

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 162**

51 Int. Cl.:

C07H 15/04 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/7028 (2006.01)

C07D 309/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/NZ2013/000224**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14088432**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13861372 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2928902**

54 Título: **Compuestos conjugados**

30 Prioridad:

06.12.2012 NZ 60408512

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

13.03.2020

73 Titular/es:

**VICTORIA LINK LIMITED (100.0%)
Room RB905 Level 9 Rankin Brown (Library)
Building, Kelburn Parade, Kelburn
Wellington 6012, NZ**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, REGAN JAMES;
COMPTON, BENJAMIN JASON;
HAYMAN, COLIN MALCOLM;
HERMANS, IAN FRANCIS;
LARSEN, DAVID SAMUEL;
PAINTER, GAVIN FRANK y
RONCHESE, FRANCA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 748 162 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 conjugados

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

5 La presente divulgación se refiere generalmente a ciertos análogos de esfingoglucolípidos y derivados de péptido de los mismos, composiciones que comprenden estos compuestos, que incluyen composiciones farmacéuticas y composiciones de adyuvante, procesos de preparación de los compuestos, y métodos de prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones usando dichos compuestos, especialmente enfermedades o afecciones relacionadas con cáncer, infección, trastornos atópicos, enfermedad autoinmunitaria o diabetes.

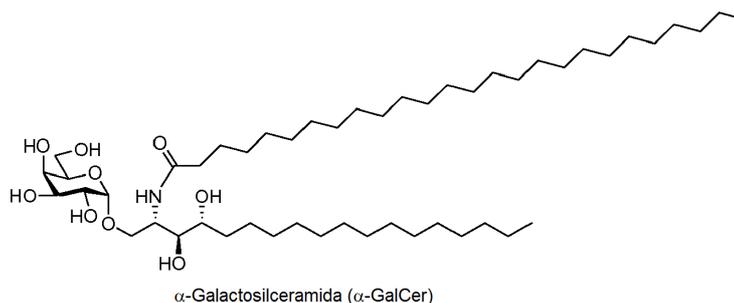
ANTECEDENTES

10 Los linfocitos T citolíticos espontáneos (NKT) invariantes son un subconjunto de linfocitos T que participan en una amplia variedad de enfermedades. En algunas circunstancias pueden potenciar la respuesta a la infección (Kinjo, Illarionov et al. 2011) y cáncer (Wu, Lin et al. 2011), pero también poseen la capacidad de suprimir enfermedad autoinmunitaria (Hong, Wilson et al. 2001) y diabetes de tipo II. La activación de linfocitos NKT también puede conducir a respuestas inmunitarias no deseables tales como las relacionadas con alergia (Wingender, Rogers et al. 15 2011), autoinmunidad (Zeng, Liu et al. 2003) y aterosclerosis (Tupin, Nicoletti et al. 2004).

A diferencia de los linfocitos T convencionales que están restringidos por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que presentan antígenos de péptido, los linfocitos NKT están únicamente restringidos por proteínas CD1d (Bendelac, Savage et al. 2007). Las proteínas CD1d pertenecen a la familia CD1 que contiene cinco miembros, CD1a-e. Al igual que las moléculas de MHC, los miembros de la familia CD1 contienen todos una región de unión al antígeno que está flanqueada por dos hélices α antiparalelas que se sientan encima de una hoja β . A diferencia de las moléculas de MHC, la región de unión de las proteínas CD1 contiene dos sitios de unión hidrófobos grandes que son aptos para unir los antígenos de lípido en vez de antígenos basados en péptido (Li, Girardi et al. 2010). La α -galactosilceramida (α -GalCer) es el antígeno de linfocitos NKT más estudiado y activa potentemente linfocitos NKT humanos y de ratón (Kawano, Cui et al. 1997). En estudios en animales, se informa que la α -GalCer es útil en el tratamiento de varias enfermedades que incluyen cáncer (Morita, Motoki et al. 1995; Motoki, Morita et al. 1995) y enfermedad autoinmunitaria (Hong, Wilson et al. 2001). El compuesto también se ha mostrado que funciona como un potente adyuvante de vacuna en el tratamiento y la profilaxis de cáncer y enfermedad infecciosa (Silk, Hermans et al. 2004). Esta actividad de adyuvante se ha atribuido a interacciones estimulantes entre linfocitos NKT 20 activados y células dendríticas (DCs), las células presentadoras de antígenos más potentes en el cuerpo. Como consecuencia, las DCs se vuelven capaces de promover respuestas inmunitarias adaptativas fuertes (Fujii, Shimizu et al. 2003; Hermans, Silk et al. 2003).

Existe un interés considerable en las vacunas terapéuticas para el tratamiento de cáncer. El objetivo es estimular la expansión clonal de linfocitos T dentro de un hospedador que son capaces de reconocer y destruir células tumorales, dejando los tejidos normales intactos. Esta especificidad se basa en el reconocimiento de fragmentos de proteínas únicos, derivados de tumor, presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) sobre la superficie celular del tumor. Las vacunas usadas en este contexto normalmente implican la inyección de "antígenos tumorales" asociados a tumor definidos, o sus fragmentos de péptido, junto con adyuvantes inmunitarios capaces de conducir una respuesta inmunitaria. En ausencia de dichos adyuvantes, puede suceder el resultado opuesto, siendo los antígenos tumorales en realidad "tolerados" por el sistema inmunitario en vez de provocar el rechazo tumoral. Los avances en esta terapia son, por tanto, dependientes de combinaciones apropiadas de antígeno y adyuvante (Speiser y Romero 2010). 35

40 Cuando se incorpora en una vacuna, α -GalCer debe ser primero adquirida por células presentadoras de antígenos en el hospedador, y luego presentada a linfocitos NKT dentro del entorno local (Fujii, Shimizu et al. 2003; Hermans, Silk et al. 2003). Este proceso pone los dos tipos de célula en estrecha asociación, que permite que señales estimulantes pasen del linfocito NKT a la célula presentadora de antígenos. 45



Y, lo que es más importante, si las mismas células presentadoras de antígenos adquieren los antígenos definidos de la vacuna, las señales estimulantes recibidas a través de la interacción con linfocitos NKT se pueden traducir

directamente en una capacidad superior para provocar la proliferación clonal de linfocitos T específicos de antígeno con capacidad para destruir (Hermans, Silk et al. 2003; Semmling, Lukacs-Kornek et al. 2010). Una forma de lograr esto es cargar células presentadoras de antígenos *ex vivo* con material antigénico y ligandos de linfocitos NKT (Petersen, Sika-Paotonu et al. 2010). Aunque es un enfoque prometedor, en la clínica esto requiere leucaféresis y el cultivo *ex vivo* de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) durante 7 días en una instalación estéril altamente controlada para generar células presentadoras de antígenos suficientes, que es un proceso engorroso y costoso. Una alternativa es dirigir las células presentadoras de antígenos *in vivo*, con unión covalente de antígeno a ligando de linfocitos NKT que asegura la entrada en la misma célula. Aunque se usa satisfactoriamente con otros compuestos de adyuvante inmunitario, que incluye la unión covalente de un agonista de TLR2 a péptidos MUC1 (Cai, Huang et al. 2011), el enfoque no se ha considerado como fácilmente aplicable a α -GalCer debido a que la unión química del péptido dará como resultado un conjugado con capacidad significativamente reducida, o ninguna, para estimular linfocitos NKT. En particular, se requieren los restos de lípido específicos de α -GalCer para la unión óptima en los sitios A y F de CD1d, y se requiere que el grupo de cabeza polar se sitúe apropiadamente para la interacción con el receptor de linfocitos T del linfocito NKT (Borg, Wun et al. 2007), imponiendo restricciones particularmente importantes a la estructura del glucolípido completo para actividad.

Aunque α -GalCer tiene actividad biológica considerable, no tiene limitaciones tales como mala solubilidad (Ebensen, Link et al. 2007), falta de eficacia en ensayos clínicos humanos (Giaccone, Punt et al. 2002), promoción de anergia de linfocitos T (Parekh, Wilson et al. 2005) y generación de tanto citocinas Th1 como Th2 que puedan contribuir a resultados mixtos en estudios modelo.

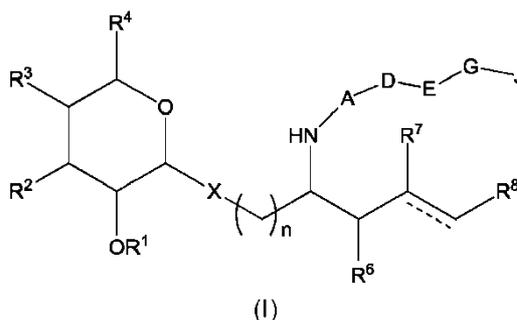
El documento de patente WO 2008/128062 se refiere a compuestos inmunogénicos que sirven de ligandos para linfocitos NKT y a métodos de uso de los mismos en la modulación de respuestas inmunitarias. El documento de patente WO 2007/051004 se refiere a composiciones farmacéuticas que se pueden usar para inmunizar sujetos usando, por ejemplo, antígenos de lípido, glicano, o ácido nucleico. Estos antígenos están conjugados con un glucoesfingolípido. El documento de patente WO 2014/017928 se refiere a análogos de esfingolípido, composiciones que comprenden estos compuestos, procesos de preparación de los compuestos, y métodos de prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones referentes a infección, trastornos atópicos, enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer.

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos novedosos o vacunas útiles como agentes para tratar enfermedades o afecciones referentes al cáncer, infección, enfermedad autoinmunitaria, trastornos atópicos o cáncer, o al menos proporcionar una alternativa útil.

DECLARACIONES DE LA INVENCION

La invención proporciona un compuesto que es:

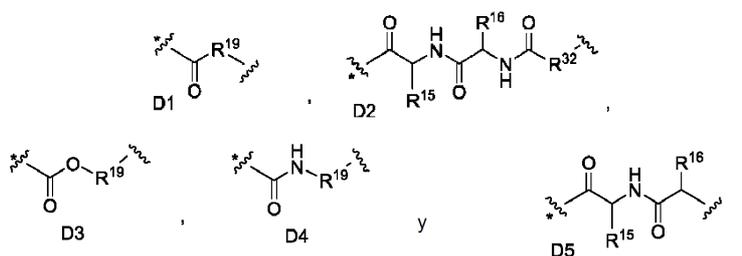
A. un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

A es un grupo conector auto-inmolativo;

D se selecciona del grupo que consiste en:



ES 2 748 162 T3

en donde * indica un punto de unión del grupo D al grupo A;

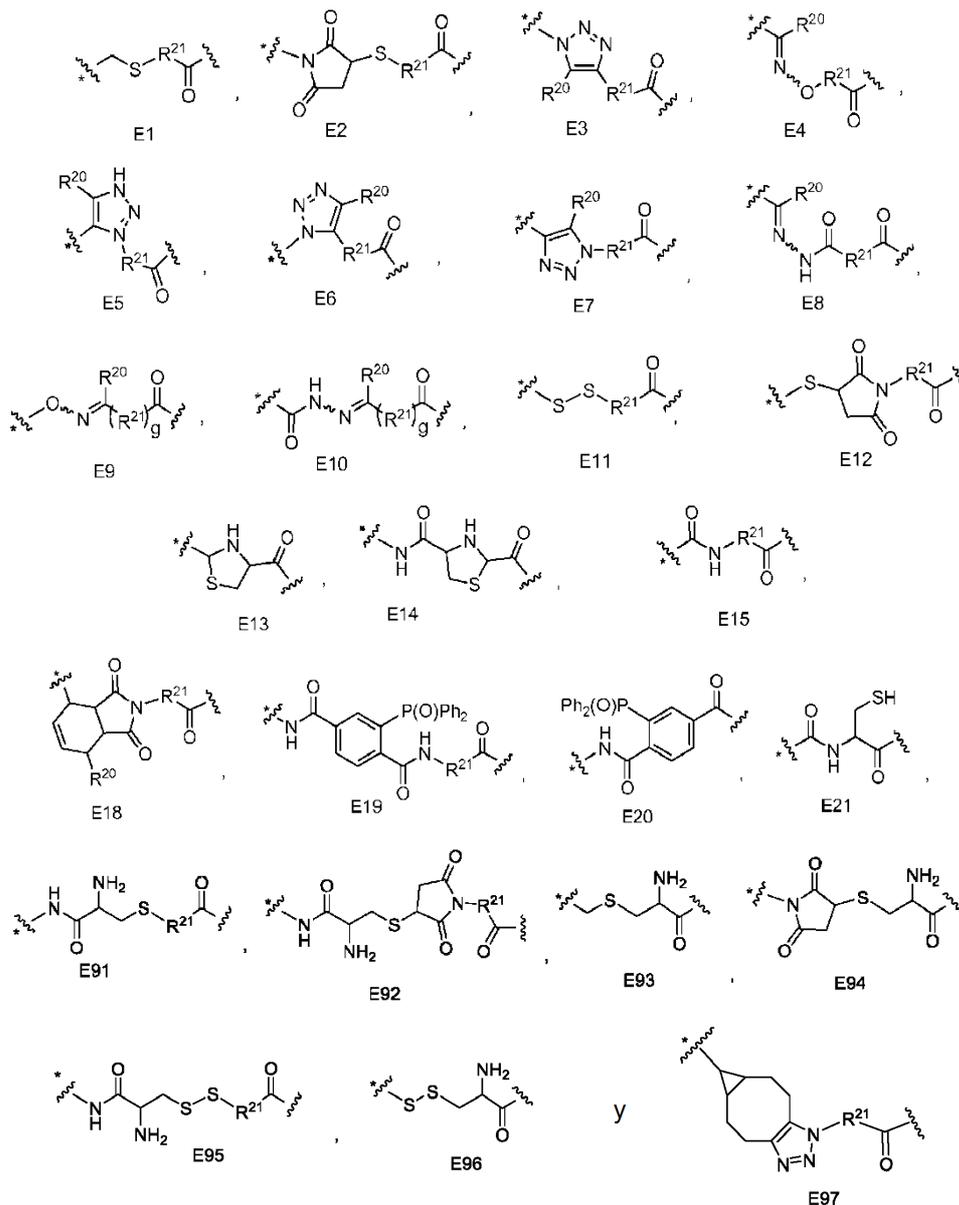
R¹⁵ es una cadena lateral de uno de los siguientes aminoácidos: L-lisina, L-citulina, L-arginina, L-glutamina o L-treonina;

