MHz) 5,36-5,23 (m, 3H), 4,87 (s, 1 H), 4,28 (dd, 1 H, $J=2,8$ Hz, $J=11,8$ Hz), 4,11-3,96 (m, 4H), 3,83-3,43 (m, 28H), 2,16-1,98 (m, 14H), 1,59 (s ancho, 2H), 1,26 (s ancho, 42H), 0,87 (t, 3H, $J=6,8$ Hz) **RMN** ^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 100 MHz) 173,5, 170,7, 170,3, 170,0, 169,7, 97,7, 70,9, 70,8, 70,7, 70,6, 70,5, 70,4, 70,3, 70,2, 70,1, 70,0, 69,8, 69,6, 69,1, 68,5, 67,4, 66,2, 62,4, 39,4, 39,2, 38,7, 36,7, 33,9, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 25,8, 25,6, 22,7, 20,9, 20,8, 20,7, 14,1. **IR** (película neta, cm^{-1}): 2916, 2849, 1744, 1655, 1541, 1369, 1228, 1085, 1046, 910, 729. **LC-MS** ESI m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 1100.

> Preparación de los compuestos **Man_{C11} 2** (comparativo), **Man_{C17} 3** (invención) y **Man_{C24} 4** (invención).

- 15 El compuesto **20** (17 mg, 14 μmoles , 1 equiv.) se disolvió en 0,5 ml de metanol anhidro. Se añadió metóxido de sodio (1 mg, 11 μmoles , 0,75 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se hidrolizó todo el reactivo. La solución se sofocó después con una resina Amberlite IR 120 en forma de hidrógeno (H^+) hasta que se alcanzó un pH ácido (aproximadamente $\approx 4-5$). La resina se filtró con metanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre Sephadex G25 eluido con metanol para proporcionar el compuesto **Man_{C11} 2** (14 mg, 97%) en forma de un aceite de color amarillo.

Se utilizó el mismo procedimiento para sintetizar cuantitativamente los compuestos **Man_{C17} 3** y **Man_{C24} 4** a partir de **21** y **22**, respectivamente.

- 20 Datos para el compuesto **Man_{C11} 2** (comparativo):

RMN ^1H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 4,70 (d, 1 H, $J=1,6$ Hz), 3,91 (s, 2H), 3,75-3,71 (m, 3H), 3,63-3,44 (m, 24H), 3,35 (t, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,29-3,25 (m, 2 H), 2,09 (t, 2 H, $J=7,6$ Hz), 1,50 (s ancho, 2 H), 1,22-1,19 (m, 18 H), 0,80 (t, 3 H, $J=6,8$ Hz). **RMN** ^{13}C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 176,4, 172,9, 101,8, 74,7, 72,6, 72,2, 72,1, 72,0, 71,9, 71,7, 71,6, 71,5, 71,4, 71,3, 71,2, 71,1, 70,7, 70,6, 70,5, 68,7, 67,8, 62,9, 40,4, 39,9, 37,1, 34,7, 33,1, 30,8, 30,7, 30,5, 30,3, 27,1, 23,7, 14,5. **IR** (película neta, cm^{-1}): 3337, 2924, 2854, 1653, 1541, 1458, 1105, 1035. **LC-MS** ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 728.

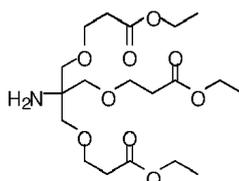
Datos para el compuesto **Man_{C17} 3**:

30 **RMN** ^1H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 4,76 (s, 1 H), 3,91 (d, 2H, $J=2,0$ Hz), 3,76-3,72 (m, 3H), 3,63-3,42 (m, 24H), 3,35 (t, 2H, $J=5,2$ Hz), 3,30-3,25 (m, 2 H), 2,09 (t, 2 H, $J=7,6$ Hz), 1,50 (s ancho, 2 H), 1,22-1,19 (m, 28 H), 0,80 (t, 3 H, $J=6,4$ Hz). **RMN** ^{13}C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 176,6, 172,9, 101,8, 74,6, 72,6, 72,2, 72,0, 71,9, 71,7, 71,6, 71,5, 71,4, 71,3, 71,2, 70,7, 70,6, 68,7, 67,8, 63,0, 40,5, 39,9, 37,0, 33,1, 30,8, 30,7, 30,6, 30,5, 30,3, 27,1, 23,8, 14,5. **IR** (película neta, cm^{-1}): 3342, 2922, 2853, 1651, 1552, 1464, 1350, 1222, 1127, 1036, 1010. **LC-MS** ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 812.

Datos para el compuesto **Man_{C24} 4**:

35 **RMN** ^1H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 4,72 (d, 1 H, $J=1,2$ Hz), 3,94 (s, 2H), 3,79-3,74 (m, 3H), 3,65-3,44 (m, 24H), 3,36 (t, 2H, $J=4,0$ Hz), 3,30-3,24 (m, 2 H), 2,09 (t, 2 H, $J=7,6$ Hz), 1,52 (s, 2 H), 1,21 (s, 42 H), 0,82 (t, 3H, $J=6,8$ Hz). **RMN** ^{13}C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 172,9, 169,5, 101,8, 74,6, 72,6, 72,1, 72,0, 71,9, 71,7, 71,6, 71,4, 71,3, 71,2, 70,6, 70,5, 68,7, 67,8, 62,9, 40,4, 39,9, 37,1, 34,7, 33,1, 30,8, 30,7, 30,6, 30,5, 30,3, 27,1, 23,8, 14,5. **IR** (película neta, cm^{-1}): 3342, 2922, 2853, 1651, 1552, 1464, 1350, 1222, 1127, 1036, 1010. **LC-MS** ESI m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 910.

- 40 > Preparación del Compuesto **24**



24

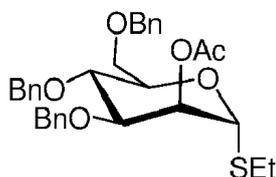
- 45 El compuesto **24** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Kikkeri, et al. (2009). Brevemente, se hace reaccionar en primer lugar Tris(hidroximetil)aminometano con acrilonitrilo en 1,4-dioxano durante 24 h a temperatura ambiente para proporcionar el triciano correspondiente mediante adición de Michael del grupo hidroxilo. La hidrólisis de los grupos ciano en HCl (37%) durante 4 h seguida de esterificación bajo la influencia de etanol (reflujo, 36 h) produjo el triéster de etilo **24** deseado.

completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se recogió en 100 ml de diclorometano, se lavó primero con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y después con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El aceite resultante se aplicó a una columna de gel de sílice, utilizando primero DCM/acetona (5/5, v/v) como eluyente para eliminar las impurezas y después con DCM/MeOH (9/1, v/v) para proporcionar **27** (173 mg, 63%) en forma de un aceite de color amarillo. R_f : 0,47 (DCM/MeOH: 90/10, v/v). RMN^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 400 MHz) 6,47 (t, 3H, $J=6,0$ Hz, 3NH), 6,25 (s, 1 H, NH), 5,32-5,14 (m, 9H), 4,84-4,77 (m, 3H), 4,23 (dd, 3H, $J=4,8$ Hz, $J=14,6$ Hz), 4,05 - 3,94 (m, 6H), 3,77 - 3,55 (m, 48H), 3,51 - 3,47 (m, 6H), 3,39 - 3,35 (m, 6H), 2,11 - 1,92 (m, 44H), 1,45 - 1,06 (m, 44H), 0,81 (t, 3H, $J=6,4$ Hz). RMN^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 100 MHz) 171,2, 170,8, 170,7, 170,6, 170,5, 170,4, 170,3, 170,2, 170,0, 169,9, 169,8, 169,7, 169,6, 97,7, 97,5, 97,4, 72,3, 71,6, 71,5, 70,7, 70,6, 70,5, 70,4, 70,3, 70,1, 70,0, 69,9, 69,8, 69,7, 69,5, 69,0, 68,4, 67,3, 66,1, 62,4, 61,5, 59,6, 39,3, 39,2, 31,9, 29,6, 29,5, 29,3, 20,8, 20,7, 20,6, 14,1. IR (película neta, cm^{-1}): 2922, 1740, 1652, 1545, 1435, 1369, 1226, 1133, 1073, 1040, 977, 919. LC-MS (ESI) m/z [M-2 Manosa + K] $^+$: 1591.

➤ Preparación del compuesto **TriMan**_{C24} **5** (invención)

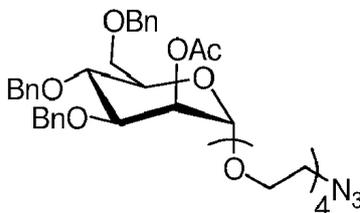
El compuesto **27** (50 mg, 23 μmoles , 1 equiv.) se disolvió en 1 ml de metanol anhidro. Se añadió metóxido de sodio (3 mg, 45 μmoles , 2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el reactivo se hubo hidrolizado. El análisis de TLC (DCM/MeOH, 9/1, v/v) reveló la aparición de un nuevo producto y la desaparición del material de partida en un producto. La solución se sofocó después con una resina Amberlite IR 120 en forma de hidrógeno (H^+) hasta que se alcanzó un pH ácido (aproximadamente $\approx 4-5$). La resina se filtró con metanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de Sephadex G25 se hizo eluir con metanol para proporcionar el compuesto **Triman**_{C24} **5** (37 mg, 96%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN^1H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 4,71 (d, 3H, $J=1,2$ Hz), 3,77 - 3,72 (m, 12H), 3,60 - 3,49 (m, 54H), 3,46 (t, 6H, $J=5,6$ Hz), 3,29 (t, 6H, $J=5,6$ Hz), 2,36 (t, 6H, $J=6,4$ Hz), 2,09 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 1,27-1,14 (m, 44H), 0,80 (t, 3H, $J=6,8$ Hz). RMN^{13}C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 176,5, 174,1, 101,8, 74,6, 72,6, 72,1, 71,6, 71,4, 71,3, 70,7, 70,2, 68,7, 68,6, 67,8, 62,9, 61,5, 40,5, 37,8, 37,5, 33,1, 30,9, 30,8, 30,7, 30,6, 30,5, 30,4, 27,1, 23,8, 14,5. IR (película neta, cm^{-1}): 3324, 2922, 2853, 1649, 1462, 1349, 1204, 1179, 1123, 1100, 974, 801, 722, 680. HRMS ESI m/z : Calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_{34}$ [M + 2 H] $^{2+}$: 1713,0288. Encontrado: 1713,0331.

Preparación del compuesto **29**



El compuesto **29** se preparó como se describe en Duffels et al., 2000. Brevemente, el bromuro de glucosilo totalmente acetilado conocido (en Banoub, 1986) tratado con 2,6-lutidina en diclorometano/metanol (1/1, v/v) durante 14 h. a temperatura ambiente proporcionó 1,2-exo-ortoacetato estereoselectivamente peracetilado con un rendimiento de 88%. La desacetilación adicional tras el tratamiento con K_2CO_3 catalítico en metanol (14h, temperatura ambiente, 90%) y la posterior bencilación (BnBr, NaH, TBAI, 0°C , 14h, 60%) en DMF proporcionó 1,2-exo-ortoacetato perbencilado. El tratamiento del compuesto más tarde con HgBr_2 y EtSH (MS 4 angstrom, 60°C , 16 h) en MeCN proporcionó el compuesto **29** anterior.

➤ Preparación del compuesto **30**.



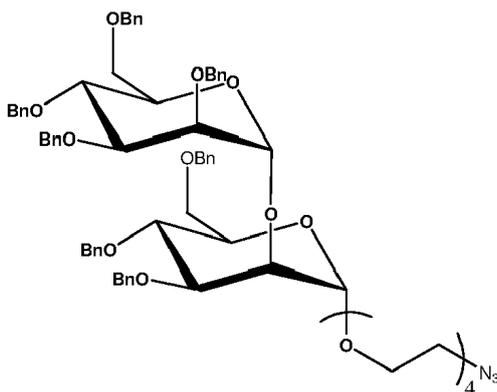
El compuesto **29** (111 mg, 0,21 mmoles, 1 equiv) y el oligoetilenglicol **8** (83 mg, 0,38 mmoles, 1,8 equiv) se disolvieron en 4 ml de diclorometano anhidro y se añadieron tamices moleculares (3 Å, 0,9 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos y se añadió NIS (61 mg, 0,27 mmoles, 1,3 equiv) en una porción, seguido inmediatamente de TMSOTf (3 μL , 16 μmoles , 0,07 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró a través de Celite con Et_2O . El producto filtrado se concentró a presión reducida y se diluyó en 50 ml de Et_2O . La capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluida con ciclohexano/ AcOEt (6/4, v/v) para

proporcionar **30** (109 mg, 76%) en forma de un aceite incoloro. R_f : 0,26 (ciclohexano/AcOEt: 6/4, v/v). $RMN^1H \delta$ (ppm) ($DCCl_3$, 300 MHz) 7,40-7,18 (m, 15H), 5,46-5,44 (m, 1 H), 4,92-4,87 (m, 2H), 4,76-4,70 (m, 2H), 4,58-4,50 (m, 2H), 4,04 (dd, 1 H, $J=3,0$ Hz, $J=8,6$ Hz), 3,96-3,63 (m, 19H), 3,36 (t, 2H, $J=5,1$ Hz), 2,17 (s, 3H). $RMN^{13}C \delta$ (ppm) ($DCCl_3$, 75 MHz) 170,8, 138,8, 138,7, 138,5, 128,8, 128,7, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 98,3, 78,6, 75,6, 74,7, 73,9, 72,2, 71,8, 71,1, 70,5, 69,3, 69,1, 51,0, 21,6. IR (película neta, cm^{-1}): 2866, 2101, 1742, 1453, 1367, 1285, 1234, 1077, 1027, 978, 736, 697. MS (ESI) m/z $[M + NH_4]^+$: 712.