R¹⁶ es una cadena lateral de un aminoácido hidrófobo;

5 R¹⁹ es un grupo alquileo;

R³² es un grupo alquileo o un grupo O-alquileo en donde el O está unido al grupo carbonilo de D2;

E se selecciona del grupo que consiste en:



10

15

en donde * indica un punto de unión del grupo E al grupo D;

R²⁰ es H o alquilo C₁-C₆;

R²¹ es un grupo alquileo;

g es 0 cuando R²⁰ es H o g es 1 cuando R²⁰ es alquilo C₁-C₆;

20

a condición de que E sea E18 solo cuando D sea D1, D2 o D3 y a condición de que E sea E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E15, E20, E21, E93, E94 o E96 solo cuando D sea D1, D2, D3 o

ES 2 748 162 T3

D4; y a condición de que E sea E91, E92 o E95 solo cuando D sea D5 y a condición de que E sea E97 solo cuando D sea D2;

G está ausente o G es una secuencia de aminoácidos de hasta 6 aminoácidos, unida mediante su extremo N al grupo E y mediante su extremo C al grupo J;

5 J es un antígeno peptídico, opcionalmente sustituido en sus extremos N y/o C con hasta 6 aminoácidos seleccionados del grupo de restos flanqueantes naturales para el antígeno, y opcionalmente terminado con NH₂ en el extremo C de manera que se proporcione una amida de extremo C, y unido al grupo G mediante su extremo N o, en donde g está ausente, unido al grupo E mediante su extremo N;

10 R¹ es H o glucosilo, a condición de que si R¹ es glucosilo entonces R² y R³ sean ambos OH y R⁴ sea CH₂OH;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F y OR¹⁰; a condición de que si R² es H, F u OR¹⁰, entonces R¹ sea H, R³ sea OH y R⁴ sea CH₂OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F y OR¹⁰; a condición de que si R³ es H, F u OR¹⁰, entonces R¹ sea H, R² sea OH y R⁴ sea CH₂OH;

15 R⁴ es CH₃, CH₂OH, CH₂OCOR¹¹, CH₂OR¹⁰, CH₂OR¹¹, CH₂OSO₃H, CH₂SH, CH₂SR¹¹, CH₂SOR¹¹, CH₂SO₂R¹¹, CH₂PO₃H₂, CH₂OP(O)(OH)₂, CH₂OP(O)(OH)(OR¹¹), CH₂OP(O)(OR¹¹)₂, CO₂H, CH₂NHCOR¹¹, CH₂NHCO₂R¹¹, CH₂NHCONH₂, CH₂NHCONHR¹¹, CH₂NHCON(R¹¹)₂, CH₂N(R¹¹)₂, CH₂NHSO₂R¹¹; a condición de que si R⁴ es distinto de CH₂OH, entonces R¹ sea H y R² y R³ sean OH;

R⁶ es OR¹², OH o H;

20 R⁷ es OR¹², OH o H; a condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ sea OR¹²; en donde cuando R⁶ es OR¹², R⁷ es H, R⁸ es alquilo C₁-C₁₅ y X es O, ----- indica un doble enlace opcional que une el carbono adyacente a R⁷ con el carbono adyacente a R⁸;

25 R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₅ que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada, en donde la cadena de carbono incorpora opcionalmente uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, uno o más átomos de oxígeno y/o un grupo arilo opcionalmente sustituido terminal o no terminal;

R¹⁰ es glucosilo;

R¹¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o aralquilo;

30 R¹² es acilo C₆-C₃₀ que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo en las posiciones 2 y/o 3 del grupo acilo y/o un grupo arilo de extremo de cadena opcionalmente sustituido y que opcionalmente incorpora uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, y/o uno o más grupos arileno opcionalmente sustituidos y en donde la cadena de carbono se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de deuterio; en donde los sustituyentes opcionales en los grupos arilo y arileno se pueden seleccionar de halógeno, ciano, dialquilamino, amida C₁-C₆, nitro, alcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₆ y tioalquilo C₁-C₆;

35 X es O, CH₂ o S;

n es 1 cuando X es O o S; o n es 0 o 1 cuando X es CH₂;

en donde donde X es CH₂, entonces lo siguiente debe ser todo cierto: la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros en la fórmula (I) es α-D-galacto; R¹ es H; R² y R³ son ambos OH; R⁴ es CH₂OH, CH₂OR¹⁰ o CH₂OR¹¹; y:

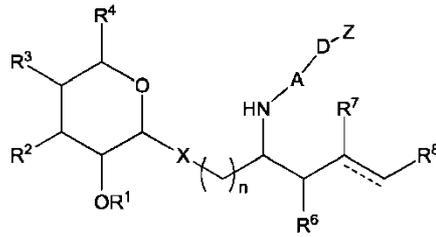
40 o bien R⁶ es OH y R⁷ es OR¹² y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 es (2S, 3S, 4R), (2S, 3S, 4S), (2R, 3S, 4S), (2R, 3S, 4R) o (2S, 3R, 4S); o R⁶ es OR¹² y R⁷ es H, y R⁸ es C₁₃H₂₇ y la estereoquímica en los átomos de carbono 2 y 3 es (2S, 3S);

45 en donde donde X es S, entonces lo siguiente debe ser todo cierto: la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros en la fórmula (I) es α-D-galacto; R¹ es H; R² y R³ son ambos OH; R⁴ es CH₂OH, CH₂OR¹⁰, CH₂OR¹¹ o CO₂H; y:

o bien R⁶ es OH y R⁷ es OR¹² y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 es (2S, 3S, 4R); o R⁶ es OR¹² y R⁷ es H y la estereoquímica en los átomos de carbono 2 y 3 es (2S, 3S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

B. un compuesto de la fórmula (II):

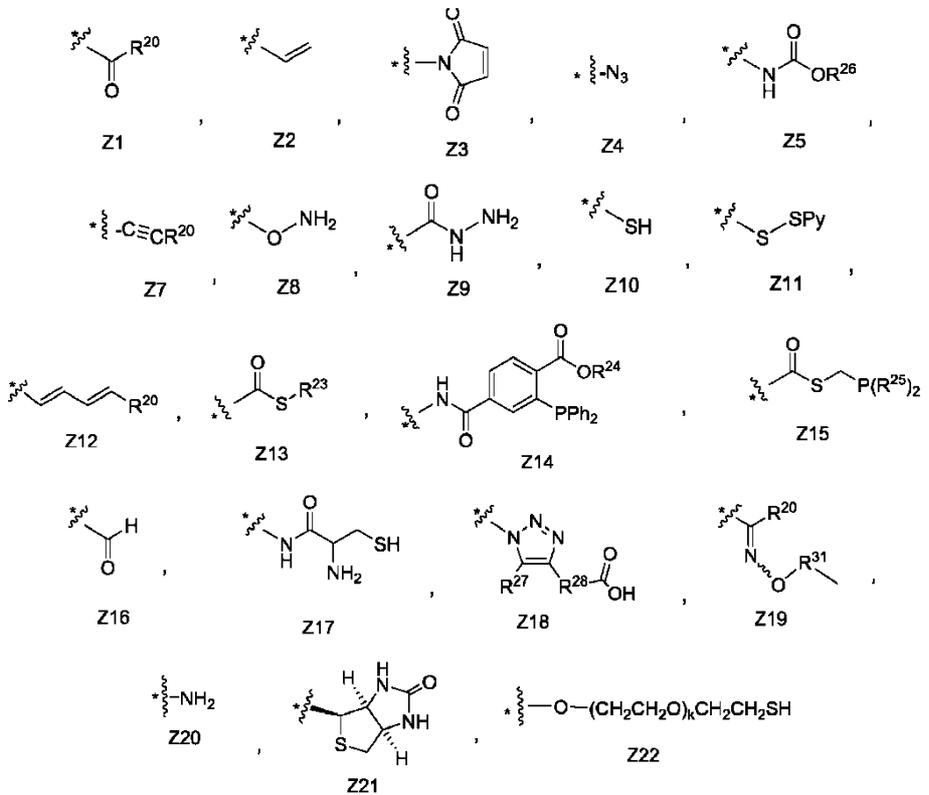


(II)

en donde A, D, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R³² y n son todos como se define en la reivindicación 1A;

Z se selecciona del grupo que consiste en:

5



10 y

15

en donde * indica un punto de unión del grupo Z al grupo D, excepto como se define para Z23;

R²⁰ es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I);

R²³ es arilo, aralquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

R²⁴ es alquilo C₁-C₆;

R²⁵ es *p*-C₆H₄L en donde L es H, metoxi, COOH, C(O)NHCH₂COOH o CH₂CH₂NMe₂;

R²⁶ es aralquilo;

R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;

R²⁸ es alquileo;

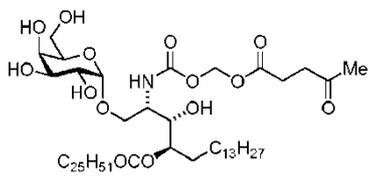
R³¹ es (CH₂CH₂O)_k

k es un número entero desde 2 hasta 100;

5 W es un anillo de ciclooctinilo opcionalmente sustituido; o W es un sistema de anillos bicíclicos o tricíclicos condensados que comprende un anillo de ciclooctinilo opcionalmente sustituido condensado con uno o más grupos arilo o uno o más grupos cicloalquilo; en donde el anillo de ciclooctinilo contiene opcionalmente un átomo de N dentro del anillo, átomo de N que se sustituye opcionalmente con un grupo acilo; y en donde el anillo de ciclooctinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi y aralquilo, en donde la parte de arilo de este grupo se sustituye opcionalmente con un ácido carboxílico; y en donde * o uno de los sustituyentes opcionales comprende un punto de unión de Z23 al grupo D;

10 a condición de que Z sea Z1, Z2, Z3, Z4, Z7, Z8, Z9, Z10, Z11, Z13, Z15, Z16, Z17 o Z18 solo cuando D sea D1, D2, D3 o D4 y a condición de que Z sea Z12 solo cuando D sea D1, D2 o D3 y a condición de que Z sea Z5 o Z20 solo cuando D sea D5, y a condición de que Z sea Z21, Z22 o Z23 solo cuando D sea D2;

15 excluyendo el compuesto que tiene la fórmula

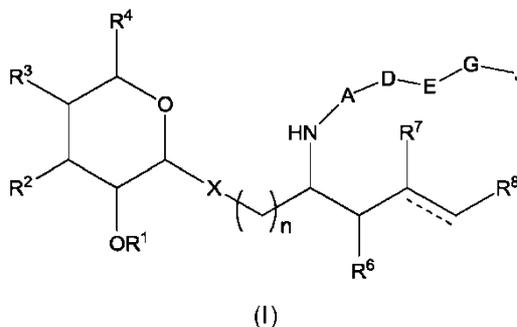


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los aspectos y realizaciones adicionales de la invención se citan en las reivindicaciones adjuntas.

DECLARACIONES DE LA DIVULGACIÓN

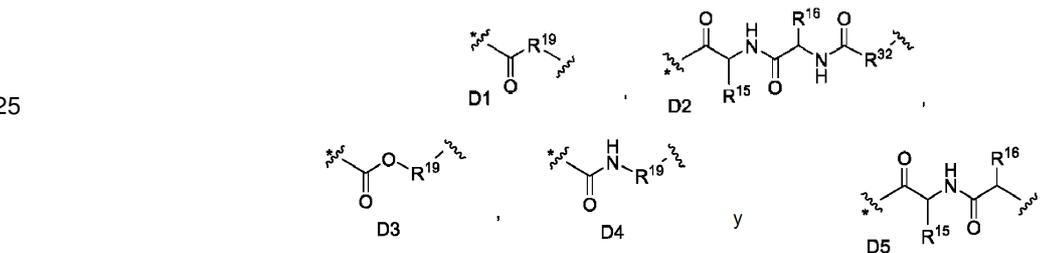
20 En un primer aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

A es un grupo conector auto-inmolativo;

D se selecciona del grupo que consiste en:



en donde * indica un punto de unión del grupo D al grupo A;

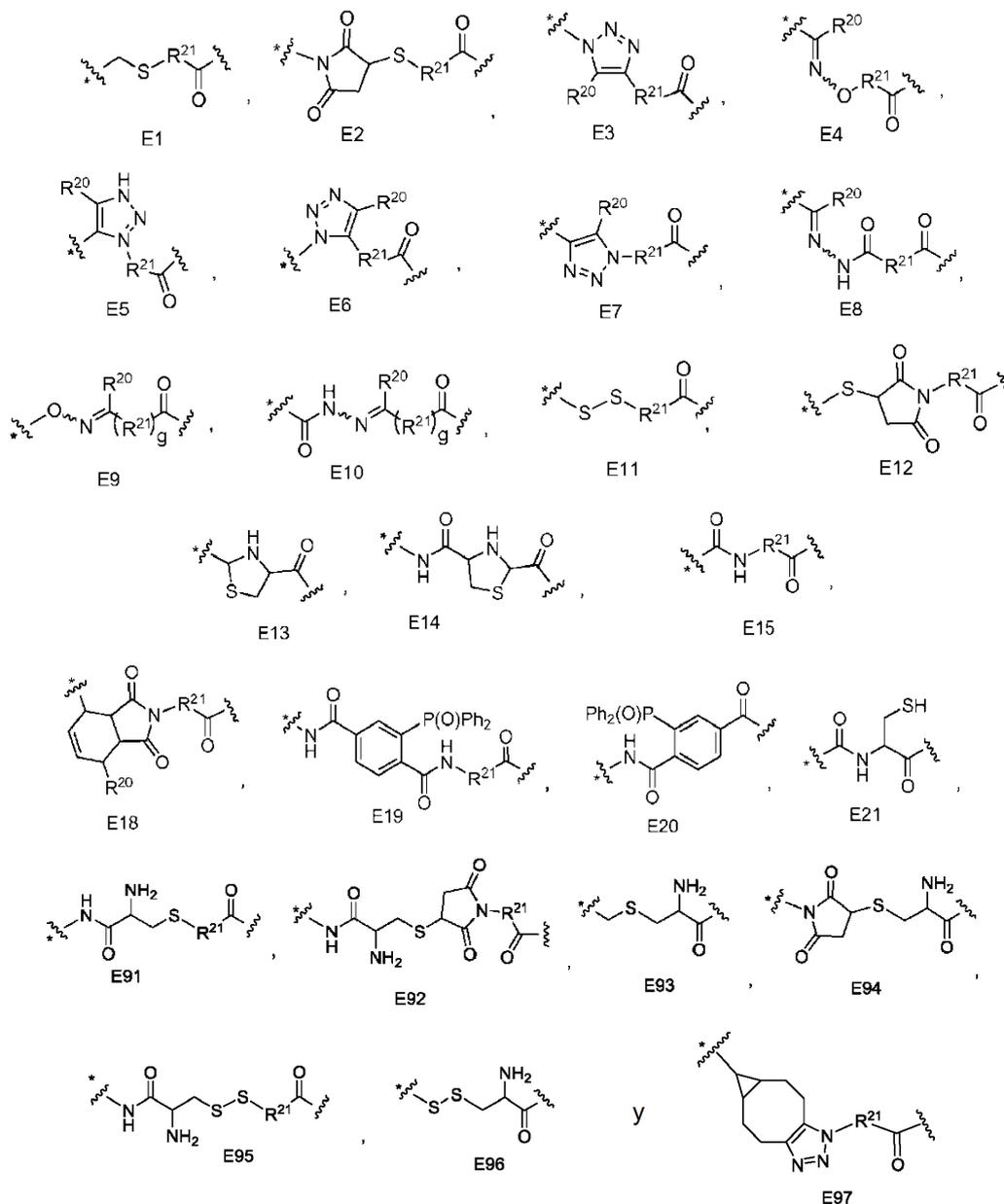
R¹⁵ es una cadena lateral de uno de los siguientes aminoácidos: L-lisina, L-citrulina, L-arginina, L-glutamina o L-treonina;

R¹⁶ es una cadena lateral de un aminoácido hidrófobo;

R¹⁹ es un grupo alquileo;

5 R³² es un grupo alquileo o un grupo O-alquileo en donde el O está unido al grupo carbonilo de D2;

E se selecciona del grupo que consiste en:



10

en donde * indica un punto de unión del grupo E al grupo D;

15 R²⁰ es H o alquilo inferior;

R²¹ es un grupo alquileo;

g es 0 cuando R²⁰ es H o g es 1 cuando R²⁰ es alquilo inferior;

a condición de que E sea E18 solo cuando D sea D1, D2 o D3 y a condición de que E sea E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E15, E20, E21, E93, E94 o E96 solo cuando D sea D1, D2, D3 o D4; y a

condición de que E sea E91, E92 o E95 solo cuando D sea D5 y a condición de que E sea E97 solo cuando D sea D2;

G está ausente o G es una secuencia de aminoácidos de hasta 6 aminoácidos, unida mediante su extremo N al grupo E y mediante su extremo C al grupo J;

5 J es un antígeno peptídico, opcionalmente sustituido en sus extremos N y/o C con hasta 6 aminoácidos seleccionados del grupo de restos flanqueantes naturales para el antígeno, y opcionalmente terminado con NH₂ en el extremo C de manera que se proporcione una amida de extremo C, y unido al grupo G mediante su extremo N o, en donde G está ausente, unido al grupo E mediante su extremo N;

R¹ es H o glucosilo, a condición de que si R¹ es glucosilo entonces R² y R³ sean ambos OH y R⁴ sea CH₂OH;

10 R² se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F y OR¹⁰; a condición de que si R² es H, F u OR¹⁰, entonces R¹ sea H, R³ sea OH y R⁴ sea CH₂OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F y OR¹⁰; a condición de que si R³ es H, F u OR¹⁰, entonces R¹ sea H, R² sea OH y R⁴ sea CH₂OH;

15 R⁴ es CH₃, CH₂OH, CH₂OCOR¹¹, CH₂OR¹⁰, CH₂OR¹¹, CH₂OSO₃H, CH₂SH, CH₂SR¹¹, CH₂SOR¹¹, CH₂SO₂R¹¹, CH₂PO₃H₂, CH₂OP(O)(OH)₂, CH₂OP(O)(OH)(OR¹¹), CH₂OP(O)(OR¹¹)₂, CO₂H, CH₂NHCOR¹¹, CH₂NHCO₂R¹¹, CH₂NHCONH₂, CH₂NHCONHR¹¹, CH₂NHCON(R¹¹)₂, CH₂N(R¹¹)₂, CH₂NHSO₂R¹¹; a condición de que si R⁴ es distinto de CH₂OH, entonces R¹ es H y R² y R³ son OH;

R⁶ es OR¹², OH o H;

20 R⁷ es OR¹², OH o H; a condición de que al menos uno de R⁶ y R⁷ sea OR¹²; en donde cuando R⁶ es OR¹², R⁷ es H, R⁸ es alquilo C₁-C₁₅ y X es O, ----- indica un doble enlace opcional que une el carbono adyacente a R⁷ con el carbono adyacente a R⁸;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₅ que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada, en donde la cadena de carbono incorpora opcionalmente uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, uno o más átomos de oxígeno y/o un grupo arilo opcionalmente sustituido terminal o no terminal;

25 R¹⁰ es glucosilo;

R¹¹ es alquilo inferior, alquenilo inferior o aralquilo;

30 R¹² es acilo C₆-C₃₀ que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo en las posiciones 2 y/o 3 del grupo acilo y/o un grupo arilo de extremo de cadena opcionalmente sustituido y que opcionalmente incorpora uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, y/o uno o más grupos arileno opcionalmente sustituidos y en donde la cadena de carbono se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de deuterio; en donde los sustituyentes opcionales en los grupos arilo y arileno se pueden seleccionar de halógeno, ciano, dialquilamino, amida C₁-C₆, nitro, alcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₆ y tioalquilo C₁-C₆;

X es O, CH₂ o S;

35 n es 1 cuando X es O o S; o n es 0 o 1 cuando X es CH₂;

en donde donde X es CH₂, entonces lo siguiente debe ser todo cierto: la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros en la fórmula (I) es α-D-galacto; R¹ es H; R² y R³ son ambos OH; R⁴ es CH₂OH, CH₂OR¹⁰ o CH₂OR¹¹; y:

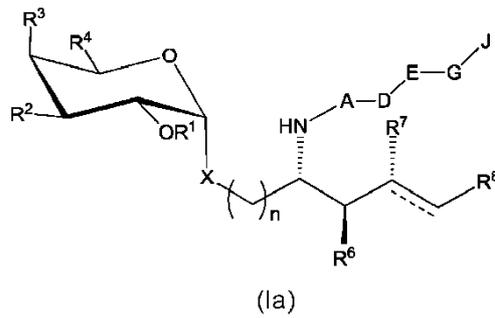
40 o bien R⁶ es OH y R⁷ es OR¹² y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 es (2S, 3S, 4R), (2S, 3S, 4S), (2R, 3S, 4S), (2R, 3S, 4R) o (2S, 3R, 4S); o R⁶ es OR¹² y R⁷ es H, y R⁸ es C₁₃H₂₇ y la estereoquímica en los átomos de carbono 2 y 3 es (2S, 3S);

en donde donde X es S, entonces lo siguiente debe ser todo cierto: la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros en la fórmula (I) es α-D-galacto; R¹ es H; R² y R³ son ambos OH; R⁴ es CH₂OH, CH₂OR¹⁰, CH₂OR¹¹ o CO₂H; y:

45 o bien R⁶ es OH y R⁷ es OR¹² y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 es (2S, 3S, 4R); o R⁶ es OR¹² y R⁷ es H y la estereoquímica en los átomos de carbono 2 y 3 es (2S, 3S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

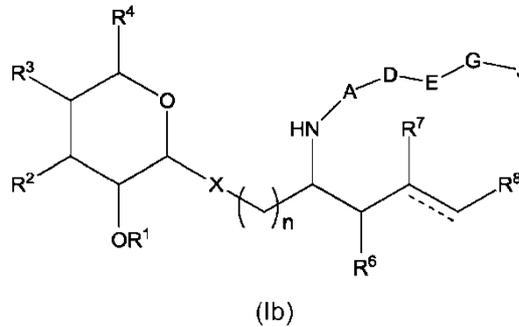
Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R³², n, g, A, D, E, G y J son todos como se han definido anteriormente para la fórmula (I);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ib):

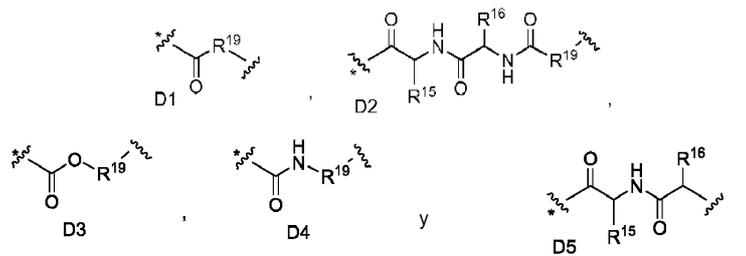


en donde:

A es un grupo conector auto-inmolativo;

D se selecciona del grupo que consiste en:

10



en donde * indica un punto de unión del grupo D al grupo A;

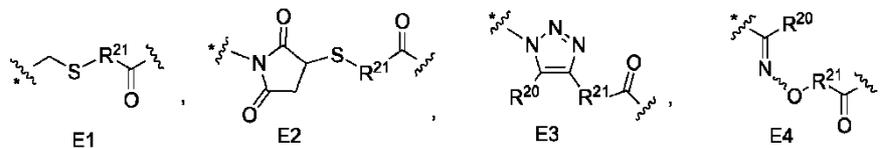
R¹⁵ es una cadena lateral de uno de los siguientes aminoácidos: L-lisina, L-citrulina, L-arginina, L-glutamina o L-treonina;

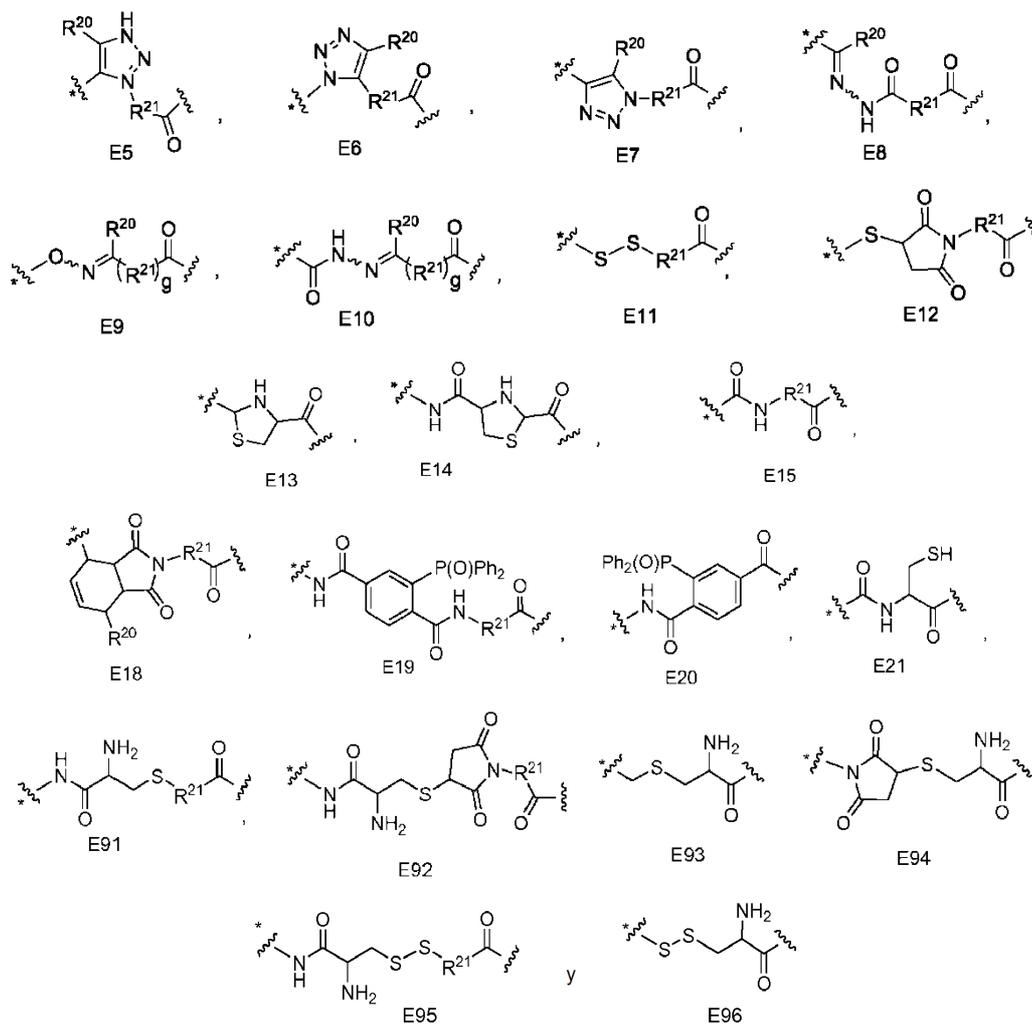
15

R¹⁶ es una cadena lateral de un aminoácido hidrófobo;

R¹⁹ es un grupo alquileo;

E se selecciona del grupo que consiste en:





5

en donde * indica un punto de unión del grupo E al grupo D;

R²⁰ es H o alquilo inferior;

R²¹ es un grupo alquileo;