> Preparación del compuesto **31** (escisión del grupo acetilo).

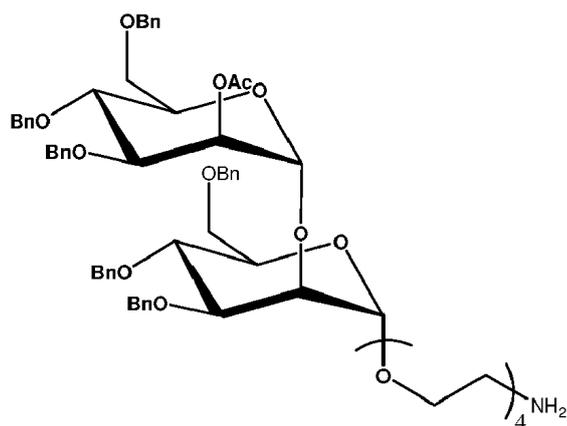
Se disolvió manosa acetilada **30** (150 mg, 0,22 mmoles, 1 equiv) en 1 ml de metanol anhidro y se añadió carbonato de potasio K_2CO_3 catalítico (2 mg, 0,01 mmoles, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el reactivo se hubo hidrolizado (ciclohexano/AcOEt, 5/5, v/v). La solución se sofocó a continuación con una resina Amberlite IR 120 en forma de hidrógeno (H^+) hasta que se alcanzó un pH ácido (aproximadamente $\approx 4-5$). La resina se filtró con metanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna Sephadex G25 eluida con metanol para proporcionar el compuesto **31** (135 mg, 96%) en forma de un aceite de color amarillo. R_f : 0,43 (ciclohexano/AcOEt: 5/5, v/v). $RMN^1H \delta$ (ppm) ($DCCl_3$, 300 MHz) 7,37-7,27 (m, 13H), 7,21-7,18 (m, 2H), 4,98 (d, 1 H, $J=1,5$ Hz), 4,85 (d, 1 H, $J=10,8$ Hz), 4,76-4,66 (m, 3H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,12-4,11 (m, 1 H), 3,91-3,63 (m, 19H), 3,37 (t, 2H, $J=5,1$ Hz), 2,66 (s, 1H, OH). $RMN^{13}C \delta$ (ppm) ($DCCl_3$, 75 MHz) 138,8, 138,7, 138,4, 128,9, 128,7, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 99,8, 80,6, 75,5, 74,8, 73,9, 72,3, 71,5, 71,1, 71,0, 70,5, 70,4, 69,4, 68,7, 67,0, 51,1. IR (película neta, cm^{-1}): 2867, 2101, 1453, 1362, 1284, 1210, 1096, 1059, 1027, 842, 735, 697. $HRMS$ (ESI) m/z : Calculado para $C_{35}H_{45}N_3O_9$ $[M + Na]^+$: 674,3053. Encontrado: 674,3080.

> Preparación del compuesto **32**



El derivado de manosa **29** (63 mg, 0,12 mmoles, 1 equiv.) y la manosa **31** desprotegida (91 mg, 0,14 mmoles, 1,1 equiv.) se disolvieron en una mezcla de 1 ml de diclorometano anhidro y 1 ml de Et_2O anhidro. Se añadieron tamices moleculares (3 Å, 0,7 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos y se añadió NIS (39 mg, 0,17 mmoles, 1,4 equiv) en una porción, seguido inmediatamente por TMSOTf (2 μ L, 11 μ moles, 0,09 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró a través de Celite con Et_2O . El producto filtrado se concentró bajo presión reducida y se diluyó en 100 ml de Et_2O . La capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluida con ciclohexano/AcOEt (7/3, v/v) para proporcionar el compuesto **32** deseado (76 mg, 58%) en forma de un aceite incoloro. R_f : 0,15 (ciclohexano/AcOEt: 7/3, v/v). $RMN^1H \delta$ (ppm) ($DCCl_3$, 300 MHz) 7,41-7,18 (m, 30H), 5,60-5,58 (m, 1 H), 5,14 (d, 1 H, $J=1,2$ Hz), 4,96 (d, 1 H, $J=1,2$ Hz), 4,91 (d, 1 H, $J=2,4$ Hz), 4,88 (d, 1 H, $J=2,7$ Hz), 4,73-4,69 (m, 4 H), 4,63-4,43 (m, 5 H), 4,11-4,09 (m, 1 H), 4,06 - 3,51 (m, 25 H), 3,38 (t, 2 H, $J=5,1$ Hz), 2,16 (s, 3 H). $RMN^{13}C \delta$ (ppm) ($DCCl_3$, 75 MHz) 170,5, 138,9, 138,8, 138,6, 138,4, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 100,0, 99,2, 80,1, 78,6, 75,6, 75,4, 75,2, 75,1, 74,8, 73,8, 73,7, 72,4, 72,3, 71,1, 71,0, 70,5, 70,4, 69,7, 69,5, 69,2, 67,0, 51,1, 21,6. IR (película neta, cm^{-1}): 2865, 2102, 1743, 1496, 1453, 1363, 1284, 1234, 1137, 1078, 1053, 1027, 978, 910, 844. $HRMS$ (ESI) m/z : Calculado para $C_{64}H_{75}N_3O_{15}$ $[M + Na]^+$: 1143,5542. Encontrado: 1143,5559.

> Preparación del compuesto **33**



El compuesto **32** (76 mg, 67 μ moles, 1 equiv.) se disolvió en 0,75 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron trifenilfosfina (20 mg, 76 μ moles, 1,1 equiv.) y agua (2 μ L, 111 μ moles, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el THF y el agua. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluida primero con DCM/MeOH (9/1, v/v) para eliminar las impurezas y a continuación con una mezcla de DCM/MeOH/ NET_3 (80/19/1, v/v/v) para proporcionar el compuesto **33** (45 mg, 61%) en forma de un aceite incoloro. R_f : 0,30 (DCM/MeOH/ NET_3 : 80/19/1, v/v/v). RMN^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 300 MHz) 7,36-7,16 (m, 30H), 5,58-5,55 (m, 1 H), 5,12-5,11 (m, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 4,88 (d, 1 H, $J=2,1$ Hz), 4,85 (d, 1 H, $J=2,1$ Hz), 4,71-4,67 (m, 4H), 4,60-4,40 (m, 5H), 4,09-4,07 (m, 1 H), 4,03-3,48(m, 25H), 3,14 (s, 2H, NH_2), 2,87 (t, 2H, $J=4,5$ Hz), 2,14 (s, 3H). RMN^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 75 MHz) 170,5, 138,9, 138,8, 138,6, 138,4, 128,7, 128,6, 128,5, 128,2, 128,0, 127,9, 127,8, 100,0, 99,2, 80,1, 78,5, 75,6, 75,4, 75,2, 75,0, 74,7, 73,8, 73,7, 72,9, 72,4, 72,3, 72,2, 71,0, 70,6, 70,5, 69,7, 69,4, 69,1, 67,1, 41,8, 21,5. IR (película neta, cm^{-1}): 2866, 1743, 1496, 1453, 1364, 1286, 1234, 1137, 1078, 1055, 1028, 980, 912, 843. HRMS (ESI) m/z : Calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{77}\text{N}_1\text{O}_{15}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 1100,5371. Encontrado: 1100,5395.

15 > Preparación del compuesto **TriDiMan_{C24} 6**.

Se disolvieron ácido tricarbóxico **26** (9 mg, 13 μ moles, 1 equiv.), dimanosa amina **33** (45 mg, 41 μ moles, 3,2 equiv.), DIPEA (25 μ L, 142 μ moles, 10,5 equiv.) y HOBt (7 mg, 50 μ moles, 3,5 equivalentes) en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. A esta solución se le añadió HBTU (18 mg, 50 μ moles, 3,5 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante la noche a reflujo. De acuerdo con el análisis por TLC (DCM/MeOH, 95/5, v/v), la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se aplicó a una columna de gel de sílice, utilizando primero DCM/acetona (5/5, v/v) como eluyente para eliminar las impurezas y a continuación con DCM/MeOH (95/5, v/v) para proporcionar el producto esperado completamente protegido (bencilado y acetilado) (14 mg, 27%) en forma de un aceite de color amarillo. R_f : 0,13 (DCM/MeOH: 95/5, v/v). RMN^1H δ (ppm) (DCCl_3 , 400 MHz) 7,28-7,06 (m, 90H), 6,56 (s, 3H, NH), 5,93 (s, 1 H, NH), 5,46-5,44 (m, 3H), 5,01-5,00 (m, 3H), 4,83 (d, 3H, $J=1,6$ Hz), 4,78 (d, 3H, $J=1,6$ Hz), 4,75 (d, 3H, $J=1,6$ Hz), 4,60-4,56(m, 12H), 4,49-4,31 (m, 15H), 3,96 (t, 3H, $J=2,0$ Hz), 3,90 (dd, 4H, $J=2,8$ Hz, $J=9,4$ Hz), 3,87-3,82 (m, 5H), 3,76 (dd, 4H, $J=2,8$ Hz, $J=9,4$ Hz), 3,73-3,35 (m, 80H), 2,42 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,33 (t, 6H, $J=5,2$ Hz), 2,04 (s, 9 H), 1,27 - 1,13 (m, 44 H), 0,81 (t, 3 H, $J=6,8$ Hz). RMN^{13}C δ (ppm) (DCCl_3 , 100 MHz) 171,5, 170,1, 138,4, 138,3, 138,2, 138,0, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,4, 99,6, 98,8, 79,6, 78,1, 75,2, 75,1, 74,9, 74,6, 74,4, 73,4, 73,3, 72,0, 71,9, 71,8, 70,6, 70,4, 70,1, 70,0, 69,9, 69,3, 69,1, 68,7, 67,4, 66,7, 59,6, 39,2, 37,2, 31,9, 29,8, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 25,7, 22,7, 21,1, 14,1. IR (película neta, cm^{-1}): 2922, 2853, 1743, 1454, 1365, 1235, 1099, 1058, 1028, 737, 698. HRMS (ESI) m/z : Calculado para $\text{C}_{230}\text{H}_{296}\text{N}_4\text{O}_{52}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 3946,0641. Encontrado: 3946,0631.

Este producto intermedio (24 mg, 4 μ moles) se disolvió en 0,5 ml de metanol anhidro y se añadió carbonato de potasio K_2CO_3 catalítico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que apareció un nuevo producto (DCM/MeOH, 95/5, v/v). La solución se sofocó a continuación con una resina Amberlite IR 120 en forma de hidrógeno (H^+) hasta que se alcanzó un pH ácido (aproximadamente $\approx 4-5$). La resina se filtró con metanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se empleó directamente en la etapa de hidrogenolisis. Bajo una atmósfera de argón, al producto bruto anterior disuelto en 0,5 ml de metanol anhidro, se le añadió Pd/C al 20% (5 mg). La mezcla resultante se desgasificó durante treinta minutos en atmósfera de argón. A continuación se sometió a atmósfera de hidrógeno, a 1 atm de presión, durante la noche. La mezcla final se filtró a través de un lecho de Celite con metanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El análisis de TLC (DCM/MeOH, 9/1, v/v) reveló la aparición de un nuevo producto y la desaparición del material de partida en un producto. El residuo se sofocó con una resina Amberlite IR 120 en forma de hidrógeno (H^+) hasta que se alcanzó un pH ácido (aproximadamente $\approx 4-5$). La resina se filtró con metanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna Sephadex G25 eluida con metanol para proporcionar el compuesto **TriDiMan_{C24} 6** (13 mg, 97% en dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo. RMN^1H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 5,04 (s, 3H), 4,90 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 14H), 3,62-3,48 (m, 76H), 3,31 (t, 6H, $J=4,8$ Hz), 2,37 (t, 6 H, $J=5,6$ Hz), 2,10 (t, 2 H, $J=7,6$ Hz), 1,29-1,14 (m, 44 H), 0,82 (t, 3 H, $J=6,0$ Hz). RMN^{13}C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 172,7,

169,1, 101,8, 100,2, 81,0, 80,6, 76,0, 75,7, 75,0, 74,7, 74,4, 72,6, 72,5, 72,1, 71,9, 71,7, 71,6, 71,5, 71,4, 71,3, 71,1, 70,7, 70,5, 70,2, 69,1, 68,9, 68,7, 68,1, 68,0, 63,1, 62,2, 40,5, 37,6, 36,1, 35,7, 33,1, 30,8, 30,7, 30,0, 29,6, 23,7, 14,5. **IR** (película neta, cm^{-1}): 3408, 2924, 2853, 1716, 1647, 1404, 1195, 1128, 1042, 1013, 770, 696, 642, 576. **HRMS** ESI m/z : Calculado para $\text{C}_{98}\text{H}_{182}\text{N}_4\text{O}_{49}$ $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$: 1102,6069. Encontrado: 1102,5831.

5 ➤ *Preparación de trimanósido 5-AF marcado con colorante fluorescente Alexa Fluor 633.*

Se disolvieron el compuesto **Triman**_{C24} **5** (2 mg, $8,3 \cdot 10^{-4}$ mmoles, 1 equiv) y NHS-Alexa Fluor 633 (0,1 mg, mmoles, 0,1 equiv) en 0,1 ml de agua. Se añadió una cantidad catalítica de DMAP a la solución y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en la oscuridad. La solución se purificó después sobre una columna Sephadex G25 con volúmenes precisos de agua. Las primeras fracciones aisladas corresponden a trimanósido **5-AF** marcado con Alexa Fluor 633. Primero, se realizó una titulación UV para obtener una curva de calibración para el NHS-Alexa 633. Las fracciones purificadas por Sephadex se titularon a continuación mediante UV y se determinó el porcentaje de fijación del colorante fluorescente: se evaluó un valor del 1% mediante este método.

➤ *Preparación del Man*_{insatC24}

Se preparó Man_{insatC24} de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de Man_{C11} excepto que el ácido láurico se reemplazó por ácido 10,12-pentacosadiinoico.

RMN ¹H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 4,70 (d, 1 H, $J=1,2$ Hz), 3,90 (s, 2H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,63-3,45 (m, 26H), 3,36 - 3,25 (m, 4H), 2,16 - 2,08 (m, 6H), 1,51 - 1,19 (m, 32H), 0,79 (t, 3H, $J=6,8$ Hz).

RMN ¹³C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 176,5, 172,8, 101,8, 78,0, 77,9, 74,6, 72,6, 72,2, 72,0, 71,7, 71,6, 71,5, 71,4, 71,3, 71,2, 71,1, 70,7, 70,6, 70,5, 68,7, 67,8, 66,5, 63,0, 40,3, 40,2, 37,1, 33,1, 30,8, 30,7, 30,6, 30,3, 30,2, 30,1, 30,0, 29,9, 29,8, 29,6, 27,0, 23,4, 19,7, 14,5.

IR (película neta, cm^{-1}): 3366, 2925, 2855, 1654, 1541, 1507, 1458, 1101, 669, 650.

R_f: 0,57 (DCM/MeOH: 7/3, v/v).

MS ESI m/z $[\text{M} + \text{K}]^+$: 942.

➤ *Preparación de TriMan*_{insatC24}

Se preparó TriMan_{insatC24} de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de TriMan_{C24} excepto que el ácido pentacosanoico se reemplazó por ácido 10,12-pentacosadiinoico.

RMN ¹H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 4,64 (d, 3H, $J=1,6$ Hz), 3,70-3,64 (m, 12H), 3,57-3,40 (m, 60H), 3,31 (t, 3H, $J=8,4$ Hz), 3,26 (t, 3H, $J=4,4$ Hz), 2,37 (t, 6H, $J=6,4$ Hz), 2,11-2,06 (m, 6H), 1,44-1,09 (m, 32H), 0,74 (t, 3H, $J=6,0$ Hz).

RMN ¹³C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 174,7, 168,9, 101,8, 78,0, 77,9, 74,6, 72,6, 72,2, 71,6, 71,4, 71,3, 70,4, 70,2, 69,6, 68,7, 68,6, 67,8, 63,0, 62,0, 41,9, 40,9, 37,1, 33,1, 30,8, 30,7, 30,6, 30,5, 30,3, 30,2, 30,1, 29,9, 29,6, 27,2, 23,8, 19,7, 14,4.

IR (película neta, cm^{-1}): 3353, 2924, 1716, 1636, 1350, 1182, 1095, 1035, 1009, 837, 669.

R_f: 0,18 (DCM/MeOH: 90/10, v/v).

HRMS ESI m/z : Calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_{34}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 1705,9735. Encontrado: 1705,9759.

➤ *Preparación de TriDiMan*_{insatC24}

Se preparó DiMan_{insatC24} de acuerdo con un procedimiento similar al utilizado para la preparación de TrDiMan_{C24}, excepto que:

- el ácido pentacosanoico fue reemplazado por ácido 10,12-pentacosadiinoico, y

- antes del acoplamiento con ácido 10,12-pentacosadiinoico, los grupos bencilo del compuesto 33 se reemplazaron por un grupo acetilo para proporcionar el compuesto 108 (como se ilustra en la Figura 3E)

RMN ¹H δ (ppm) (MeOD, 400 MHz) 4,87 (s, 3H), 4,73 (s, 3H), 3,64-3,50 (m, 14H), 3,46-3,20 (m, 76H), 2,97-2,93 (m, 6H), 2,33 (t, 6H, $J=6,8$ Hz), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,08-1,05 (m, 32H), 0,66 (t, 3H, $J=6,8$ Hz).

RMN ¹³C δ (ppm) (MeOD, 100 MHz) 173,7, 168,8, 104,2, 101,2, 80,6, 80,4, 75,1, 74,7, 72,5, 72,2, 72,1, 71,9, 71,8, 71,7, 71,6, 71,4, 69,4, 69,1, 68,9, 68,7, 68,6, 68,0, 63,2, 63,1, 42,2, 37,0, 34,8, 33,7, 33,1, 30,8, 30,7, 30,6, 30,5, 30,4, 30,2, 29,5, 28,1, 27,0, 26,0, 23,7, 19,7, 14,4. **IR** (película neta, cm^{-1}): 3353, 2924, 1716, 1636, 1350, 1182, 1095, 1035, 1009, 837, 669

- *Determinación de concentraciones críticas de micelas (CMC) y tamaño de partículas.*

Los diámetros hidrodinámicos de las micelas de glicolípidos se midieron en agua utilizando un sistema Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments). Las CMC se midieron utilizando pireno como una sonda fluorescente extrínseca y se llevó a cabo tal como se describe (*Perino et al*, 2011). Brevemente, se disolvió una gama de muestras de glicolípidos en agua (1 ml), con concentraciones que variaban de 1,0 a 0,001 mg/ml. Se preparó una solución de partida de pireno (1 mM) en dimetilsulfóxido y se añadió a cada muestra. La emisión fluorescente de pireno se midió a 25°C utilizando un espectrofluorómetro Fluorolog (Jobin Yvon, Horiba). Las intensidades de emisión de fluorescencia se determinaron a 374 nm (I_{374}) y a 383 nm (I_{383}), con una excitación a una longitud de onda de 339 nm. Las razones de I_{374}/I_{383} se calcularon y representaron gráficamente frente a la concentración de glicolípidos. El valor de CMC se determinó en la intersección de las dos líneas rectas.

- *Resonancia de Plasmón Superficial (SPR).*

Los experimentos de SPR se realizaron utilizando un Biacore 3000. La inmovilización de DC-SIGN humano (Lys62-Ala404, de R&D Systems) en un chip sensor CM5 (GE-Healthcare, Uppsala, Suecia) se realizó inyectando 70 µL de DC-SIGN (50 µg/ml en tampón de formiato, pH 4,3) sobre la superficie activada con N-Etil-N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDC)/N-hidroxisuccinimida (NHS), que proporcionó una señal de aproximadamente 8000 UR, seguida de 20 µL de hidrocloreto de etanolamina, pH 8,5, para saturar los sitios activados libres de la matriz. Los análisis de biosensores se realizaron con solución salina tamponada con HEPES (HEPES 10 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH 7,4) que contenía tensioactivo P20 al 0,005% y CaCl₂ 5 mM como tampón de migración. Todos los experimentos de unión se llevaron a cabo a 25°C con una velocidad de flujo constante de 20 µL/min. Los diferentes compuestos disueltos en el tampón de migración (0,39 a 50 µM) se inyectaron durante 3 min, seguido de una fase de disociación de 3 min. La superficie del chip sensor se regeneró después de cada experimento inyectando 10 µL de EDTA 0,5 M pH 8,0. Un canal simple activado por EDC/NHS y desactivado por etanolamina se utilizó como control. Los parámetros cinéticos se calcularon utilizando el soporte lógico BIAeval 4.1. El análisis se realizó utilizando el modelo simple de unión de Langmuir con k_a/k_d (k_{on}/k_{off}) separadas. Los perfiles de unión específica se obtuvieron después de restar la señal de respuesta del canal de control y de la inyección de tampón blanco. La adaptación a cada modelo se juzgó por el valor de chi cuadrado y la aleatoriedad de la distribución de residuos en comparación con el modelo teórico (unión Langmuir 1:1).

- *Líneas celulares*

Las células MAGI-CCR5 son células HeLa-CD4-LTR-LacZ que expresan los receptores del núcleo CXCR4 y CCR5 (recibidos de NIH AIDS Research and Reference Program, de la Dra. Julie Overbaugh (Chackerian, et al., 1997)). Las células HEK293T se utilizaron para la producción de VIH-1. Las células MCF-7 se utilizaron para los ensayos de viabilidad. Estas líneas celulares se cultivaron a 37°C y CO₂ al 5% en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Lonza) con un suplemento de gentamicina y suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10% (v/v).

Se cultivaron células de riñón de hámster BHK-21 a 37°C en Glasgow MEM (Gibco) con FBS al 10%. La línea celular de *Aedes albopictus* C6/36 se cultivó en medio Leibovitz L15 (Gibco) con un suplemento de FBS al 5% y triptosa al 10% a 22°C en ausencia de CO₂, y se infectó a 28°C en CO₂ al 5%.

- *Generación de células dendríticas derivadas de monocitos humanos.*

Los monocitos humanos elutriados se obtuvieron del French Blood Bank (Etablissement Français du Sang, Estrasburgo, Francia). Para generar células dendríticas derivadas de monocitos, los monocitos se cultivaron a 37°C y CO₂ al 5% en medio RPMI 1640 (Lonza) con un suplemento de FBS al 10%, gentamicina, 50 ng/ml de factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos humanos recombinante (GM-CSF; ImmunoTools) y 10 ng/ml de interleucina-4 humana recombinante (rhIL-4; ImmunoTools), con la readición de citoquinas el día 3. Las células se cosecharon el día 5 y se caracterizaron los marcadores celulares específicos (CD1a, DC-SIGN) por citometría de flujo en un citómetro de flujo FACS Calibur (Beckton-Dickinson) y se analizaron con el soporte lógico CellQuest Pro (BD Biosciences).

- *Análisis de viabilidad celular*

El efecto de los glicolípidos de los manósidos sobre la viabilidad celular se evaluó mediante el control de la actividad de las deshidrogenasas mitocondriales, utilizando el procedimiento colorimétrico MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio), después de la reducción del MTT a MTT formazano. Brevemente, las células confluentes MCF-7 cultivadas en placas de cultivo de 96 pocillos se trataron con diferentes concentraciones de compuestos (en DMSO al 0,1%), con medio solo (control positivo), con DMSO al 0,1% o con amital (30 mM; control positivo). Después de 24 h, se añadió una solución de MTT (300 µg/ml) al medio de cultivo celular durante 2 horas a 37°C. El medio se eliminó a continuación y los cristales de formazano se disolvieron en 100 µl de DMSO. La densidad óptica de las soluciones resultantes se determinó colorimétricamente a 595 nm utilizando un lector de microplacas (BioTek EL808). En este análisis, las células viables de control tenían un índice de viabilidad de 100, mientras que las células expuestas a compuestos citotóxicos serían menos de 100. Para evaluar el efecto de los glicolípidos de manósidos sobre células humanas primarias, las DC se trataron con compuestos en las concentraciones indicadas, y se incubaron a 37°C durante 24 h. Las células se resuspendieron en PBS y se añadió

tinción de células muertas Sytox Red para una excitación a 633 nm (20 nM: Invitrogen) antes del análisis por citometría de flujo.

- *Análisis de citometría de flujo.*

5 La expresión de los marcadores celulares (CD1a, DC-SIGN) se determinó en tampón FACS (FBS en PBS al 1%) a 4°C durante 20 min, utilizando anticuerpos específicos y sus correspondientes controles de isotipo (de BD-Pharmingen): CD1a-alofoficocianina (APC) (HI149), CD209/DC-SIGN-PerCP-Cy5.5 (DCN46).

- *Análisis competitivo entre TriMan_{C24} y gp120 de VIH-1*

10 Las DC humanas (1×10^5 en 100 μ l) se dividieron en partes alícuotas en una placa de microtitulación de 96 pocillos en medio RPMI 1640 sin FBS. Para evaluar la unión de la glicoproteína 120 del VIH-1, se añadió a las células gp120 HIV-1 IIIB recombinante conjugado con FITC (ImmunoDiagnostics Inc, Woburn, MA, USA) a las células (concentración final de 5 μ g/ml) y se incubaron durante 45 min a 37°C. Para los análisis competitivos, las células se pretrataron con manano (100 μ g/ml final) o TriMan_{C24} (100 μ M) durante 30 minutos a 37°C, seguido de incubación con gp120-FITC durante 45 minutos a 37°C. Después del lavado con tampón HBSS (Lonza), se analizó la expresión de la intensidad de fluorescencia en un citómetro de flujo FACS Calibur con el soporte lógico CellQuest Pro.