10 g es 0 cuando R²⁰ es H o g es 1 cuando R²⁰ es alquilo inferior;

a condición de que E sea E18 solo cuando D sea D1, D2 o D3 y a condición de que E sea E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E15, E20, E21, E93, E94 o E96 solo cuando D sea D1, D2, D3 o D4; y a condición de que E sea E91, E92 o E95 solo cuando D sea D5;

15 G está ausente o G es una secuencia de aminoácidos de hasta 6 aminoácidos, unida mediante su extremo N al grupo E y mediante su extremo C al grupo J;

J es un antígeno peptídico, opcionalmente sustituido en sus extremos N y/o C con hasta 6 aminoácidos seleccionados del grupo de restos flanqueantes naturales para el antígeno, y opcionalmente terminado con NH₂ en el extremo C de manera que se proporcione una amida de extremo C, y unido al grupo G mediante su extremo N o, en donde G está ausente, unido al grupo E mediante su extremo N;

20 R¹ es H o glucosilo, a condición de que si R¹ es glucosilo entonces R² y R³ sean ambos OH y R⁴ sea CH₂OH;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F y OR¹⁰; a condición de que si R² es H, F u OR¹⁰, entonces R¹ sea H, R³ sea OH y R⁴ sea CH₂OH;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F y OR¹⁰; a condición de que si R³ es H, F u OR¹⁰, entonces R¹ sea H, R² sea OH y R⁴ sea CH₂OH;

25 R⁴ es CH₃, CH₂OH, CH₂OCOR¹¹, CH₂OR¹⁰, CH₂OR¹¹, CH₂OSO₃H, CH₂SH, CH₂SR¹¹, CH₂SOR¹¹, CH₂SO₂R¹¹, CH₂PO₃H₂, CH₂OP(O)(OH)₂, CH₂OP(O)(OH)(OR¹¹), CH₂OP(O)(OR¹¹)₂, CO₂H, CH₂NHCOR¹¹, CH₂NHCO₂R¹¹,

$\text{CH}_2\text{NHCONH}_2$, $\text{CH}_2\text{NHCONHR}^{11}$, $\text{CH}_2\text{NHCON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$; a condición de que si R^4 es distinto de CH_2OH , entonces R^1 es H y R^2 y R^3 son OH;

R^6 es OR^{12} , OH o H;

5 R^7 es OR^{12} , OH o H; a condición de que al menos uno de R^6 y R^7 sea OR^{12} ; en donde cuando R^6 es OR^{12} , R^7 es H, R^8 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ y X es O, ----- indica un doble enlace opcional que une el carbono adyacente a R^7 con el carbono adyacente a R^8 ;

R^8 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada, en donde la cadena de carbono incorpora opcionalmente uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, uno o más átomos de oxígeno y/o un grupo arilo opcionalmente sustituido terminal o no terminal;

10 R^{10} es glucosilo;

R^{11} es alquilo inferior, alqueno inferior o aralquilo;

15 R^{12} es acilo $\text{C}_6\text{-C}_{30}$ que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo en las posiciones 2 y/o 3 del grupo acilo y/o un grupo arilo de extremo de cadena opcionalmente sustituido y que opcionalmente incorpora uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, y/o uno o más grupos arileno opcionalmente sustituidos y en donde la cadena de carbono se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de deuterio; en donde los sustituyentes opcionales en los grupos arilo y arileno se pueden seleccionar de halógeno, ciano, dialquilamino, amida $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitro, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aciloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y tioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

X es O, CH_2 o S;

20 n es 1 cuando X es O o S; o n es 0 o 1 cuando X es CH_2 ;

en donde donde X es CH_2 , entonces lo siguiente debe ser todo cierto: la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros en la fórmula (I) es $\alpha\text{-D-galacto}$; R^1 es H; R^2 y R^3 son ambos OH; R^4 es CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ o $\text{CH}_2\text{OR}^{11}$; y:

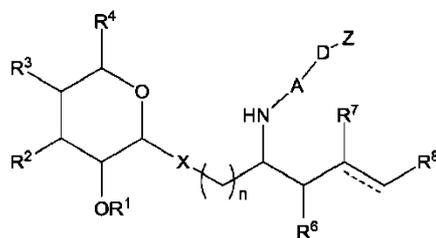
25 o bien R^6 es OH y R^7 es OR^{12} y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 es (2S, 3S, 4R), (2S, 3S, 4S), (2R, 3S, 4S), (2R, 3S, 4R) o (2S, 3R, 4S); o R^6 es OR^{12} y R^7 es H, y R^8 es $\text{C}_{13}\text{H}_{27}$ y la estereoquímica en los átomos de carbono 2 y 3 es (2S, 3S);

en donde donde X es S, entonces lo siguiente debe ser todo cierto: la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros en la fórmula (I) es $\alpha\text{-D-galacto}$; R^1 es H; R^2 y R^3 son ambos OH; R^4 es CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{OR}^{11}$ o CO_2H ; y:

30 o bien R^6 es OH y R^7 es OR^{12} y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 es (2S, 3S, 4R); o R^6 es OR^{12} y R^7 es H y la estereoquímica en los átomos de carbono 2 y 3 es (2S, 3S);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

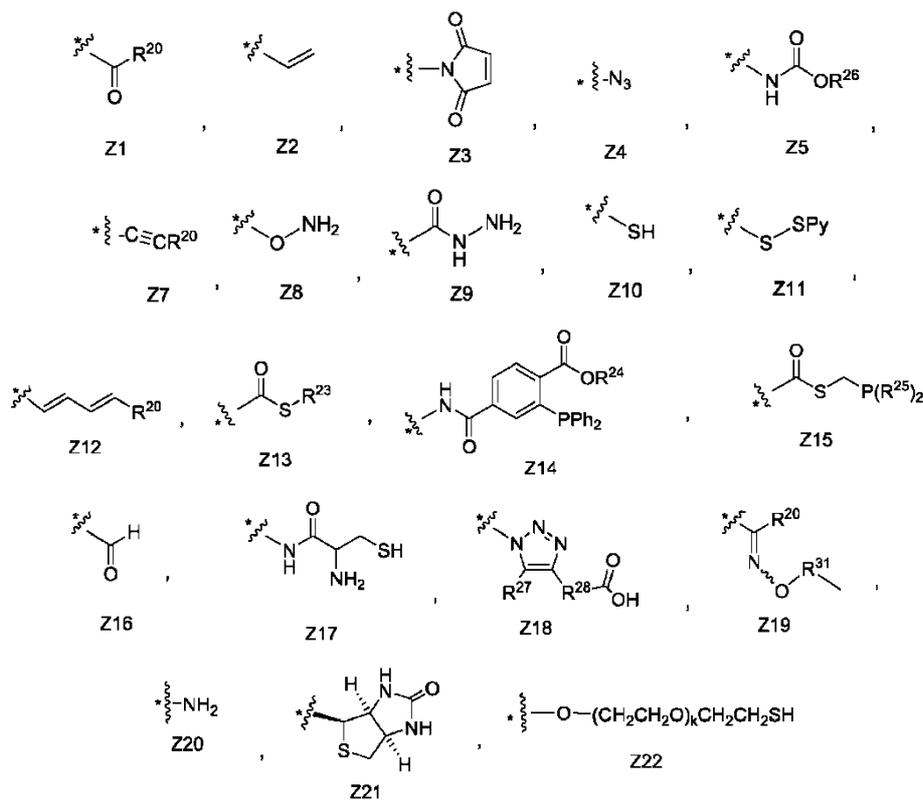
En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (II):



(II)

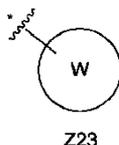
35 en donde A, D, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{15} , R^{16} , R^{32} y n son todos como se han definido anteriormente para la fórmula (I);

Z se selecciona del grupo que consiste en:



5

y



en donde * indica un punto de unión del grupo Z al grupo D, excepto como se define para Z23;

R²⁰ es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I);

10 R²³ es arilo, aralquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

R²⁴ es alquilo inferior;

R²⁵ es *p*-C₆H₄L en donde L es H, metoxi, COOH, C(O)NHCH₂COOH o CH₂CH₂NMe₂;

R²⁶ es aralquilo;

R²⁷ es H o alquilo inferior;

15 R²⁸ es alquilenos;

R³¹ es (CH₂CH₂O)_k

k es un número entero desde 2 hasta 100;

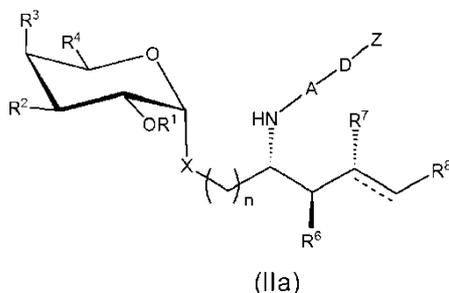
20 W es un anillo de ciclooctinilo opcionalmente sustituido; o W es un sistema de anillos bicíclicos o tricíclicos condensados que comprende un anillo de ciclooctinilo opcionalmente sustituido condensado con uno o más grupos arilo o uno o más grupos cicloalquilo; en donde el anillo de ciclooctinilo contiene opcionalmente un átomo de N dentro del anillo, átomo de N que se sustituye opcionalmente con un grupo acilo; y en donde el anillo de ciclooctinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi y aralquilo, en donde el arilo de este grupo se sustituye opcionalmente con un ácido carboxílico; y en donde * o uno de los sustituyentes opcionales comprende un punto de unión de Z23 al grupo D;

25

a condición de que Z sea Z1, Z2, Z3, Z4, Z7, Z8, Z9, Z10, Z11, Z13, Z15, Z16, Z17 o Z18 solo cuando D sea D1, D2, D3 o D4 y a condición de que Z sea Z12 solo cuando D sea D1, D2 o D3 y a condición de que Z sea Z5 o Z20 solo cuando D sea D5, y a condición de que Z sea Z21, Z22 o Z23 solo cuando D sea D2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

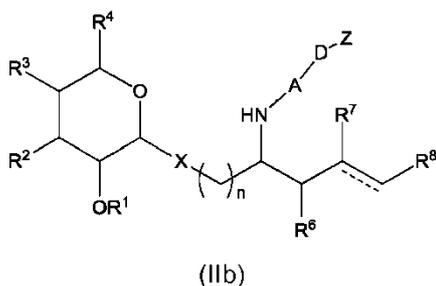
5 Preferentemente, el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (IIa):



en donde A, D, X, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, W, k y n son todos como se han definido anteriormente para la fórmula (II);

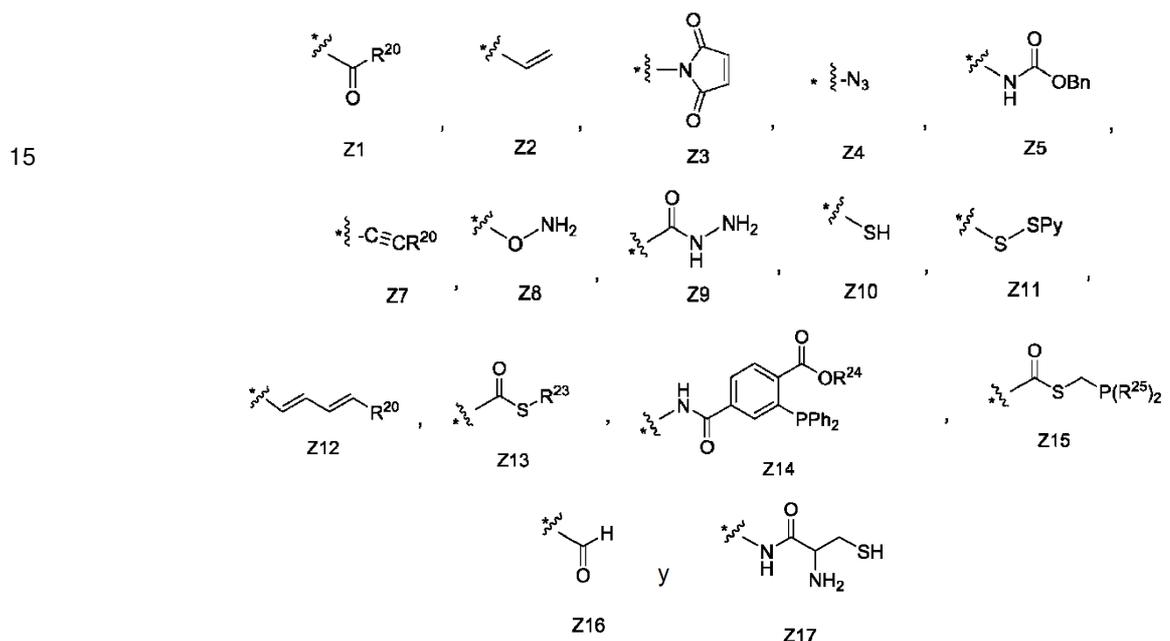
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Preferentemente, el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (IIb):



en donde A, D, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R¹⁹ y n son todos como se han definido anteriormente para la fórmula (Ib);

Z se selecciona del grupo que consiste en:



en donde * indica un punto de unión del grupo Z al grupo D;

R²⁰ es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I);

R²³ es arilo, aralquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

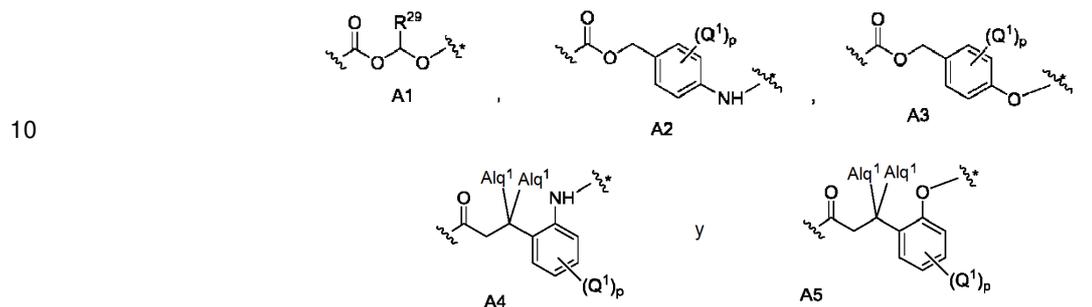
R²⁴ es alquilo inferior;

R²⁵ es *p*-C₆H₄L en donde L es H, metoxi, COOH, C(O)NHCH₂COOH o CH₂CH₂NMe₂;

- 5 a condición de que Z sea Z1, Z2, Z3, Z4, Z7, Z8, Z9, Z10, Z11, Z13, Z15 o Z16 solo cuando D sea D1, D2, D3 o D4 y a condición de que Z sea Z12 solo cuando D sea D1, D2 o D3 y a condición de que Z sea Z5 solo cuando D sea D5;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, A se selecciona del grupo que consiste en:



en donde * indica un punto de unión del grupo A al grupo D;

cada Q¹, el mismo o diferente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, arilo; o, junto con el anillo al que se une, forma un grupo arilo bicíclico condensado;

- 15 p es un número entero desde 1 hasta 4;

Alq¹ es alquilo C₁-C₄ de cadena lineal; y

R²⁹ es H o alquilo inferior;

- 20 a condición de que A sea A1 solo cuando D sea D1 y a condición de que A sea A2 solo cuando D sea D2, D3 o D5 y a condición de que A sea A3 solo cuando D sea D1, D3 o D4 y a condición de que A sea A4 solo cuando D sea D2, D3 o D5 y a condición de que A sea A5 solo cuando D sea D1, D3 o D4.

Más preferentemente, A es A1 o A2. Todavía más preferentemente, A es A1 en donde R²⁹ es H, o A es A2 en donde Q¹ es H.

- 25 Preferentemente, Q¹ en A2 o A3 es H. Más preferentemente, Q¹ en A2 o A3 es H y p es 4. Alternativamente preferentemente, Q¹ en A2 o A3 es Me u OMe y p es 2, en donde los grupos Me u OMe están situados *ortho*- con respecto al heteroátomo en el anillo aromático.

Preferentemente, D es D1.

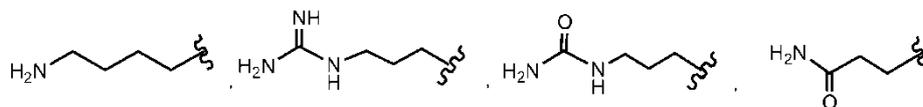
Alternativamente preferentemente, D es D2.

Alternativamente preferentemente, D es D3.

Alternativamente preferentemente, D es D4.

- 30 Alternativamente preferentemente, D es D5.

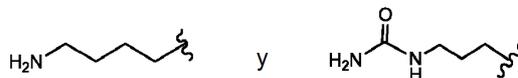
Preferentemente, R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



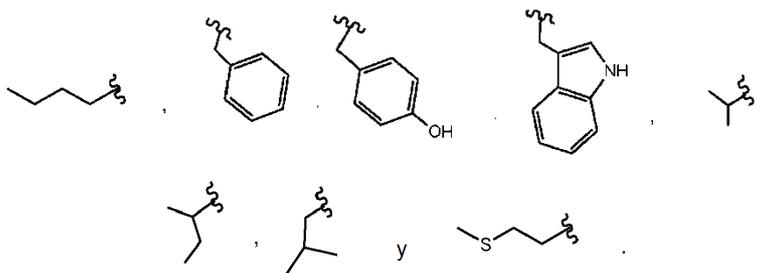
y



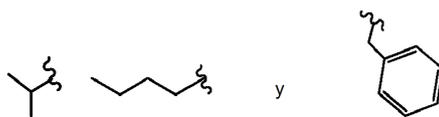
Más preferentemente, R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



5 Preferentemente, R¹⁶ es una cadena lateral de uno de los siguientes aminoácidos: L-fenilalanina, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, L-norleucina, L-metionina, L-triptófano o L-tirosina; es decir, preferentemente, R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en:



Más preferentemente, R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en:



10 Preferentemente, E es uno cualquiera de E1 a E8, E93 o E94. Más preferentemente, E es uno cualquiera de E1 a E4, E93 o E94.

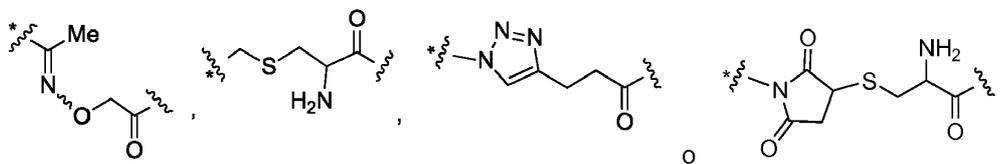
Preferentemente, E es E3 en donde R²⁰ es H. Alternativamente preferentemente, E es E4 en donde R²⁰ es metilo.

Alternativamente preferentemente, E es E7 en donde R²⁰ es H.

15 Alternativamente preferentemente, E es E97.

Preferentemente, E es E97 cuando D es D2, en donde R³² es O-alkileno, preferentemente OCH₂.

Lo más preferentemente, E es:

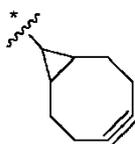


en donde * indica un punto de unión del grupo E al grupo D.

20 Preferentemente, Z es Z23, Z22, Z21, Z20, Z19, Z18, Z4, Z3 o Z1. Lo más preferentemente, Z es Z4.

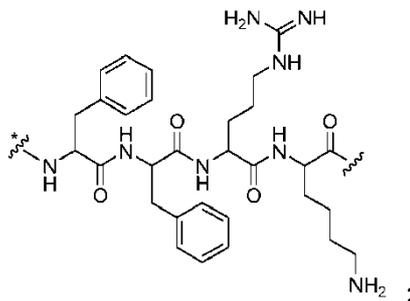
Preferentemente, W es un anillo de ciclooctinilo condensado con un cicloalquil anillo, preferentemente un anillo de ciclopropilo.

Preferentemente, Z23 es



25 Preferentemente, k es un número entero desde 10 hasta 32. Más preferentemente, k es un número entero desde 19 hasta 32. Más preferentemente, k es 10.

Preferentemente, G es



en donde * indica un punto de unión del grupo G al grupo E.

Alternativamente preferentemente, G está ausente.

- 5 Preferentemente, J es un péptido que contiene dentro de su secuencia uno o más epítopes que se unen a moléculas de MHC e inducen respuestas de linfocitos T.

Más preferentemente J se selecciona del grupo que consiste en: AMLGTHTMEV (SEQ ID NO:1), MLGTHTMEV (SEQ ID NO:2), EAAGIGILTV (SEQ ID NO:3), AAGIGILTV (SEQ ID NO:4), AADHRQLQLSISSCLOQL (SEQ ID NO:5), AAGIGILTVILGVL (SEQ ID NO:6), AARAVFLAL (SEQ ID NO:7), ACDPHSGHFV (SEQ ID NO:8),
 10 ACYEFLWGPRLVETS (SEQ ID NO:9), ADHRQLQLSISSCLOQL (SEQ ID NO:10), AEEAAGIGILT (SEQ ID NO:11), AEEAAGIGIL (SEQ ID NO:12), AELVHFLLL (SEQ ID NO:13), AELVHFLLLKYRAR (SEQ ID NO:14), AEPINIQTW (SEQ ID NO:15), AFLPWHRFL (SEQ ID NO:16), AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO:17), ALCRWGLLL (SEQ ID NO:18), ALDVYNGLL (SEQ ID NO:19), ALFDIESKV (SEQ ID NO:20), ALGGHPLLGV (SEQ ID NO:21), ALIHHNTHL (SEQ ID NO:22), ALKDVEERV (SEQ ID NO:23), ALLAVGATK (SEQ ID NO:24), ALLEIASCL (SEQ ID NO:25), ALNFPQSQK (SEQ ID NO:26), ALPYWNFATG (SEQ ID NO:27), ALSVMGVYV (SEQ ID NO:28), ALWPWLLMAT (SEQ ID NO:29), ALWPWLLMA (SEQ ID NO:30), ALYVDSLFFL (SEQ ID NO:31), ANDPIFVVL (SEQ ID NO:32), APPAYEKLSAEQ (SEQ ID NO:33), APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO:34), APRGVRMAV (SEQ ID NO:35), ARGPESRLL (SEQ ID NO:36), ASGPGGAPR (SEQ ID NO:37), ATGFKQSSKALQRPVAS (SEQ ID NO:38), AVCPWTWLR (SEQ ID NO:39), AWISKPPGV (SEQ ID NO:40), AYVCGIQNSVSANRS (SEQ ID NO:41), CATWKVICKSCISQTPG (SEQ ID NO:42), CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO:43), CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPL (SEQ ID NO:44), CMTWNQMNL (SEQ ID NO:45), CQWGRLWQL (SEQ ID NO:46), CTACRWKACQR (SEQ ID NO:47), DPARYEFLW (SEQ ID NO:48), DTGFYTLHVIKSDLVNEEATGQFRV (SEQ ID NO:49), DVTFNICKKCG (SEQ ID NO:50), EAAGIGILTV (SEQ ID NO:51), EADPTGHSY (SEQ ID NO:52), EAFIQPITR (SEQ ID NO:53),
 25 EDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLS (SEQ ID NO:54), EEAAGIGILTVI (SEQ ID NO:55), EEKLIVVLF (SEQ ID NO:56), EFLAMPFATPM (SEQ ID NO:57), EGDCAPEEK (SEQ ID NO:58), EIIPNASLLIQN (SEQ ID NO:59), EKIQKAFDDIAKYFSK (SEQ ID NO:60), ELTLGEFLKL (SEQ ID NO:61), ELVRRILSR (SEQ ID NO:62), ESRLLFYLAMPF (SEQ ID NO:63), ETVSEQSNV (SEQ ID NO:64), EVDPASNTY (SEQ ID NO:65), EVDPIGHLV (SEQ ID NO:66), EVDPIGHVY (SEQ ID NO:67), EVISCKLIKR (SEQ ID NO:68), EVYDGREHSA (SEQ ID NO:69), EYLQLVFGI (SEQ ID NO:70), EYLSLSDKI (SEQ ID NO:71), EYSKECLKEF (SEQ ID NO:72), EYVIKVSARVRF (SEQ ID NO:73), FIASNGVKLV (SEQ ID NO:74), FINDEIFVEL (SEQ ID NO:75), FLDEFMEGV (SEQ ID NO:76), FLEGNEVGKTY (SEQ ID NO:77), FLFLLFFWL (SEQ ID NO:78), FLIIWQNTM (SEQ ID NO:79), FLLHFAFVDSIFEQWLQRHRP (SEQ ID NO:80), FLLLYRAREPVTKAE (SEQ ID NO:81), FLTPKKLQCV (SEQ ID NO:82), FLWGPRALV (SEQ ID NO:83), FMNKFIYEI (SEQ ID NO:84), FMVEDETVL (SEQ ID NO:85), FPSDSWCYF (SEQ ID NO:86), FRSGLDYSV (SEQ ID NO:87), FSWAMDLDPKGA (SEQ ID NO:88), GARGPESRLLFYLAMPFATPM EAE LARRSLAQDAPPL (SEQ ID NO:89), GDNQIMP KAGLLIIV (SEQ ID NO:90), GELIGILNAAKVPAD (SEQ ID NO:91), GFKQSSKAL (SEQ ID NO:92), GLASFKSFLK (SEQ ID NO:93), GLCTLVAML (SEQ ID NO:94), GLPPDVQRV (SEQ ID NO:95), GLYDGMHELI (SEQ ID NO:96), GRAMLGTHTMEVTY (SEQ ID NO:97), GVALQTMKQ (SEQ ID NO:98), GVGSPYVSRLGICL (SEQ ID NO:99), AKFVAAWTLKAAA (SEQ ID NO:100), GVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO:101), GVLVGVALI (SEQ ID NO:102), GVDYDREHTV (SEQ ID NO:103), HLFYGSWYK (SEQ ID NO:104), HLIRVEGNLRVE (SEQ ID NO:105), HLSTAFARV (SEQ ID NO:106), HLYGQCQVV (SEQ ID NO:107), HQQYFYKIPILVINK (SEQ ID NO:108), HTMEVTVYHR (SEQ ID NO:109), IALNFPQSQK (SEQ ID NO:110), IGRIAECILGMNPSR (SEQ ID NO:111), IISAVVGIL (SEQ ID NO:112), ILAKFLHWL (SEQ ID NO:113), ILDSSEEDK (SEQ ID NO:114), ILDTAGREEY (SEQ ID NO:115), ILHNGAYSL (SEQ ID NO:116), ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO:117), ILTVILGVL (SEQ ID NO:118), IMDQVPFFS (SEQ ID NO:119), IMDQVPFSV (SEQ ID NO:120), IMIGVLGV (SEQ ID NO:121), INKTSKPKRGKHAWTHRLRE (SEQ ID NO:122), ISGGPRISY (SEQ ID NO:123), ISPNSVFSQWRVVCDSLEDYD (SEQ ID NO:124), ISQAVHAAHAEINEAGR (SEQ ID NO:125), ITDQVPFSV (SEQ ID NO:126), ITKKVADLVGF (SEQ ID NO:127), KASEKIFYV (SEQ ID NO:128), KAVYNFATM (SEQ ID NO:129), KCDICTDEY (SEQ ID NO:130), KEFTVSGNILT (SEQ ID NO:131), KEFTVSGNILT (SEQ ID NO:132), KELEGILLL (SEQ ID NO:133), KHAWTHRLRERKQLWYEEI (SEQ ID NO:134), KIFGSLAFL (SEQ ID NO:135), KIFSEVTLK (SEQ ID NO:136), KIFYVYMKRKYEAM (SEQ ID NO:137), KIFYVYMKRKYEAMT (SEQ ID NO:138), KILDAVVAQK (SEQ ID NO:139),