15 - *Microscopía confocal*

20 Las DC humanas (1×10^5 en 100 μ l de medio RPMI) se expusieron a TriMan_{C24} marcado con Alexa633 (100 μ M final) durante 10 min a 37°C. Cuando se indicó, también se añadió transferrina-Alexa488 (Invitrogen) durante 10 minutos a 37°C. Las células se lavaron a continuación y se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 15 minutos a temperatura ambiente. Los núcleos se marcaron con DAPI (1 μ g/ml final) durante 5 min. Los portaobjetos se montaron utilizando Prolong-Antifade (Molecular Probes). Se tomaron imágenes de las muestras con un microscopio confocal (Zeiss LSM 700) y se analizaron las imágenes con Adobe Photoshop.

25 Para visualizar el efecto sobre DC-SIGN, las células se dejaron sin tratar o se expusieron a TriMan (100 μ M final) durante 45 min a 37°C, se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 15 min a temperatura ambiente, se lavaron y se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,1% durante 3 minutos a 20°C, se lavaron y se marcaron con un clon de anticuerpo monoclonal primario anti-DC-SIGN 111H2 (Canard, et al., 2011), seguido de IgG anti-ratón marcada con FITC secundaria (Southern Biotech). Los núcleos fueron marcados con DAPI. Los portaobjetos se montaron y trataron como se indicó anteriormente.

- *Producción de VIH-1.*

30 Los clones moleculares de VIH-1 NL4-3 (cepa X4) y una versión R5-trópica NL4-3 (Schaeffer, et al., 2004) se transfirieron en células HEK293T y los virus se recogieron de los sobrenadantes 48 horas después. Todas las transfecciones se realizaron utilizando fosfato de calcio para la precipitación de ADN. Las provisiones de partida virales se normalizaron basándose en su contenido de p24 Gag, medido en un análisis de inmunoabsorción con enzima ligada (ELISA) utilizando el kit de mAb para antígeno de VIH Innotest (Innogenetics). La infectividad viral de las provisiones de partida se controló con la línea celular MAGI-CCR5 indicadora, y se enumeraron las células de color azules mediante microscopía óptica.

35

- *Análisis de infección trans de VIH-1*

40 Se diluyeron seriadamente Man_{C1}, Man_{C17} (comparativo) y los compuestos de la invención (Man_{C24}, Man_{C17}, TriMan_{C24}, TriDiMan_{C24}, TriMan_{insatC24} y Man_{insatC24}) en agua. Las DC humanas (1×10^5 en 200 μ l) se pretrataron con diferentes concentraciones de compuestos, o manano (Sigma) o medio de cultivo solo, en medio RPMI 1640 que contenía FBS al 10% durante 45 minutos a 37°C, previa infección con VIH-1 (100 ng de p24Gag) durante 3 h. El exceso de virus y moléculas libres se eliminó mediante tres lavados. Las DC se cocultivaron a continuación con células MAGI-CCR5 (1×10^5) a 37°C en una placa de 48 pocillos. Después de dos días, se cuantificó la infección viral de las células MAGI-CCR5 después de ensayos de beta-galactosidasa y se enumeraron las células de color azul mediante microscopía óptica.

45 - *Determinaciones de la CI₅₀*

Las CI₅₀ se determinaron mediante dilución seriada de cada compuesto. Los análisis de la infección trans se repitieron un mínimo de tres veces, y se determinaron las CI₅₀ utilizando Kaleidagraph.

- *Producción de virus del Dengue (DV2).*

50 El plásmido pDV2, cepa 16681 (5 μ g) (donación del Dr. E. Harris, Universidad de California, Berkeley, USA) se linealizó con *Xba*I, se extrajo con fenol-cloroformo, se precipitó con etanol y NaCl, y se resuspendió en agua libre de ARNasa. El ARN se produjo mediante transcripción *in vitro*, realizada en una reacción de 50 μ l utilizando los sistemas de producción de ARN T7 RiboMax Large-Large (Promega) con un 7mG(ppp)A ARN Cap Structure Analog adicional (New England Biolabs), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La mezcla se incubó durante 4 horas a 37°C. Ésta se utilizó sin purificación adicional para transfectar células BHK-21 (10^6 células/pocillo)

en una placa de 6 pocillos, utilizando el kit Lipofectamine RNAiMax (Invitrogen): Se añadió la mezcla de ARN (50 μ l) en Opti-MEM (200 μ l) a Lipofectamina (50 μ l) en Opti-MEM (200 μ l), se incubó durante 20 min y se agregó a 10^6 células. Después de 3 h, el sobrenadante se eliminó y las células se cultivaron en medio L15 completo. En los días 3, 4 y 5, se recogieron los sobrenadantes, se centrifugaron para eliminar las células y se almacenaron en alícuotas a -80°C .

DV2 se produjo en células de mosquito C6/36 cultivadas a 28°C , por medio de infección con sobrenadantes virales de células BHK. Los sobrenadantes de C6/36 se recogieron cada 2 días hasta el día 16 y se almacenaron en alícuotas a -80°C .

- Efecto de los compuestos sobre las infecciones por DV2.

Se diluyeron seriadamente los compuestos de la invención ($\text{TriMan}_{\text{C}24}$, $\text{TriMan}_{\text{insatC}24}$) en agua. Las DC humanas ($2,5 \times 10^5$ en 200 μ l) en placas de 48 pocillos se pretrataron con diferentes concentraciones de compuestos o medio de cultivo solo, en medio RPMI 1640 sin FBS durante 30 min a 37°C . Se expusieron a DV-2 a una multiplicidad de infección de 1,0, durante 2 horas a 37°C . Las células se lavaron y se cultivaron en medio RPMI completo (condición 1) o en medio completo que contenía los compuestos sometidos a ensayo ($\text{TriMan}_{\text{C}24}$, $\text{TriMan}_{\text{insatC}24}$) (condición 2). Después de 48 h, los sobrenadantes se titularon y las células se sometieron a detección intracelular de antígenos virales. Las DC se fijaron con paraformaldehído al 4% (v/v) y se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,1% (v/v) durante 3 minutos a temperatura ambiente. Después del lavado, se marcaron con anticuerpo monoclonal anti-DV tipo 2 de ratón (3H5.1, Millipore) y se tiñeron con IgG1 anti-ratón de rata conjugada con APC. La intensidad de fluorescencia de las células se analizó mediante citometría de flujo (FACSCalibur, Becton Dickinson), utilizando el soporte lógico Cell Quest Pro.

- Titulación de DV2.

La producción de virus en los sobrenadantes celulares se tituló utilizando un análisis basado en citometría de flujo como se ha descrito (Lambeth et al., 2005). Las células se fijaron y se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,1% durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después del lavado, se marcaron para determinar la expresión intracelular de proteína de envoltura viral con anticuerpo monoclonal de ratón anti-DV tipo 2 (3H5.1, Millipore) y se tiñeron con IgG1 anti-ratón de rata con APC (BD Pharmingen).

b. Resultados

- Solubilidad, concentración crítica de micelas (CMC) y toxicidad celular de los compuestos de la invención

Todos los compuestos sintetizados de la invención se solubilizaron en agua por simple agitación. Estas moléculas no mostraron citotoxicidad en las células, como se muestra por medio de análisis sobre viabilidad en una línea celular humana y por tinción de células muertas de DC, a concentraciones inferiores a 125 μM para compuestos insaturados, y al menos hasta 500 μM para compuestos saturados.

Cuando los compuestos se disolvieron en agua a 0,5 mg/ml, las moléculas de $\text{Man}_{\text{C}17}$; $\text{Man}_{\text{C}24}$ y $\text{TriMan}_{\text{C}24}$ fueron capaces de autoorganizarse en micelas, a una concentración crítica de micelas (CMC) de 112, 97 y 109 μM respectivamente (como se describe en Datos complementarios). El diámetro hidrodinámico de estas micelas fue, respectivamente, de 17, 17 y 39 nm. Notablemente, $\text{TriDiMan}_{\text{C}24}$ y las moléculas comparativas $\text{Man}_{\text{C}1}$ y $\text{Man}_{\text{C}11}$ no pudieron formar micelas.

- Afinidad de unión para DC-SIGN CRD

La afinidad de unión de los derivados de manósidos para el dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD) de DC-SIGN se evaluó mediante resonancia de plasmón superficial (SPR).

Se funcionalizó un chip sensor CM5 con CRD DC-SIGN, y se inyectaron concentraciones crecientes de los diversos compuestos, manano como control positivo y octaetilenglicol (OEG) como control negativo, sobre la superficie del chip. Se determinaron las constantes de velocidad de asociación (kon) y disociación (koff) y la constante de equilibrio de disociación resultante ($K_d = \text{koff}/\text{kon}$) para cada compuesto evaluado (véase la Tabla 1 a continuación). Como era de esperar, el manano se unió eficazmente a la superficie, mientras que el OEG no pudo unirse. El $\text{Man}_{\text{C}1}$ y el $\text{Man}_{\text{C}11}$ no pudieron unirse, el $\text{Man}_{\text{C}17}$ se unió con una baja afinidad, mientras que el $\text{Man}_{\text{C}24}$ mostró una afinidad óptima en el rango submicromolar. Estos datos indicaron que la afinidad de los derivados de manósidos sintetizados por DC-SIGN se correlacionaba con la longitud de la cadena lipídica, lo que sugiere que el radical lipídico potenciaba de forma cooperativa la capacidad de unión de la cabeza polar de manosa. $\text{TriMan}_{\text{C}24}$ y $\text{TriDiMan}_{\text{C}24}$ también se unieron eficazmente a DC-SIGN, con una K_d en el rango bajo micromolar, aunque no presentaron mejoría sobre $\text{Man}_{\text{C}24}$. También se observaron los mismos resultados para los compuestos $\text{TriMan}_{\text{insatC}24}$ y $\text{Man}_{\text{insatC}24}$ que tienen una cadena de alquilo de 24 átomos de carbono que comprende dos enlaces triples adyacentes. En conjunto, estos datos *in vitro* demostraron que los derivados manósidos que contienen una cadena lipídica C_{24} unida covalentemente a una, tres o seis unidades de manosa, se unen al CRD de DC-SIGN con una buena afinidad.

Tabla 1: kon, koff y K_d de derivados de manosa para CRD de DC-SIGN determinados por SPR (No = sin unión).

| Compuesto | Kon ($M^{-1}.s^{-1}$) | Koff (s^{-1}) | KD (μM) |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|
| Man _{C1} | Sin unión | - | - |
| Man _{C11} | Sin unión | - | - |
| Man _{C17} | Unión baja | - | 769 |
| Man _{C24} | 273 | $0,09 \times 10^{-3}$ | 0,32 |
| TriMan _{C24} | 295 | $0,94 \times 10^{-3}$ | 3,19 |
| TriDiMan _{C24} | 396 | $1,20 \times 10^{-3}$ | 3,25 |
| Man _{insatC24} | 538 | $1,38 \times 10^{-3}$ | 2,57 |
| TriMan _{insatC24} | 2410 | $1,13 \times 10^{-3}$ | 0,47 |

- *TriMan_{C24} inhibe la unión de gp120 a las DC*

La capacidad de TriMan_{C24} para inhibir las interacciones de gp120 de VIH-1 con DC-SIGN se expresó en la superficie de las DC. Las DC inmaduras se prepararon por diferenciación de monocitos humanos, en presencia de un cóctel de citocinas. Los niveles de expresión de DC-SIGN se controlaron mediante citometría de flujo. Como se esperaba, los resultados mostraron un alto nivel de expresión en las DC y ninguna expresión en los monocitos de control (Figura 1A). Cuando las células se incubaron con gp120 marcada fluorescentemente, se observó una fuerte unión de gp120 a las DC en comparación con una menor interacción con monocitos (Figura 1 B). Esto demostró que gp120 se une principalmente a DC-SIGN expresado sobre las DC, pero también es posible la interacción con otras proteínas de la superficie celular (Crublet, et al., 2008; Vives, et al., 2005).

Se realizaron análisis competitivos preincubando DC con TriMan_{C24} o manano, seguido de la adición de gp120-FITC (Figura 1C). Los resultados de la citometría de flujo indicaron que TriMan_{C24} era capaz de inhibir la unión de gp120-FITC a las DC. Aunque la competencia no fue completa, a una concentración 100 μM , estos resultados demostraron la capacidad de TriMan_{C24} para interferir, mejor que el manano, en la unión de gp120 a DC.

15 - *TriMan_{C24} induce la internalización parcial de DC-SIGN*

Para obtener una mayor comprensión de las interacciones de TriMan_{C24} con DC-SIGN expresado por DC, se preparó un TriMan_{C24} marcado con fluorescencia conectando Alexa Fluor-633 a grupos hidroxilo de las unidades de manosa. Las DC se expusieron al TriMan_{C24} marcado y se visualizaron mediante microscopía de fluorescencia confocal. Las imágenes revelaron la unión esperada de TriMan_{C24} en la membrana celular y su internalización al citoplasma de la célula (datos no mostrados). Experimentos adicionales utilizando transferrina marcada, un marcador específico de endocitosis mediada por clatrina (Hansen, et al., 1992), demostraron una colocalización entre TriMan_{C24} y transferrina en endosomas tempranos. Tomados en conjunto, estos datos mostraron que TriMan_{C24} se une a la membrana celular y puede ser internalizado por las DC a través de endocitosis mediada por clatrina.