KINKNPKYK (SEQ ID NO:140), KISQAVHAAHAEINEAGRESIINFELTEWT (SEQ ID NO:141),
 KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO:142), KMDAEHPEL (SEQ ID NO:143), KNCEPWPNAPPAYEKLSAE
 (SEQ ID NO:144), KRYFKLSHLQMHRSRKH (SEQ ID NO:145), KSSEKIVYVYMKLNIEVMTK (SEQ ID NO:146),
 5 KTWGQYWQV (SEQ ID NO:147), KVAELVHFL (SEQ ID NO:148), KVHPVIWVSL (SEQ ID NO:149), KVLEYVIKV
 (SEQ ID NO:150), KYDCFLHPF (SEQ ID NO:151), KYVGIEREM (SEQ ID NO:152), LAALPHSCL (SEQ ID NO:153),
 LAAQERRVPR (SEQ ID NO:154), LAGIGILTV (SEQ ID NO:155), LAMPFATPM (SEQ ID NO:156),
 LGFKVTLPPFMRSKRAADFH (SEQ ID NO:157), LGPGRPYR (SEQ ID NO:158), LHHAFVDSIF (SEQ ID NO:159),
 LIYRRRLMK (SEQ ID NO:160), LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO:161), LKLSGVVRL (SEQ ID NO:162),
 10 LLANGRMPTVLQCVN (SEQ ID NO:163), LLDGTATLRL (SEQ ID NO:164), LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO:165),
 LLEFYLAMPFATPMEALARRSLAQ (SEQ ID NO:166), LLFGLALIEV (SEQ ID NO:167), LLGATCMFV
 (SEQ ID NO:168), LLGPGRPYR (SEQ ID NO:169), LLGRNSFEV (SEQ ID NO:170), LLKYRAREPVTKAE
 (SEQ ID NO:171), LLLDDLLVSI (SEQ ID NO:172), LLLLTVLTV (SEQ ID NO:173), LLWSFQTS (SEQ ID NO:174),
 LLYKLADLI (SEQ ID NO:175), LMLQNALTTM (SEQ ID NO:176), LPAWGLSPGEQEY (SEQ ID NO:177),
 15 LPHSSSHWL (SEQ ID NO:178), LPRWPPPQL (SEQ ID NO:179), LPSSADVEF (SEQ ID NO:180), LSHLQMHRSRKH
 (SEQ ID NO:181), LSRLSNRLL (SEQ ID NO:182), LTDLQPYMRQFVAHL (SEQ ID NO:183), LWWWNNQSLPVSP
 (SEQ ID NO:184), LYATVIHDI (SEQ ID NO:185), LYSACFWWL (SEQ ID NO:186), LYVDSLFFL (SEQ ID NO:187),
 MEVDPIGHLY (SEQ ID NO:188), MIAVFLPIV (SEQ ID NO:189), MIFEKHGFRRTTPP (SEQ ID NO:190),
 MKLNIEVMTKLGFKVTLPPF (SEQ ID NO:191), MLAVISCAV (SEQ ID NO:192), MLLAVLYCL (SEQ ID NO:193),
 20 MLMAQEALAF (SEQ ID NO:194), MPFATPMEA (SEQ ID NO:195), MPREDAHFYGYPKKGHGHS
 (SEQ ID NO:196), MSLRQFLR (SEQ ID NO:197), MVKISGGPR (SEQ ID NO:198), NLVPMVATV
 (SEQ ID NO:199), NPPSMVAAGSVAAV (SEQ ID NO:200), NSIVKSITVSASG (SEQ ID NO:201),
 NSNHVASGAGEAAIETQSSSSEIV (SEQ ID NO:202), NSQPWWLCL (SEQ ID NO:203), NTYASPRFK
 (SEQ ID NO:204), NYARTEDFF (SEQ ID NO:205), NYKRCFPVI (SEQ ID NO:206), NYNNFYRFL (SEQ ID NO:207),
 25 PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO:208), PFATPMEALARR (SEQ ID NO:209), PGSTAPPAHGVT
 (SEQ ID NO:210), PGTRVRAMAIYKQ (SEQ ID NO:211), PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO:212),
 PLENVISK (SEQ ID NO:213), PLPPARNGGL (SEQ ID NO:214), PLQPEQLQV (SEQ ID NO:215), PLTSIISAV
 (SEQ ID NO:216), PRALAETSYVKVLEY (SEQ ID NO:217), PVTWRRAPA (SEQ ID NO:218),
 PYYFAAELPPRNLEP (SEQ ID NO:219), QCSGNFMGF (SEQ ID NO:220), QCTEVRADTRPWSGP
 (SEQ ID NO:221), QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO:222), QGQHFLQKV (SEQ ID NO:223),
 30 QLAHSVILRV (SEQ ID NO:224), QNILLSNAPLGPQFP (SEQ ID NO:225), QQITKTEV (SEQ ID NO:226),
 QRPYGYDQIM (SEQ ID NO:227), QYSWFVNGTF (SEQ ID NO:228), RAGLQVRKNK (SEQ ID NO:229),
 REPFTKAEMLGSVIR (SEQ ID NO:230), REPVTKAEML (SEQ ID NO:231), RIAECILGM (SEQ ID NO:232),
 RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO:233), RKVAELVHFLLLKYRA (SEQ ID NO:234), RLLEFYLAMPFA
 (SEQ ID NO:235), RLLQETELV (SEQ ID NO:236), RLMKQDFSV (SEQ ID NO:237), RLPRIFCSC (SEQ ID NO:238),
 35 RLSSCPVA (SEQ ID NO:239), RLVDDFLV (SEQ ID NO:240), RMPEAAPV (SEQ ID NO:241),
 RMPTVLQCVNVSVS (SEQ ID NO:242), RNGYRALMDKS (SEQ ID NO:243), RNGYRALMDKSLHVGTOCALTRR
 (SEQ ID NO:244), RPGLLGASVLGLDDI (SEQ ID NO:245), RPHVPESAF (SEQ ID NO:246), RQKRILVNL
 (SEQ ID NO:247), RSDSGQARY (SEQ ID NO:248), RTKQLYPEW (SEQ ID NO:249), RVIKNSIRLTL
 (SEQ ID NO:250), RVRFFPSL (SEQ ID NO:251), RYQLDPKFI (SEQ ID NO:252), SAFPTTINF (SEQ ID NO:253),
 40 SAWISKPPGV (SEQ ID NO:254), SAYGEPKRL (SEQ ID NO:255), SEIWRDIDF (SEQ ID NO:256), SELFRSGLDSY
 (SEQ ID NO:257), SESIKKKVL (SEQ ID NO:258), SESLKMIF (SEQ ID NO:259), SFSYTLTSL (SEQ ID NO:260),
 SHETVIEL (SEQ ID NO:261), SIINFEKL (SEQ ID NO:262), SLADTNSLAV (SEQ ID NO:263), SLFEGIDIYT
 (SEQ ID NO:264), SLFPNSPKWTSK (SEQ ID NO:265), SLFRAVITK (SEQ ID NO:266), SLGWLFLLL
 (SEQ ID NO:267), SLLMWITQC (SEQ ID NO:268), SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO:269), SLLQHLIGL
 45 (SEQ ID NO:270), SLPYWNFATG (SEQ ID NO:271), SLSKILDTV (SEQ ID NO:272), SLYKFSPPFL
 (SEQ ID NO:273), SLYSFPPEA (SEQ ID NO:274), SNDGPTLI (SEQ ID NO:275), SPRWWPTCL (SEQ ID NO:276),
 SPSSNRIRNT (SEQ ID NO:277), SQKTYQGSY (SEQ ID NO:278), SRFGGAVVR (SEQ ID NO:279),
 SSALLSIFQSSPE (SEQ ID NO:280), SSDYVIPIGTY (SEQ ID NO:281), SSKALQRPV (SEQ ID NO:282),
 SSPGCQPPA (SEQ ID NO:283), STAPPVHNV (SEQ ID NO:284), SVASTITGV (SEQ ID NO:285), SVDYFFVWL
 50 (SEQ ID NO:286), SVSESDTIRSIAS (SEQ ID NO:287), SVYDFFVWL (SEQ ID NO:288), SYLDSGIHF
 (SEQ ID NO:289), SYLQSDPDSFQD (SEQ ID NO:290), TFPDLESEF (SEQ ID NO:291),
 TGRAMLGHTMEVTVYH (SEQ ID NO:292), TLDSQVMSL (SEQ ID NO:293), TLDWLLQTPK (SEQ ID NO:294),
 TLEEITGYL (SEQ ID NO:295), TLMSAMTNL (SEQ ID NO:296), TLNDECWPA (SEQ ID NO:297), TLPGYPPHV
 (SEQ ID NO:298), TLYQDDTLTQAAG (SEQ ID NO:299), TMKQICKKEIRRLHQY (SEQ ID NO:300), TMNGSKSPV
 55 (SEQ ID NO:301), TPRLPSSADVEF (SEQ ID NO:302), TSCILESLFRAVITK (SEQ ID NO:303), TSEKRPFMCAY
 (SEQ ID NO:304), TSYVKVLHMHMVKISG (SEQ ID NO:305), TTEWVETTARELPIPEPE (SEQ ID NO:306),
 TVSGNILTIR (SEQ ID NO:307), TYACFVSNL (SEQ ID NO:308), TYLPTNASL (SEQ ID NO:309),
 TYRPGVNLNLSLSC (SEQ ID NO:310), VAELVHLL (SEQ ID NO:311), VFGIELMEVDPIGHL (SEQ ID NO:312),
 VGQDVSVLFRTGALQ (SEQ ID NO:313), VIFSKASSLQL (SEQ ID NO:314), VISNDVCAQV (SEQ ID NO:315),
 60 VLDGLDVLL (SEQ ID NO:316), VLFYLGQY (SEQ ID NO:317), VLHWDPEV (SEQ ID NO:318), VLLKEFTVSG
 (SEQ ID NO:319), VLLQAGSLHA (SEQ ID NO:320), VLPDVFIRCV (SEQ ID NO:321), VLPDVFIRC
 (SEQ ID NO:322), VLRENTSPK (SEQ ID NO:323), VLYRYGSFSV (SEQ ID NO:324),
 VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO:325), VPLDCVLYRY (SEQ ID NO:326), VRIGHLYIL
 (SEQ ID NO:327), VSSFFSYTL (SEQ ID NO:328), VVLGVVFGI (SEQ ID NO:329), VVPCEPPEV (SEQ ID NO:330),
 65 VWGAVGVG (SEQ ID NO:331), VYFFLPDHL (SEQ ID NO:332), WEKMKASEKIFYVYMKRK (SEQ ID NO:333),
 WLPFGFILI (SEQ ID NO:334), WNRQLYPEWTEAQRDL (SEQ ID NO:335), WQYFFPVIF (SEQ ID NO:336),

WRRAPAPGA (SEQ ID NO:337), YACFVSNLATGRNNS (SEQ ID NO:338), YFSKKEWEKMKSSSEKIVYVY (SEQ ID NO:339), YLEPGPVTA (SEQ ID NO:340), YLEPGPVTV (SEQ ID NO:341), YLNDHLEPWI (SEQ ID NO:342), YLQLVFGIEV (SEQ ID NO:343), YLSGANLNL (SEQ ID NO:344), YLVPQQGFFC (SEQ ID NO:345), YMDGTMSQV (SEQ ID NO:346), YMIMVKCWMI (SEQ ID NO:347), YRPRPRRY (SEQ ID NO:348), YSVYFNLPADTIYTN (SEQ ID NO:349), YSWRINGIPQQHTQV (SEQ ID NO:350), YVDFREYEEY (SEQ ID NO:351), YYWPRPRRY (SEQ ID NO:352), IMDQVPFFS (SEQ ID NO:353), SVDYFFVWL (SEQ ID NO:354), ALFDIESKV (SEQ ID NO:355), NLVPMVATV (SEQ ID NO:356) y GLCTLVAML (SEQ ID NO:357), SVASTITGV (SEQ ID NO:358), VMAGDIYSV (SEQ ID NO:359), ALADGVQKV (SEQ ID NO:360), LLGATCMFV (SEQ ID NO:361), SVFAGVGV (SEQ ID NO:362), ALFDGDPHL (SEQ ID NO:363), YVDPVITSI (SEQ ID NO:364), STAPPVHNV (SEQ ID NO:365), LAALPHSCL (SEQ ID NO:366), SQDDIKGIQKLYGKRS (SEQ ID NO:367), FLPSDFPFSV (SEQ ID NO:368), FLPSDFPFSV (SEQ ID NO:369), TLGEFLKDRERAKN (SEQ ID NO:370), TFSYVDPVITSISPKEYMET (SEQ ID NO:371), AMTQLLAGV (SEQ ID NO:372), KVFIAGIPTV (SEQ ID NO:373), AIIDGVESV (SEQ ID NO:374), GLWHHQTEV (SEQ ID NO:375), NLDLMTYV (SEQ ID NO:376), KIQEILTQV (SEQ ID NO:377), LTFGDWAV (SEQ ID NO:378), TMLARLASA (SEQ ID NO:379), IMDQVPFSV (SEQ ID NO:380), MHQKRTAMFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHD (SEQ ID NO:381), LPQLCTELQTTI (SEQ ID NO:382), HDIILECVYCKQQLLRREYV (SEQ ID NO:383), KQQLLRREYDFAFRDLCIVYRDGN (SEQ ID NO:384), RDLICIVYRDGNPYAVCDKCLKFYSKI (SEQ ID NO:385), DKCLKFYSKISEYRHYCYSLYGTTL (SEQ ID NO:386), HYCYSLYGTTLQYQYNKPLCDLLIR (SEQ ID NO:387), YGTTLEQQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPEEK (SEQ ID NO:388), RCINCQKPLCPEEKQRHLDKQRFHNRGRWT (SEQ ID NO:389), DKKQRFHNRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQL (SEQ ID NO:390), MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEE (SEQ ID NO:391), LYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVT (SEQ ID NO:392), GQAEPDRAHYNIVTFCCCKCDSTLRLCVQSTHVDIR (SEQ ID NO:393), TLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTGIVCPICSQKP (SEQ ID NO:394), ALPFGFILV (SEQ ID NO:395), TLADFDPRV (SEQ ID NO:396), IMDQVPFSV (SEQ ID NO:397), SIMTYDFHGA (SEQ ID NO:398), AQYIKANSKFIGITEL (SEQ ID NO:399), FLYDDNQRV (SEQ ID NO:400), YLIELIDRV (SEQ ID NO:401), NLMEQPIKV (SEQ ID NO:402), FLAEDALNTV (SEQ ID NO:403), ALMEQQHYV (SEQ ID NO:404), ILDDIGHGV (SEQ ID NO:405), KLDVGNAEV (SEQ ID NO:406), TFEFTSFFY (SEQ ID NO:407), SWPDGAELPF (SEQ ID NO:408), GILGFVFTL (SEQ ID NO:409), ILRGSVAHK (SEQ ID NO:410), SVYDFFVWLKFFHRTCKCTGNFA (SEQ ID NO:411), DLAQMFFCFKELEGW (SEQ ID NO:412), AVGALEGPRNQDWLGVPRQL (SEQ ID NO:413) y RAHYNIVTF (SEQ ID NO:414).

Todavía más preferentemente J se selecciona del grupo que consiste en:

IMDQVPFSV, YLEPGPVTV, LAGIGILTV, YMDGTMSQV, SIINFEKL, ISQAVHAAHAEINEAGR, KISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKLEWT, KAVYNFATM, MLMAQEALFL, SLLMWITQC, GARGPESRLLEFYLLAMPFATPMEAEALARRSLAQDAPPL, VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR, ESRLLLEFYLLAMPF, SLLMWITQCFLPVF, ILHNGAYSL, GVGSPYVSRLGICL, AKFVAAWTLKAAA, IMDQVPFFS, SVDYFFVWL, ALFDIESKV, NLVPMVATV y GLCTLVAML.

Alternativamente más preferentemente, J se selecciona del grupo que consiste en: SVASTITGV, VMAGDIYSV, ALADGVQKV, LLGATCMFV, SVFAGVGV, ALFDGDPHL, YVDPVITSI, STAPPVHNV, LAALPHSCL, SQDDIKGIQKLYGKRS, FLPSDFPFSV, FLPSDFPFSV, TLGEFLKDRERAKN, TFSYVDPVITSISPKEY MET, AMTQLLAGV, KVFIAGIPTV, AIIDGVESV, GLWHHQTEV, NLDLMTYV, KIQEILTQV, LTFGDWAV, TMLARLASA, IMDQVPFSV, MHQKRTAMFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHD, LPQLCTELQTTI, HDIILECVYCKQQLLRREYV, KQQLLRREYDFAFRDLCIVYRDGN, RDLICIVYRDGNPYAVCDKCLKFYSKI, DKCLKFYSKISEYRHYCYSLYGTTL, HYCYSLYGTTLQYQYNKPLCDLLIR, YGTTLEQQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPEEK, RCINCQKPLCPEEKQRHLDKQRFHNRGRWT, DKKQRFHNRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQL, MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEE, LYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVT, GQAEPDRAHYNIVTFCCCKCDSTLRLCVQSTHVDIR, TLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTGIVCPICSQKP, ALPFGFILV, TLADFDPRV, IMDQVPFSV, SIMTYDFHGA, FLYDDNQRV, YLIELIDRV, NLMEQPIKV, FLAEDALNTV, ALMEQQHYV, ILDDIGHGV y KLDVGNAEV

Preferentemente, Z es uno cualquiera de Z1 a Z5. Todavía más preferentemente, Z es Z1. Todavía más preferentemente, Z es Z1 en donde R²⁰ es metilo.

Preferentemente, la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros de la fórmula (I) o fórmula (II) es α -D-galacto.

Preferentemente, X es O.

Preferentemente, R²³ es 2-sulfoetilo.

Preferentemente, R¹² es acilo C₂₆. Alternativamente preferentemente, R¹² es acilo C₁₁.

Preferentemente, R⁸ es alquilo C₁₀ a C₁₄, lo más preferentemente alquilo C₁₃.

Preferentemente, n en la fórmula (I) o fórmula (II) es 1, la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros de la fórmula (I) o fórmula (II) es α -D-galacto, R⁶ es OH y R⁷ es OR¹². Se prefiere además que n en la fórmula (I) o fórmula

(II) sea 1, la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros de la fórmula (I) o fórmula (II) sea α -D-galacto, R^6 sea OH, R^7 sea OR^{12} y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 sea (2S, 3S, 4R).

5 Alternativamente preferentemente, n en la fórmula (I) o fórmula (II) es 0, X es CH_2 , la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros de la fórmula (I) o fórmula (II) es α -D-galacto, R^6 es OH y R^7 es OR^{12} . Se prefiere además que n en la fórmula (I) o fórmula (II) sea 0, la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros de la fórmula (I) o fórmula (II) sea α -D-galacto, R^6 sea OH, R^7 sea OR^{12} y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 sea (2S, 3S, 4R).

10 Preferentemente, en la fórmula (I) o fórmula (II) cuando X es O, R^6 es OR^{12} , R^7 es H, R^8 es alquilo C_1 - C_{15} y ----- es un doble enlace que une el carbono adyacente a R^7 con el carbono adyacente a R^8 , entonces la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 es (2S, 3S).

Preferentemente, R^1 es H.

También se prefiere que R^2 sea OH. Más preferentemente, R^1 es H y R^2 es OH.

Preferentemente, R^3 es OH.

15 Preferentemente, R^4 es CH_2OH . También se prefiere que R^4 sea CH_2OH y R^1 sea H. Se prefiere además que R^4 sea CH_2OH , R^2 sea OH y R^1 sea H. Más preferentemente, R^4 es CH_2OH , R^1 es H y R^2 y R^3 son ambos OH.

Preferentemente, R^6 es OH. Alternativamente se prefiere que R^6 sea OR^{12} .

Preferentemente, R^7 es OR^{12} . Más preferentemente R^7 es OR^{12} y R^6 es OH. Todavía más preferentemente, R^7 es OR^{12} , R^6 es OH y X es O.

Alternativamente se prefiere que R^7 sea OH. Más preferentemente R^6 es OR^{12} y R^7 es OH.

20 Alternativamente se prefiere que R^6 y R^7 sean ambos OR^{12} .

Alternativamente se prefiere que R^7 sea H y R^6 sea OR^{12} .

25 Preferentemente, R^8 es alquilo C_1 - C_{15} . Más preferentemente, R^8 es alquilo C_1 - C_{15} que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada que no contiene dobles enlaces, triples enlaces, átomos de oxígeno o grupos arilo. Preferentemente, R^8 es alquilo C_{13} . Todavía más preferentemente, R^8 es alquilo C_{13} que tiene una cadena de carbono lineal que no contiene dobles enlaces, triples enlaces, átomos de oxígeno o grupos arilo. Alternativamente preferentemente, R^8 es alquilo C_5 . Más preferentemente, R^8 es alquilo C_5 que tiene una cadena de carbono lineal que no contiene dobles enlaces, triples enlaces, átomos de oxígeno o grupos arilo. Todavía más preferentemente, R^8 es alquilo C_1 - C_{15} , R^7 es OR^{12} y R^6 es OH. Todavía más preferentemente, R^8 es alquilo C_1 - C_{15} , R^7 es OR^{12} , R^6 es OH y X es O.

30 Preferentemente, R^{11} es alquilo, más preferentemente alquilo inferior.

35 Preferentemente, R^{12} es acilo que tiene una cadena de carbono lineal desde 6 hasta 30 átomos de carbono de longitud. Más preferentemente, R^{12} es acilo C_{26} . Más preferentemente, R^{12} es acilo C_{26} que tiene una cadena de carbono lineal que no contiene dobles enlaces, triples enlaces, átomos de oxígeno, grupos arilo y que está sin sustituir. Más preferentemente, X es O y R^{12} es acilo que tiene una cadena de carbono lineal desde 6 hasta 30 átomos de carbono de longitud.

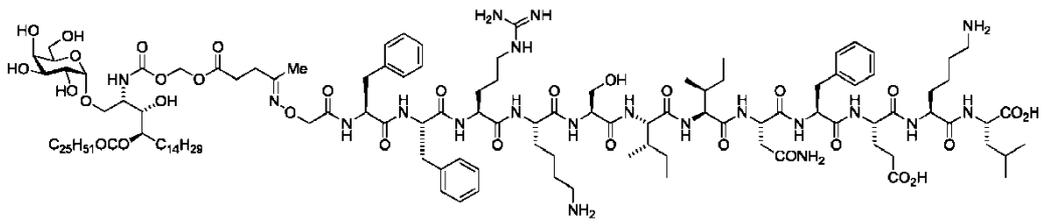
40 Alternativamente preferentemente, R^{12} es acilo que tiene una cadena de carbono lineal desde 6 hasta 30 átomos de carbono de longitud y que tiene un grupo arilo de extremo de cadena opcionalmente sustituido. Más preferentemente, R^{12} es acilo C_{11} que tiene un grupo arilo de extremo de cadena opcionalmente sustituido. Todavía más preferentemente, el grupo arilo opcionalmente sustituido es fenilo, opcionalmente sustituido con un halógeno, por ejemplo un flúor, por ejemplo el grupo arilo opcionalmente sustituido es p-fluorofenilo. Más preferentemente, X es O y R^{12} es acilo que tiene una cadena de carbono lineal desde 6 hasta 30 átomos de carbono de longitud y que tiene un grupo arilo de extremo de cadena opcionalmente sustituido.

Preferentemente, R^{26} es bencilo.

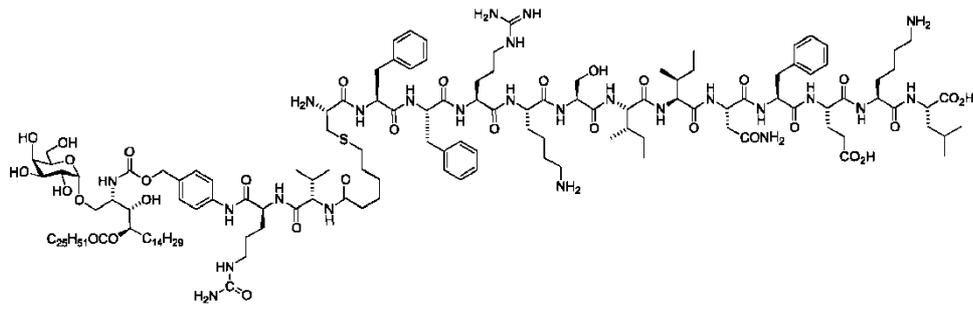
Preferentemente, cualquier halógeno en el compuesto de la fórmula (I) o (II) es flúor.

45 Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

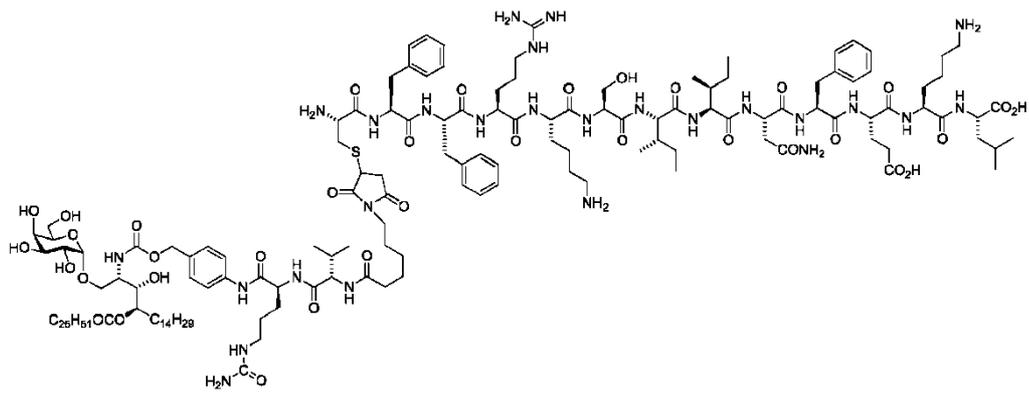
(a)



(b)

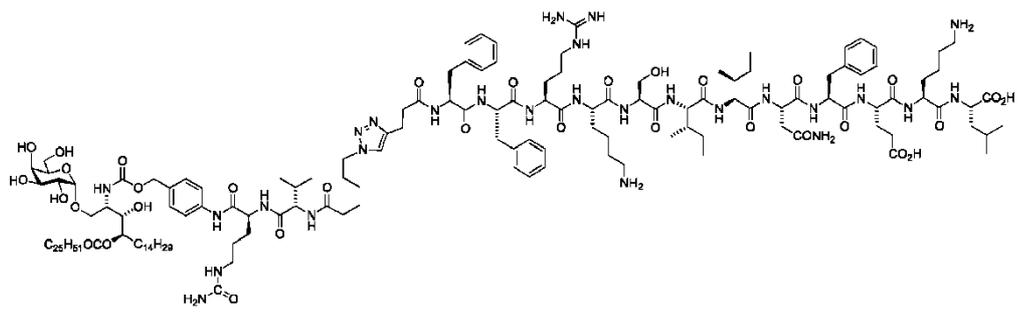


(c)

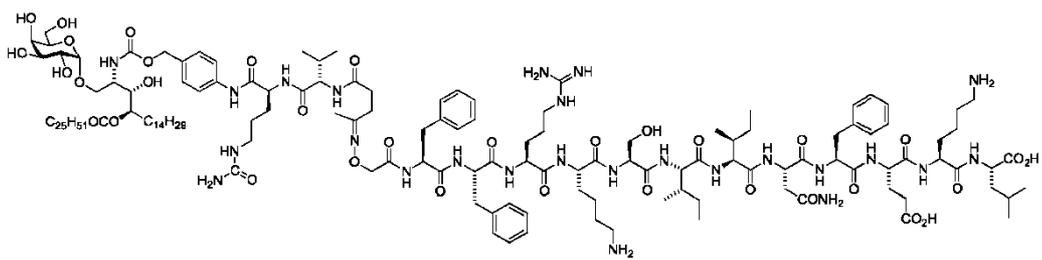


5

(d)