Además, la expresión de DC-SIGN se visualizó con un anticuerpo marcado fluorescentemente mediante microscopía de fluorescencia confocal. En las células no tratadas, DC-SIGN se localizó principalmente en la membrana celular, de acuerdo con informes previos (Engering, et al., 2002). Tras la exposición a TriMan_{C24}, se detectó DC-SIGN tanto en la membrana celular como dentro del citoplasma. Aunque la cantidad de receptor internalizado varió dependiendo de la célula observada, las imágenes revelaron claramente que TriMan_{C24} desencadenaba la internalización de DC-SIGN (datos no mostrados). El efecto de TriMan_{C24} sobre la localización celular de DC-SIGN se evaluó mediante análisis de citometría de flujo de DC, en ausencia o presencia de TriMan_{C24}. Los resultados confirmaron que el DC-SIGN expresado en la superficie celular se regulaba negativamente parcialmente de una manera dependiente de la dosis; aproximadamente 20% de los receptores se internalizaron a una concentración 100 μM . En conjunto, estos datos demostraron la internalización inducida por TriMan_{C24} de DC-SIGN, que puede contribuir a la inhibición de la unión de gp120 de VIH a las DC.

35 - *Los compuestos de la invención inhiben la infección trans por VIH-1 mediada por DC*

Para investigar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la infección trans del VIH-1, los autores de la presente invención eligieron infectar las DC humanas con el fin de imitar mejor las condiciones in vivo. Las DC humanas se expusieron a diferentes compuestos (a saber, Manano (control), Man_{C1} (comparativo), Man_{C11} (comparativo), Man_{C17}, Man_{C24}, TriMan_{C24}, TriDiMan_{C24}, Man_{insatC24} y TriMan_{insatC24}) durante 45 minutos a 37°C, antes de la inoculación con VIH-1 (cepas R5 y X4) durante 3 horas. Después de lavados extensivos para eliminar viriones

y manósidos no unidos, las DC se cocultivaron a continuación con células MAGI-CCR5. Este procedimiento permite la cuantificación precisa de la replicación del VIH-1 en células MAGI-CCR5 indicadoras mediante la detección de la actividad de la beta-galactosidasa. Estas células expresan una copia integrada de la repetición terminal larga (LTR) del VIH fusionada al gen indicador de beta-galactosidasa, y expresan el receptor CD4 y los correceptores CCR5 y CXCR4, necesarios para la entrada de R5 y X4 de VIH-1 respectivamente. Tras la entrada del virus que conduce a la expresión de Tat viral y la activación del LTR, estas células permiten la cuantificación de la infección trans por VIH después de dos días.

Las DC se expusieron primero a la cepa R5 de VIH, principalmente involucradas en infecciones de la mucosa (David, et al., 2001; Grivel, et al., 2011; Yamamoto, et al., 2009), en presencia de cada compuesto a evaluar. Mientras que las moléculas Man_{C1} y Man_{C11} no presentaron una mejor actividad inhibitora que el manano, tanto Man_{C17} como Man_{C24} redujeron la infección trans de una manera dependiente de la dosis (véase la Figura 2A). Esta inhibición fue en el intervalo micromolar alto, con una CI₅₀ de 120 µM. Se realizaron adicionalmente experimentos de dosis-respuesta para comparar la capacidad inhibitora de Man_{C24}, TriMan_{C24} y TriDiMan_{C24}. Cuando se comparó con Man_{C24}, TriMan_{C24} representó la más alta actividad inhibitora en el intervalo sub-micromolar (CI₅₀ de 0,5 µM). Con las concentraciones más altas, la infección *trans* se redujo drásticamente, a un nivel residual de 20% (Figura 2B). Curiosamente, estos hallazgos revelaron una mejor capacidad de TriMan_{C24} para inhibir la transmisión viral que para competir con gp120 en los análisis *in vitro* previos (véase más arriba). TriDiMan_{C24} presentó una actividad inhibitora potente en el intervalo nanomolar (CI₅₀ de 38 nM), aunque la infección sorprendentemente se niveló a 40% (Figura 2C).

Los compuestos insaturados, a saber Man_{insatC24} y TriMan_{insatC24}, también pudieron inhibir la infección trans por VIH-1 R5 de las DC: Man_{insatC24} y TriMan_{insatC24} bloquearon la infección trans por VIH-1 R5 de hasta un nivel residual de 15% y 2% con una CI₅₀ de 61 µM y 0,305 µM, respectivamente. Cabe destacar que TriMan_{insatC24} bloqueó casi por completo la infección trans por VIH a las concentraciones más altas (véase la Figura 2E).

El efecto de TriMan_{C24} sobre la cepa X4 de VIH-1 también se evaluó (véase la Figura 2D). TriMan_{C24} también indujo la inhibición de la infección trans por VIH-1 X4 a un nivel residual de 15% con una CI₅₀ de 7 µM. Estos hallazgos demostraron que TriMan_{C24} era capaz de inhibir la infección trans mediada por DC para ambas cepas R5 y X4 de VIH.

- Compuestos de la invención inhiben la infección por virus del Dengue de DC

El virus del Dengue (DV) es un flavivirus transmitido a través de los mosquitos *Aedes* y se introduce en la piel después de una picadura de mosquito. Las células dendríticas (DC) son altamente permisivas para la replicación del DV, ya que el DV infecta las DC después de unirse a DC-SIGN (Navarro-Sanchez et al., 2003; Tassaneetrithep et al., 2003). Por lo tanto, este virus infecta las DC por infección *cis*.

Existen cuatro serotipos diferentes de dengue (1-4), y los autores de la presente invención han utilizado DV tipo 2 (DV2) para investigar más a fondo la capacidad de los compuestos de la invención (TriMan_{C24} y TriMan_{insatC24}) para inhibir la infección de las DC humanas. Estas células se pretrataron con diferentes concentraciones de compuestos o medio de cultivo solo, durante 30 minutos a 37°C. A continuación se expusieron a DV2 durante 2 horas a 37°C. Las células se lavaron para eliminar el exceso de viriones y compuestos, y se cultivaron adicionalmente en ausencia (condición 1) o en presencia (condición 2) de los compuestos sometidos a ensayo. Después de 48 horas, las células se sometieron a la detección intracelular de antígenos virales, y los sobrenadantes se titularon (no mostrado). Ambos compuestos pudieron inhibir la infección por dengue de las DC. La Figura 3A y la Figura 3B muestran el porcentaje de DC infectadas cuando se incuban con distintas concentraciones de TriMan_{insatC24} en la condición 1 y en la condición 2, respectivamente. Los histogramas muestran claramente los efectos protectores de TriMan_{insatC24}, en particular en la condición 2 en donde TriMan_{insatC24} a 10, 50 y 100 µM permitió reducir el porcentaje de DC infectadas hasta 40%, 20% y 2% respectivamente.

- Los compuestos de la invención inhiben la infección *cis* por VIH-1 y la replicación de DC

Se pretrataron células dendríticas derivadas de monocitos humanos (2×10^5 ; 300 µL) en medio RPMI 1640 que contenía FBS al 10% con anticuerpos anti-DC-SIGN (clon AZND1, Beckman-Coulter; 10 µg/mL) o compuestos TriMan_{C24}, TriMan_{C24insat} (10 y 100 µM) durante 30 minutos a 37°C, antes de la incubación con VIH-1 (cepa R5; 100 ng de p24Gag). Después de 3 horas, las células se sedimentaron y se lavaron exhaustivamente para eliminar el exceso de virus y compuestos. Los días 2, 4 y 7 después de la infección, las células se sedimentaron, se eliminó una alícuota del sobrenadante y se mantuvo a -20°C, y la mitad del sobrenadante se reemplazó por medio de nueva aportación. La replicación viral se controló midiendo los niveles de p24Gag en los sobrenadantes de cultivo mediante un análisis de inmunoabsorción con enzima ligada (ELISA, Innogenetics). Los resultados se muestran en la Figura 5. Claramente parece que la pre-incubación de las DC con TriMan_{C24}, y TriMan_{C24insat} disminuye la cantidad de replicación de VIH R5. Como se muestra en el caso del virus del Dengue, los compuestos de la invención también pueden interferir en la infección *cis* por VIH. El autor de la presente solicitud demuestra adicionalmente que los compuestos de la invención son capaces de prevenir la infección de las líneas celulares distintas de las DC por VIH (datos no mostrados).

c. Discusión

Hoy en día, existen 32 medicamentos antirretrovirales aprobados para terapia, desde el comienzo de la pandemia del SIDA. Todos ellos se dirigen a sitios virales, tales como la entrada, la transcripción inversa, la integración y la maduración (De Clercq, 2007; Flexner, 2007). Sus inconvenientes son la resistencia a los fármacos por el virus y los efectos secundarios inducidos por los fármacos. Un enfoque complementario se dedica ahora a la búsqueda de inhibidores capaces de prevenir la infección de las mucosas y la transmisión. Además, la estrategia de seleccionar células anfitrionas también debería prevenir las mutaciones del virus y la resistencia a los fármacos. En el caso de la infección por el virus del Dengue, que puede conducir a la fiebre del dengue, la fiebre hemorrágica del dengue (FHD) o el síndrome del choque del dengue, actualmente no se dispone de medicamentos antivirales específicos o vacunas. Solo la atención y el tratamiento de apoyo adecuados controlan su morbilidad. Se estima que la incidencia en todo el mundo es de 50 a 100 millones de casos de fiebre de dengue y varios cientos de miles de casos de DHF por año, con una tasa de letalidad de aproximadamente 5% para DHF.

A este respecto, la presente invención proporciona nuevos derivados de manósidos que comprenden una cola lipídica capaz de interactuar con el dominio extracelular de DC-SIGN, como se demuestra mediante análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). Una unidad de manosa, tal como en $\text{Man}_{\text{C}24}$, fue suficiente para una interacción eficaz con CRD de DC-SIGN, con una K_d en el intervalo submicromolar. La correlación entre la longitud de la cadena lipídica y la afinidad de unión de las moléculas resaltó el papel del radical lipídico, al ayudar a la cabeza polar de la manosa a una unión óptima. Los datos de SPR *in vitro* se correlacionados con los resultados de infección *trans* por VIH-1, ya que las moléculas con una cadena lipídica corta ($\text{Man}_{\text{C}1}$ y $\text{Man}_{\text{C}11}$) fueron incapaces de unirse a DC-SIGN y actuar como inhibidores. Una cadena C_{17} pareció ser la longitud mínima para la actividad. Aunque $\text{Man}_{\text{C}17}$ y $\text{Man}_{\text{C}24}$ mostraron distintas afinidades *in vitro*, ambos fueron capaces de inhibir la infección *trans* en un grado similar.

También se demostró que los compuestos de la invención - $\text{TriMan}_{\text{C}24}$ y $\text{TriMan}_{\text{insatC}24}$ - fueron capaces de inhibir la infección directa de las DC por el virus del Dengue. En particular, cuando se utilizó $\text{TriMan}_{\text{insatC}24}$ antes y durante la infección de las DC, éste fue capaz de inhibir la infección de las DC después de 2 días, con una CI_{50} en el intervalo micromolar bajo (por debajo de $10 \mu\text{M}$) (véase la Figura 3B).

Los resultados obtenidos para los compuestos de la invención fueron sorprendentes a la vista de estudios previos que sugerían que se requerían estructuras con alto contenido de manosa, tales como la de los dendrímeros, para obtener una alta afinidad por DC-SIGN.

Algunos compuestos de la invención ($\text{Man}_{\text{C}17}$, $\text{Man}_{\text{C}24}$ y $\text{TriMan}_{\text{C}24}$) poseen la propiedad de autoorganizarse en micelas en medio acuoso con una CMC de aproximadamente $100 \mu\text{M}$. Sin embargo, se demostró que los compuestos de la invención podían inhibir la infección *trans* viral a concentraciones inferiores a su CMC. A este respecto, debe tenerse en cuenta que $\text{TriDiMan}_{\text{C}24}$ no pudo formar micelas.

Tales resultados sugieren fuertemente que los compuestos de la invención son capaces de ejercer sus actividades biológicas como una sola molécula sin ser autoensamblados en micelas. En otras palabras, la actividad biológica de los compuestos de la invención, a saber, su afinidad por DC-SIGN, su capacidad para competir por la unión a gp120 de DC-SIGN y su capacidad para inhibir la infección *trans* por VIH-1 y la infección *cis* por dengue de las DC - pueden ser el resultado de una sinergia entre su cadena lipídica y su radical de manosa en lugar de su estructuración en micelas.

Perceptiblemente, los compuestos de la invención se sintetizaron en etapas fáciles y eficaces. Son solubles en agua y no presentan citotoxicidad *in vitro*.

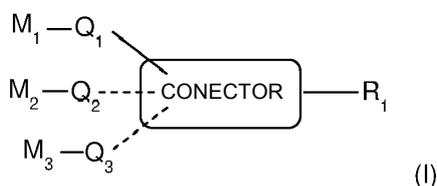
A la vista de los análisis experimentales descritos anteriormente, los compuestos de la invención - y en particular $\text{TriMan}_{\text{C}24}$ - pueden afectar a la infección *trans* por VIH mediante mecanismos complementarios distintos. La hipótesis más probable se basa en la estrategia de blindaje, en la que la unión de $\text{TriMan}_{\text{C}24}$ a DC-SIGN en la membrana celular de DC impide el anclaje de gp120 de VIH-1 a este receptor. Además, la regulación a la baja de DC-SIGN desde la superficie de la célula puede mejorar el efecto protector de $\text{TriMan}_{\text{C}24}$. También se podría hipotetizar sobre un efecto directo de $\text{TriMan}_{\text{C}24}$ sobre la partícula de virus. Los mecanismos inhibidores exactos siguen teniendo que ser investigados.

Referencias

- Alvarez et al. (2002), *J. Virol.* 76, 6841-6844.
 Baleux, et al. (2009). *Nat. Chem. Biol.* 5, 743-748.
 5 Banchereau et al., (2000) *Annu. Rev. Immunol.*, 18, 767-811
 Banoub et al. 1986, *Tet. Lett.* 27, 4145-4148
 Canard, et al. (2011). *Immunol. Lett.* 135, 165-172.
 Cavrois, et al. (2007). *PLoS Pathog.* 3, e4.
 Chackerian, et al. (1997). *J. Virol.* 71, 3932-3939.
 10 Crublet, et al.; (2008) *J. Biol. Chem.* 283, 15193-15200.
 David, et al.; (2001). *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 17, 59-68.
 De Clercq, E. (2007). *Nat. Rev. Drug Discov.* 6, 1001-1018.
 Duffels, A., et al. D. (2000). *Chem. Eur. J.* 6, 1416-1430.
 Engering, A., et al. (2002). *J. Immunol.* 168, 2118-2126.
 15 Feinberg, H., et al. (2001), *Science* 294, 2163-2166.
 Flexner, C. (2007), *Nat. Rev. Drug Discov.* 6, 959-966.
 Frison et al. (2003), *Journal of Biological Chemistry*, 278, 23922-23929
 Geijtenbeek, TB, et al. (2000) *Cell* 100, 587-597.
 Geijtenbeek y van Kooyk (2003). *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 276, 31-54.
 20 Geijtenbeek y van Kooyk (2003). *APMIS* 111, 698-714.
 Geijtenbeek et al. (2003), *J. Exp. Med.* 197, 7-17.
 Grivel, et al. (2011), *J. Transl. Med.* 9 Supl 1, S6.
 Gurney, K.B., et al. (2005), *J. Virol.* 79, 5762-5773.
 Hansen, et al. (1992). *Exp. Cell Res.* 199, 19-28.
 25 Hatch, et al. (2008) *ChemBioChem.* 9, 2433-2442.
 Hu, J., et al. (2000) *J. Virol.* 74, 6087-6095.
 Kikkeri, et al. (2009). *Chem. Com.* 235-237.
 Khlar, et al. (2009). *Chem. Com.* 4121-4123.
 Kooyk y Geijtenbeek, (2003), *Nat Rev Immunol.*, 3, 697-709.
 30 Kooyk y Geijtenbeek, (2004). *J. Virol.* 78, 8322-8332.
 Lambeth, C.R., et al., (2005), *J. Clin. Microbiol.* 43: 3267-3272.
 Martinez-Avila, et al. (2009). *Chemistry* 15, 9874 - 9888.
 Mitchell, et al. (2001). *J. Biol. Chem.* 276, 28939-28945.
 Navarro-Sánchez, et al. (2003), *EMBO Rep.* 4: 723-728.
 35 Oversteegen et al. (2007) *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007, 951-952
 Perino, et al. (2011) *Macromol. Chem. Phys.* 212 (2), 111-117.
 Piguet y Steinman, (2007). *Trends Immunol.* 28, 503-510.
 Sattin, et al. (2010). *ACS Chem. Biol.* 5, 301-312.
 Schaeffer, et al. (2004) *J. Virol.* 78, 1375-1383.
 40 Shen et al. (2010). *J. Leukoc. Biol.* 87, 663-670.
 Sidobre, et al. (2002). *Biochem J* 365, 89-97.
 Su, et al. (2010). *Eur. J. Med. Chem.* 45, 2713 - 2718.
 Tabarani, et al. (2006). *FEBS Lett.* 580, 2402-2408.
 Tassaneetrihthep, et al. (2003). *J. Exp. Med.* 197, 823-829.
 45 Tilton y Doms, (2010), *Antiviral Res.*, 85, 91-100.
 Wang, et al. (2004) *Chin. Med. J. (Engl)* 117, 1395 - 1400.
 Wang, (2008). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373, 561-566.
 Wang, et al. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 3690-3695.
 Wiley y Gummuluru, (2006). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 738-743.
 50 Wilkinson y Cunningham. (2006). *Curr. Drug Targets* 7, 1563-1569.
 Wu y KewalRamani, (2006). *Nat. Rev. Immunol.* 6, 859-868.
 Yamamoto, et al. (2009). *PLoS Pathog.* 5, e1000279.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



en donde

- 5 - R_1 es un alquilo C_{17} - C_{30} lineal saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C_1 - C_3 ,
- M_2 - Q_2 y M_3 - Q_3 están presentes opcionalmente,
- M_1 se selecciona del grupo que consiste en manosilo, dimanosilo y trimanosilo,
- 10 - M_2 y M_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en manosilo, dimanosilo, trimanosilo y radicales de agentes terapéuticos, preferiblemente radicales de agentes anti-infecciosos, que tiene un peso molecular de a lo sumo 800 g/mol^{-1} .
- Q_1 , Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente del grupo de espaciadores basados en oligoéteres que comprenden al menos un radical $-(R_8O)_n-$ en donde R_8 es un alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado y n es un número entero de 2 a 10.
- 15 - CONECTOR se selecciona entre conectores bifuncionales, trifuncionales y tetrafuncionales que tienen una cadena principal de 1 a 20 átomos de carbono y al menos dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O,
- o una sal, solvato o éster del mismo farmacéuticamente aceptables, para su uso como fármaco.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso como fármaco, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

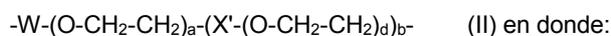
- (i) $-(CH_2)_pCH_3$ en donde p es un número entero de 16 a 29;
- (ii) $-(CH_2)_p-M-(CH_2)_q-CH_3$ en donde M es $CH=CH$ o $C\equiv C$ y p y q son números enteros de 0 a 27 con la condición de que $14 \leq p + q \leq 27$
- 25 (iii) $-(CH_2)_p-K-(CH_2)_q-M-(CH_2)_r-CH_3$ en donde K y M se seleccionan independientemente entre $CH=CH$ y $C\equiv C$, y p , q y r son números enteros de 0 a 25 con la condición de que $12 \leq p + q + r \leq 25$;
- (iv) $-(CH_2)_p-K-(CH_2)_q-M-(CH_2)_r-P-(CH_2)_s-CH_3$, en donde K , M y P se seleccionan independientemente entre $CH=CH$ y $C\equiv C$, y p , q , r y s son números enteros de 0 a 23 con la condición de que $10 \leq p + q + r + s \leq 23$; y
- (v) $-(CH_2)_p-C=C-C-(CH_2)_q-CH_3$ en donde p y q son números enteros de 0 a 26 con la condición de que $13 \leq p + q \leq 26$

30 3. En compuesto de la reivindicación 2, para su uso como fármaco en donde

R_1 es $-(CH_2)_p-K-(CH_2)_q-M-(CH_2)_r-CH_3$ en donde K y M son $C\equiv C$ y q es 0.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como fármaco en donde M_1 , M_2 y M_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de $Man \alpha$, $Man \alpha(1 \rightarrow 2)Man \alpha$, $Man \alpha(1 \rightarrow 3)Man \alpha$, $Man \alpha(1 \rightarrow 4)Man \alpha$ y $Man \alpha(1 \rightarrow 6)Man \alpha$.

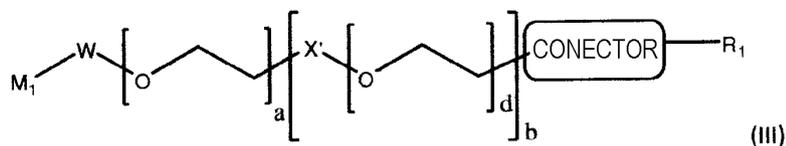
35 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como fármaco en donde Q_1 , Q_2 y Q_3 se seleccionan independientemente del grupo de radicales de fórmula (II):



- W se selecciona entre $NH-(CH_2)_f$, $O-(CH_2)_f$ y $S-(CH_2)_f$ en donde f es un número entero de 1 a 5.
- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5,
- 40 - b es 0 o 1

- d es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y
- X' es -NH-C(O)-(CH₂)_e- o -OC(O)-(CH₂)_e- en donde e es un número entero de 1 a 4.

6. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso como fármaco, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en compuestos de fórmula (III)



5

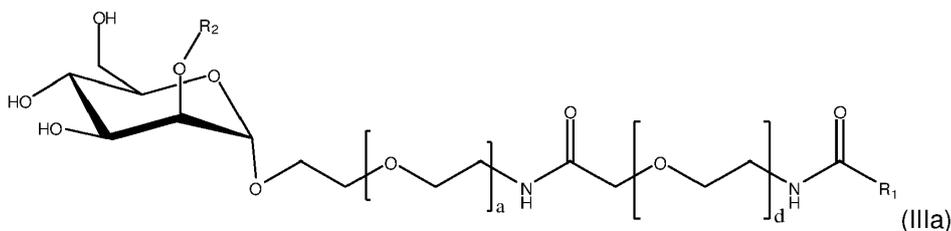
En donde:

- CONECTOR es un conector bifuncional que tiene una cadena principal de 1 a 20 átomos de carbono y que comprende al menos dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O,
- R₁ es un alquilo C₁₇-C₃₀ lineal saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C₁-C₃,
- M₁ es manosilo o dimanosilo,
- W se selecciona entre -NH-(CH₂)_f-, -O-(CH₂)_f- y -S-(CH₂)_f- en donde f es un número entero de 1 a 5, preferiblemente 2,
- X' es -NH-C(O)-(CH₂)_e- o -O-C(O)-(CH₂)_e- en donde e es un número entero de 1 a 4,
- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5,
- b = 1, y
- d es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5

10

15

7. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso como fármaco, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en compuestos de fórmula (IIIa)



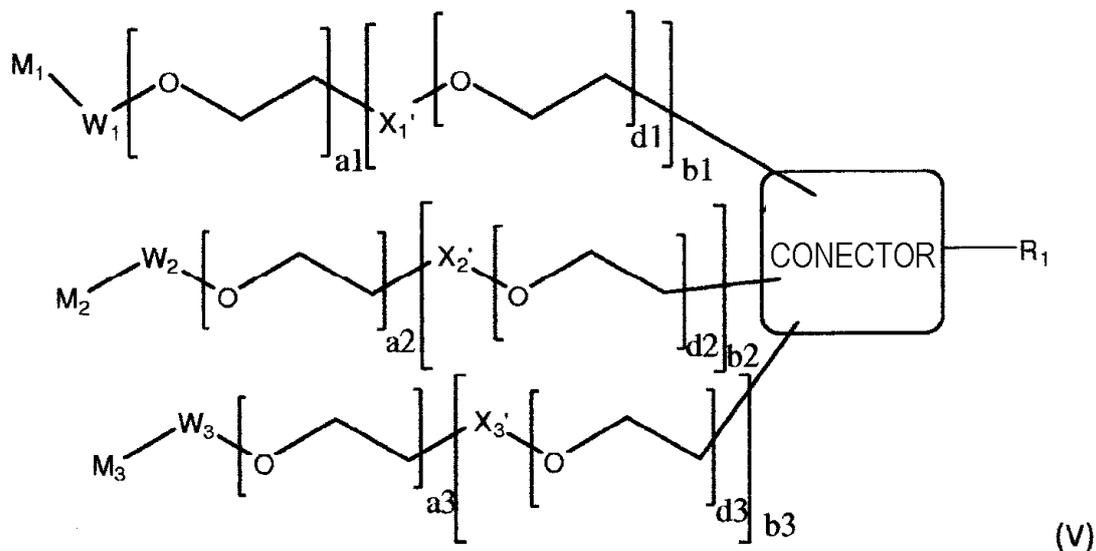
20

en donde

- R₂ es H o un residuo α-manosilo,
- R₁ se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
- a es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y
- d es un número entero de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5

25

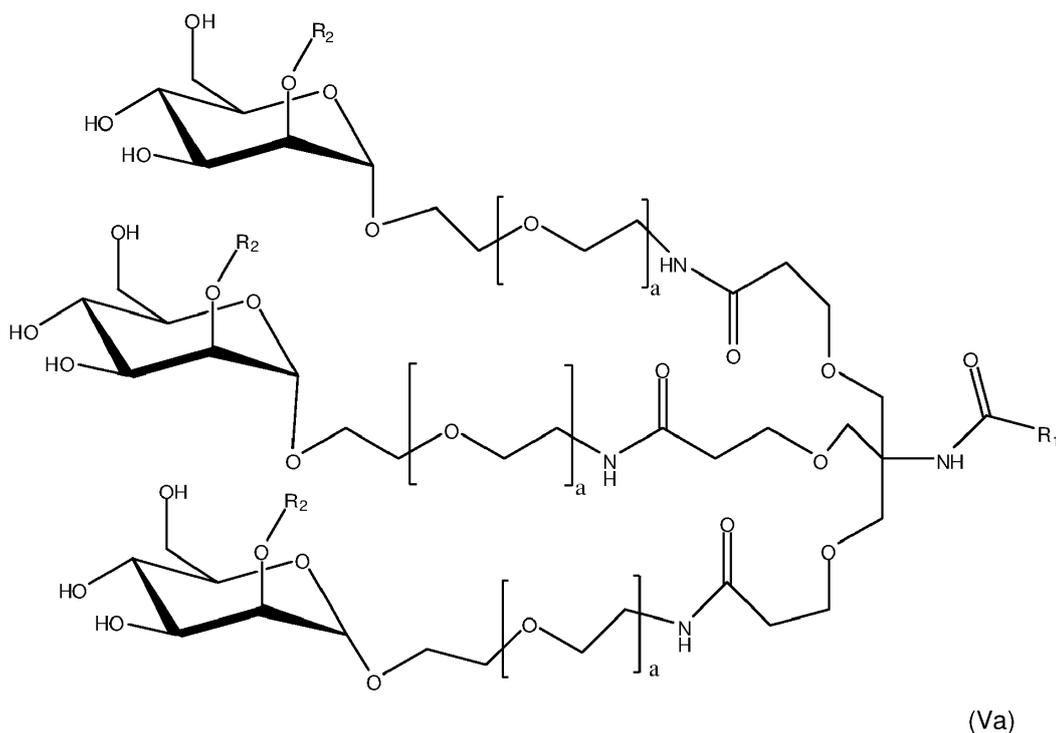
8. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso como fármaco, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en compuestos de fórmula (V)



En donde:

- CONECTOR es un conector tetrafuncional que tiene una cadena principal de 1 a 20 átomos de carbono y que comprende al menos dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O,
- 5 - R1 es una cadena de alquilo C₁₇-C₃₀ lineal, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C₁-C₃,
- M₁ es manosilo o dimanosilo,
- M₂ y M₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en manosilo, dimanosilo y radicales de agentes terapéuticos, preferiblemente radicales de agentes anti-infecciosos, que tienen un peso molecular de a lo sumo 800 g/mol⁻¹,
- 10 - W₁, W₂ y W₃ se seleccionan independientemente entre -NH-(CH₂)_f-, -O-(CH₂)_f- y -S-(CH₂)_f- en donde f es un número entero de 1 a 5, preferiblemente 2,
- X'₁, X'₂ y X'₃ se seleccionan independientemente entre -NH-C(O)-(CH₂)_e- y -O-C(O)-(CH₂)_e- en donde e es un número entero de 1 a 4,
- 15 - a₁, a₂, a₃, d₁, d₂ y d₃ son números enteros seleccionados independientemente entre números enteros que oscilan de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 5, y
- b₁, b₂ y b₃ se seleccionan independientemente entre 0 y 1,

9. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso como fármaco, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en compuestos de fórmula (Va):



en donde:

- R₂ es H o residuo α-manosilo,
- R₁ se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y
- a es un número entero de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 o 9, para su uso como fármaco, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R₂ es H, R₁ es -(CH₂)₁₆CH₃, a es 3 y b es 4;
- un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R₂ es H, R₁ es -(CH₂)₂₃CH₃, a es 3 y b es 4;
- un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R₁ es -(CH₂)₈-C≡C-C≡C-(CH₂)₁₁-CH₃, R₂ es H, a es 3, y b es 4;
- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₂₃CH₃, R₂ es H, y a es 3;
- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₂₃CH₃, R₂ es α-manosilo, y a es 3;
- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₈-C≡C-C≡C-(CH₂)₁₁-CH₃, R₂ es H, y a es 3; y
- un compuesto de fórmula (Va), en donde, R₁ es -(CH₂)₈-C≡C-C≡C-(CH₂)₁₁-CH₃, R₂ es α-manosilo y a es 3.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa causada por un patógeno seleccionado del grupo que consiste en *Tuberculosis mycobacterium*, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans*, *Leishmania* sp., virus del Ebola, virus de Marburgo, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C, virus del Dengue, virus del Nilo Occidental, virus Aura, Herpes simple, virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), Sarampión, influenza aviar H5N1 y citomegalovirus.

13. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6-10 como ingrediente activo, (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y (iii) un agente terapéutico opcional.

14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. Un preservativo recubierto con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o con una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 13.

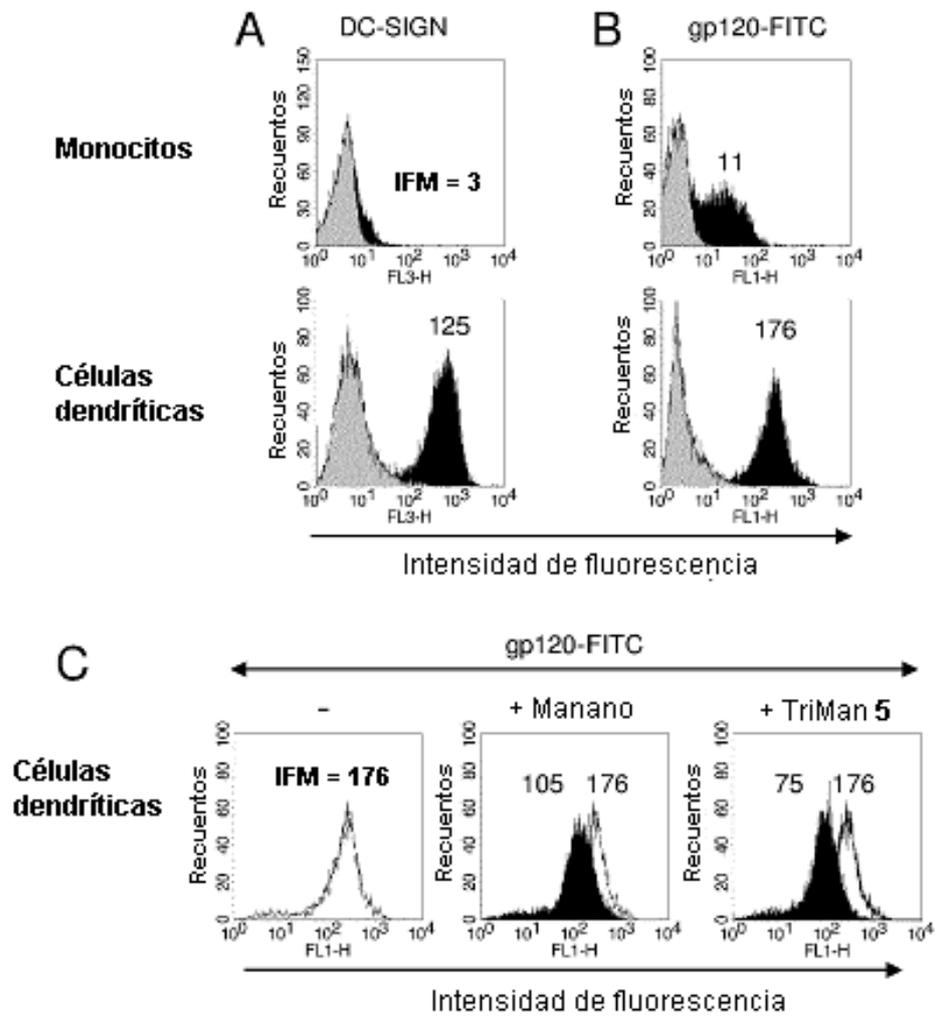


Figura 1

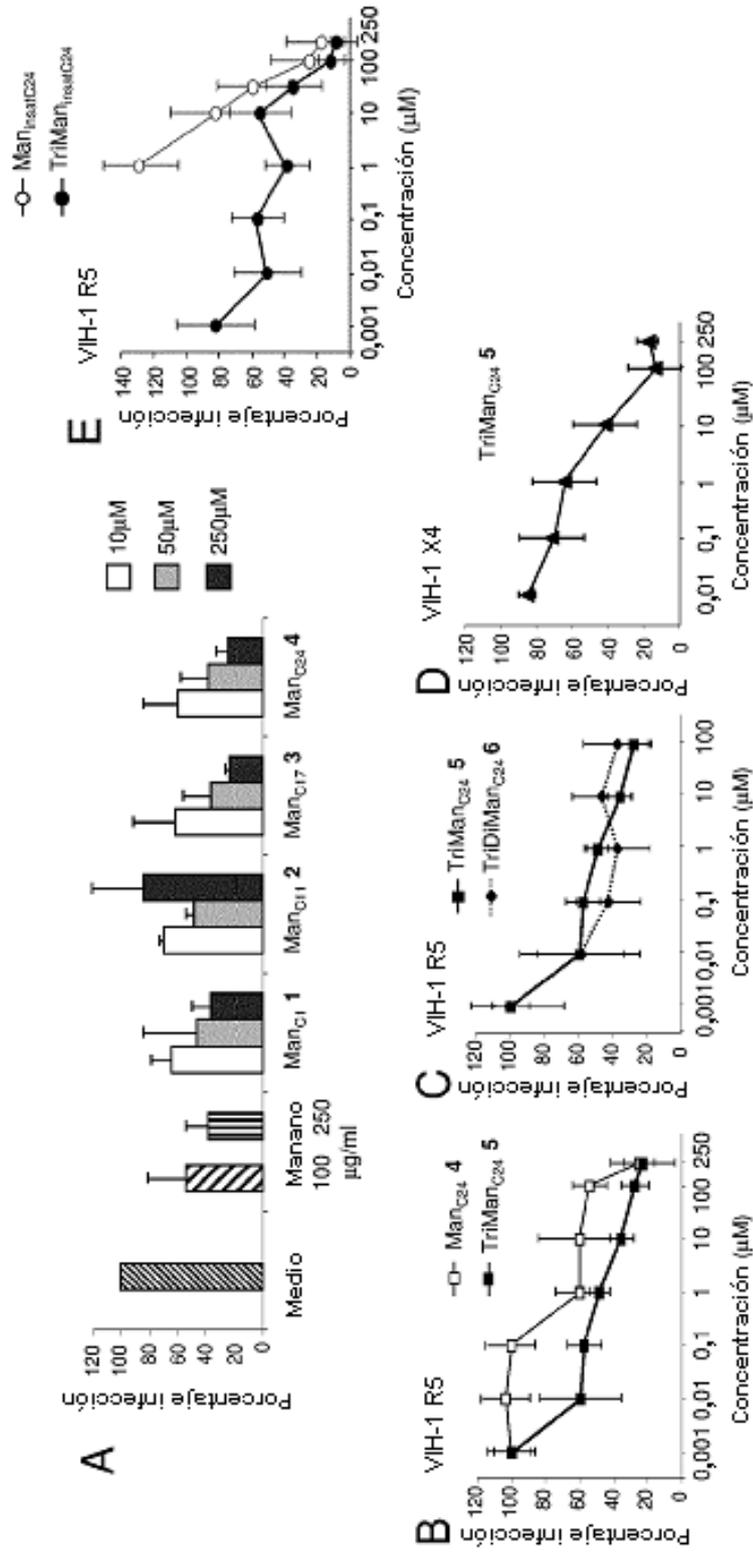


Figura 2

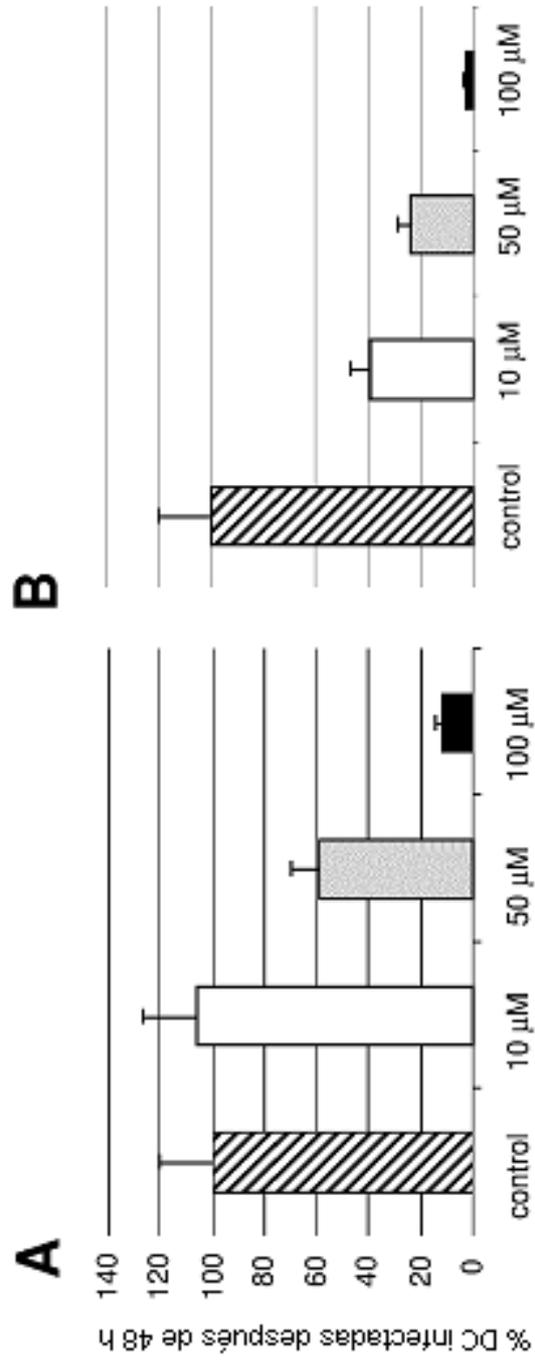


Figura 3

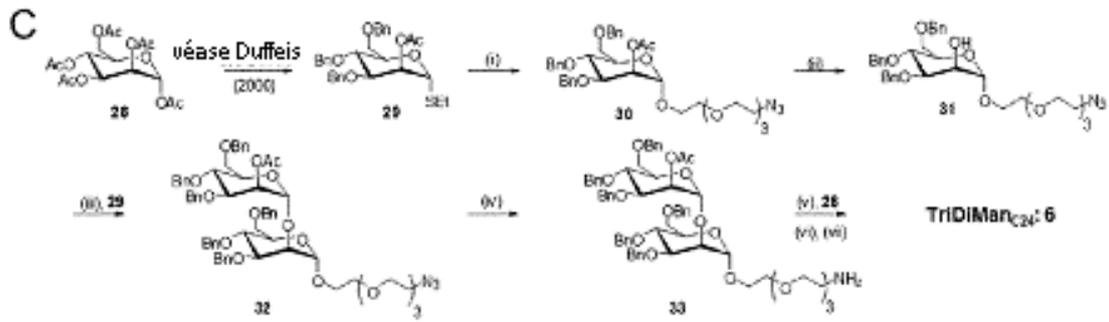


Figura 4C

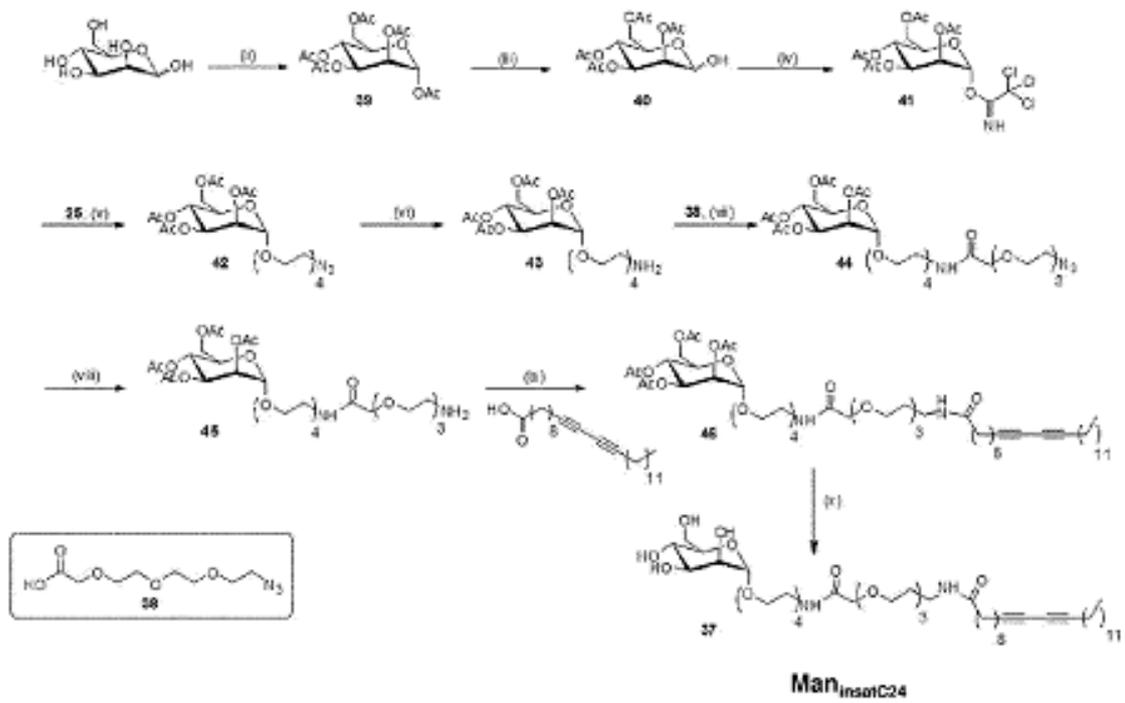


Figura 4D

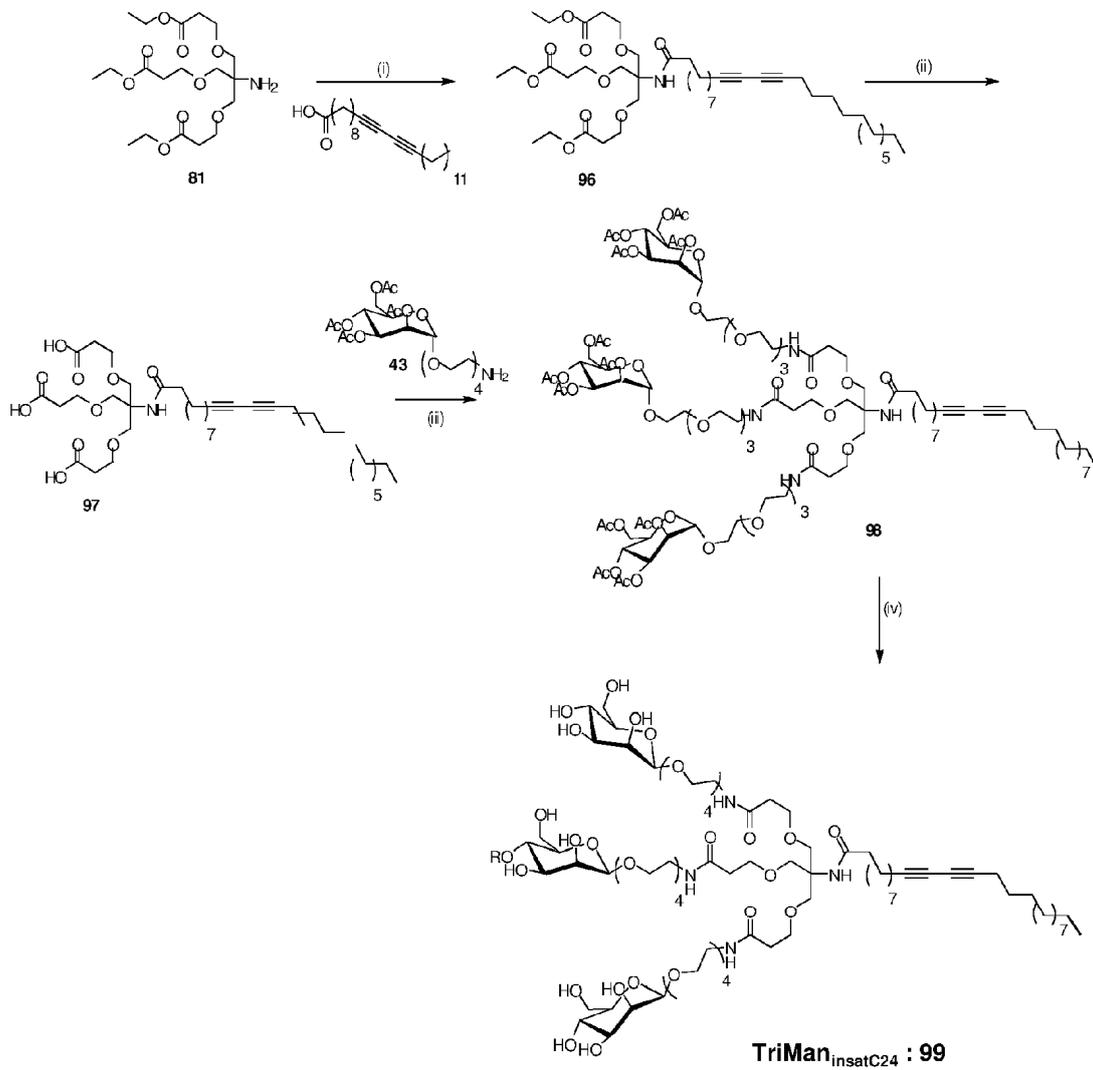


Figura 4E

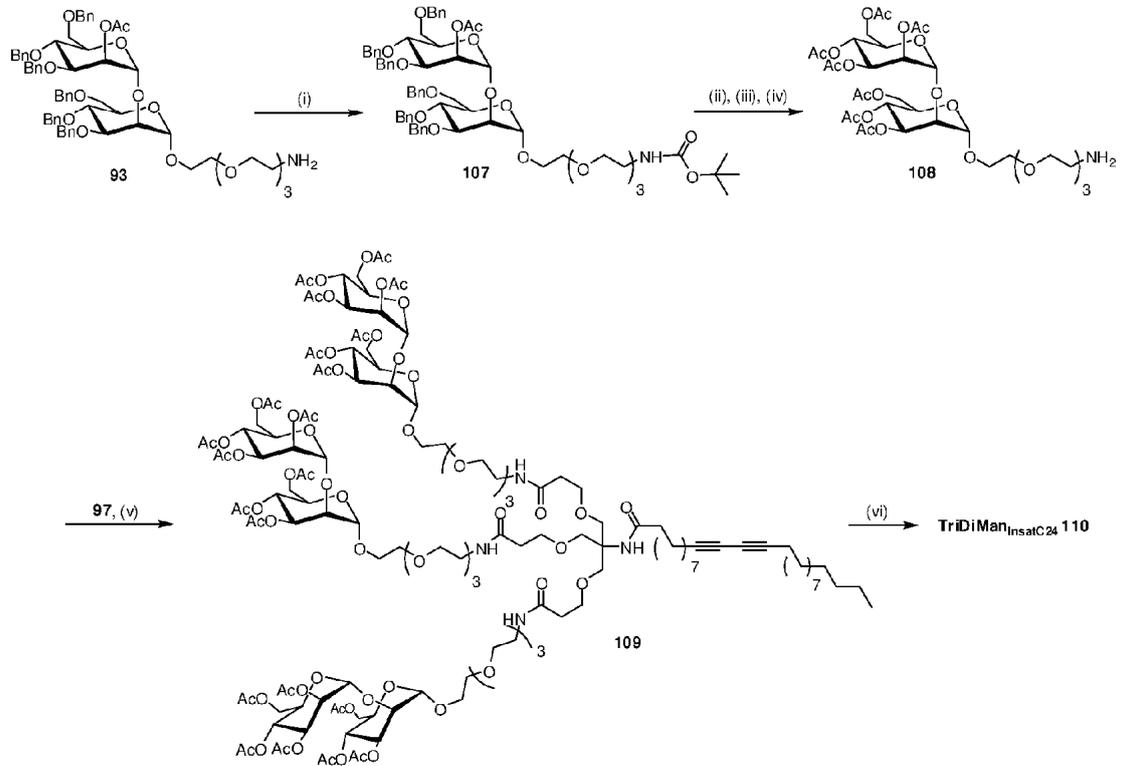


Figura 4F

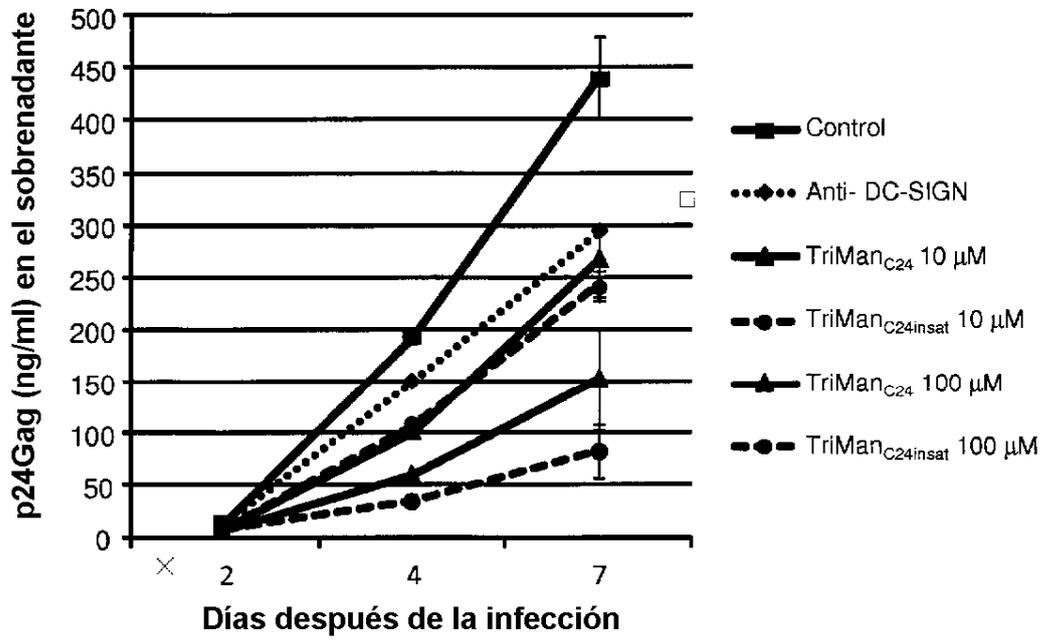


Figura 5