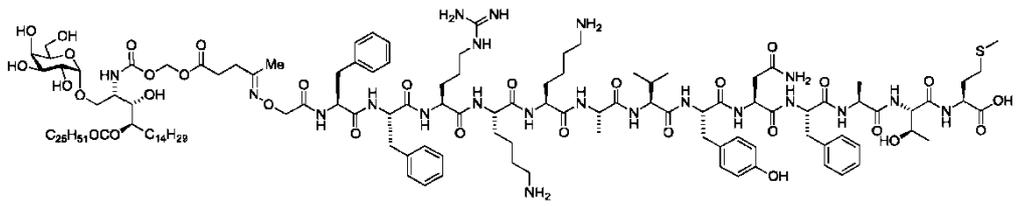


(e)

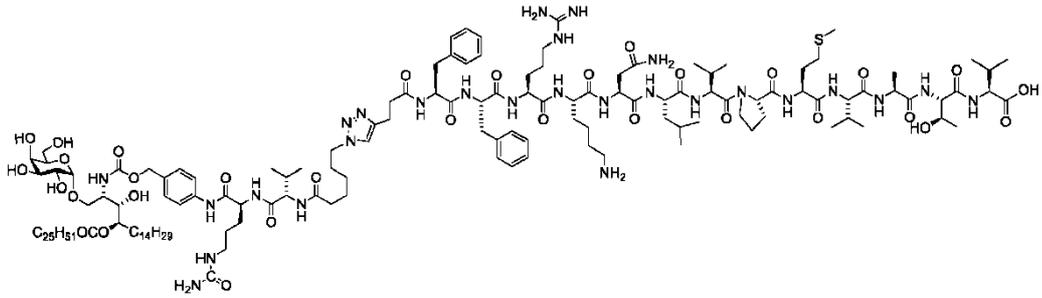


10

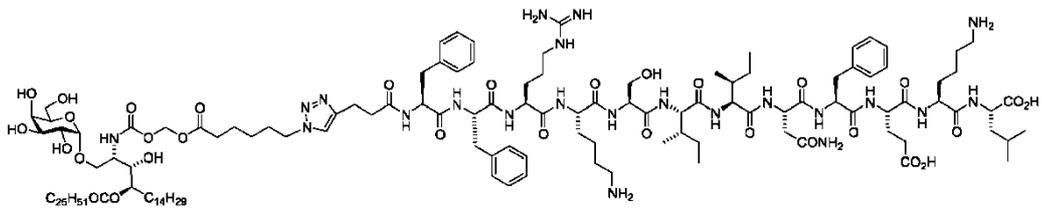
(f)



(g)

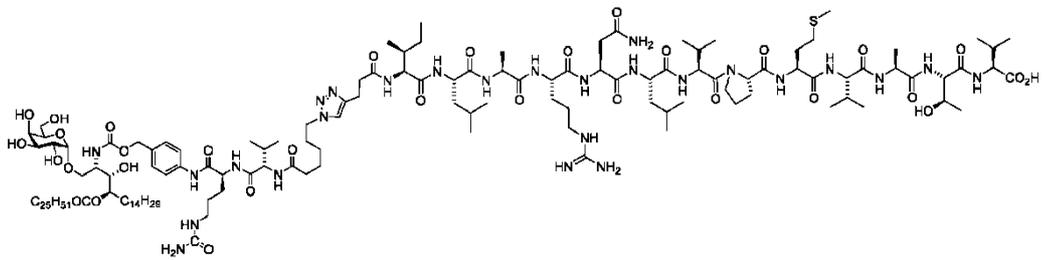


(h)

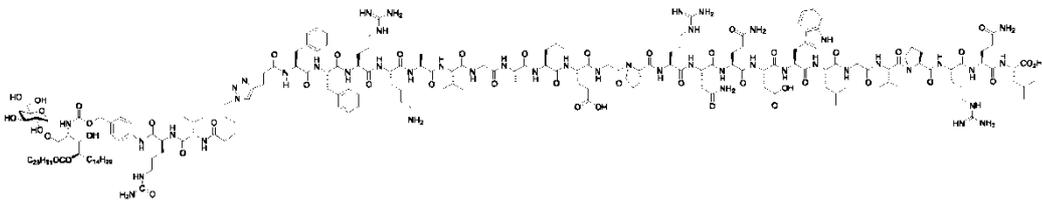


5

(i)

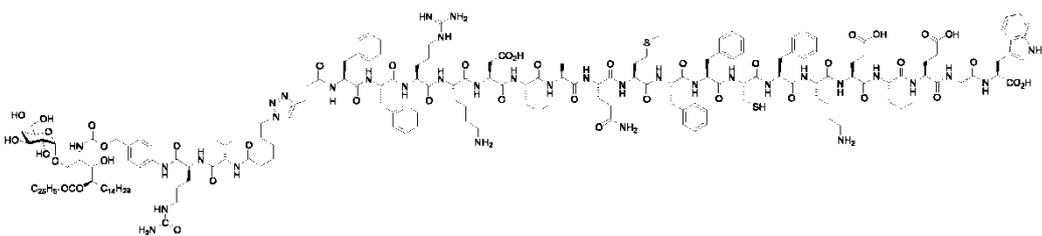


(j)

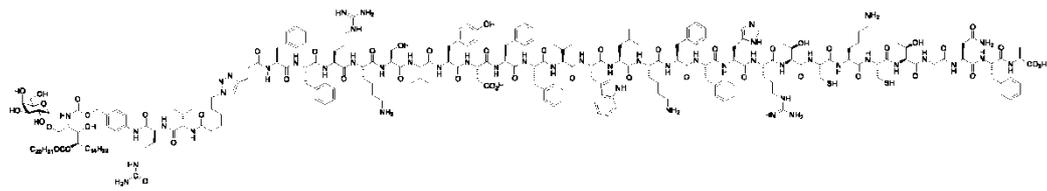


10

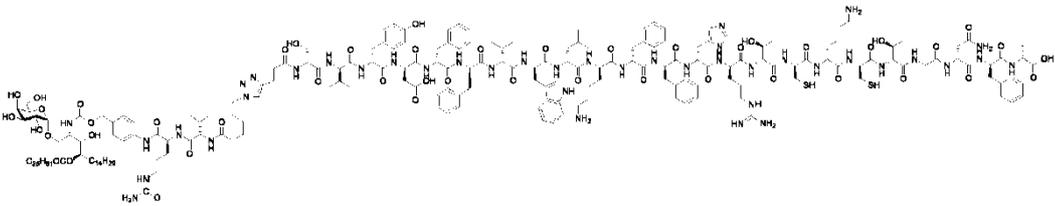
(k)



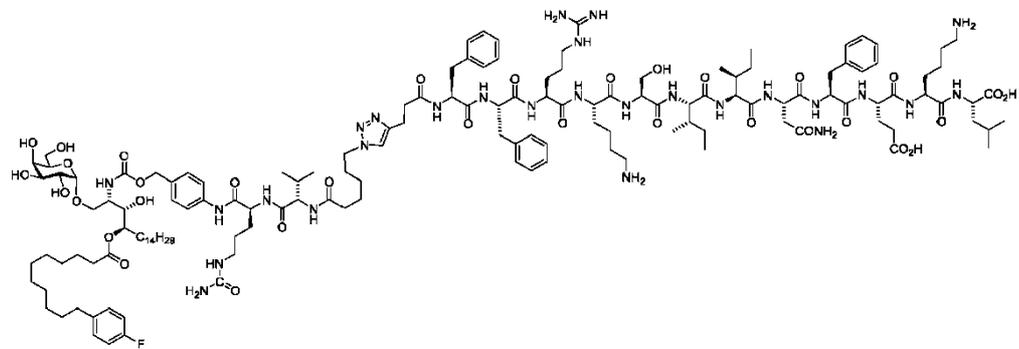
(l)



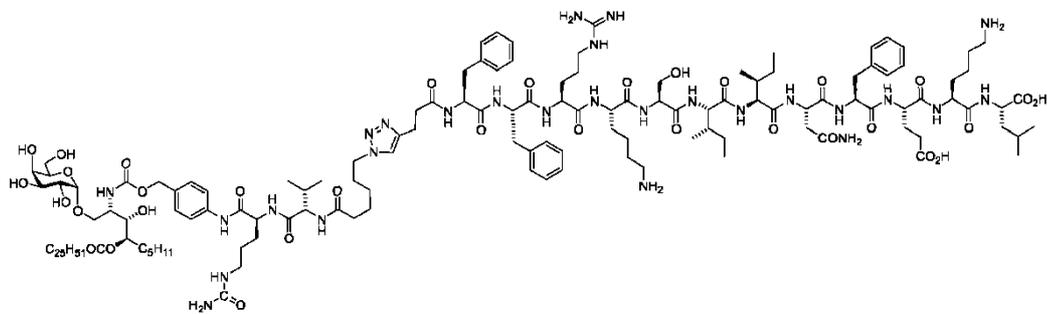
(m)



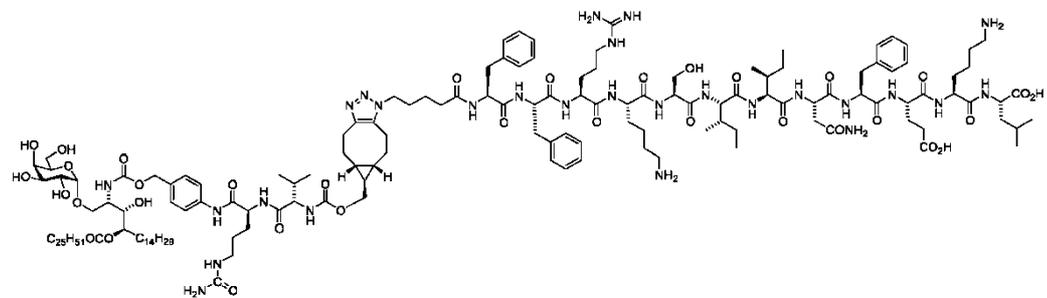
(n)



(o)



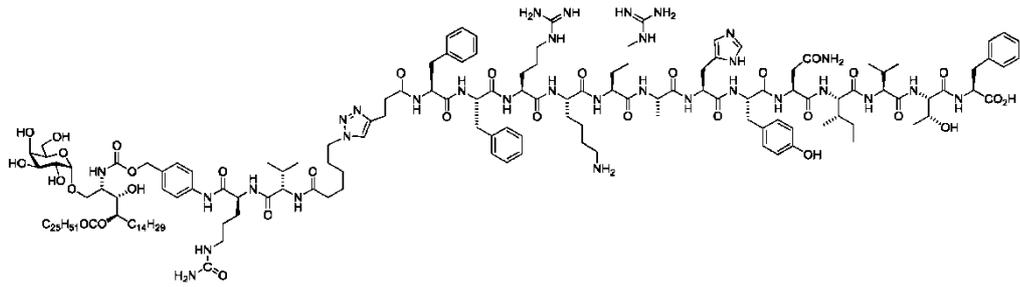
(p)



(q)

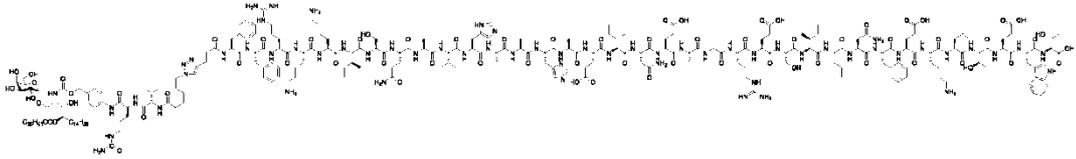
5

10



y

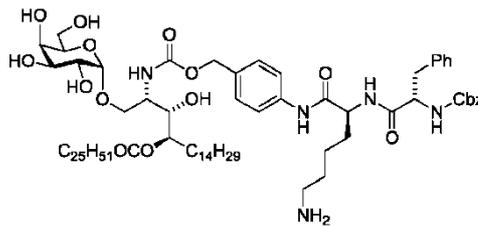
(r)



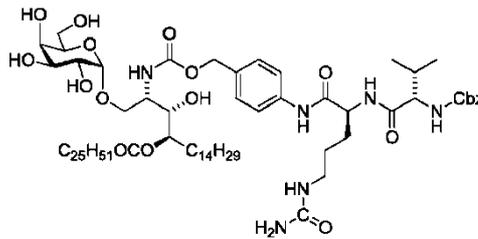
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(aa)

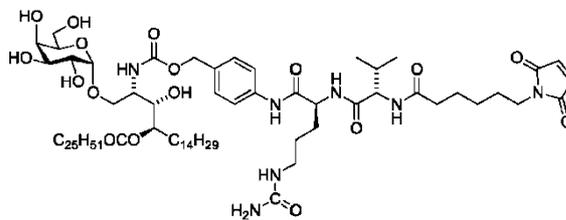


(bb)

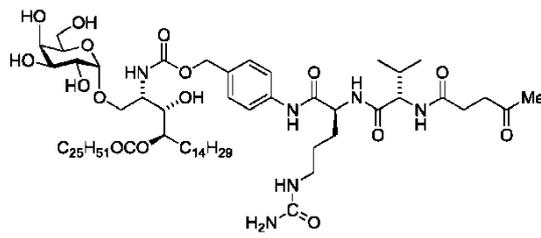


10

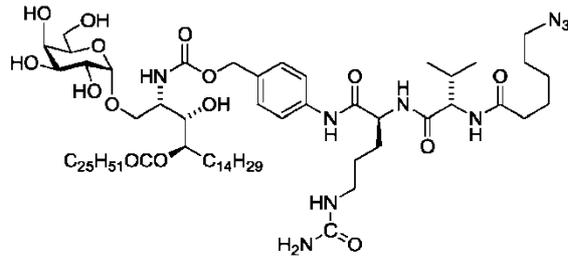
(cc)



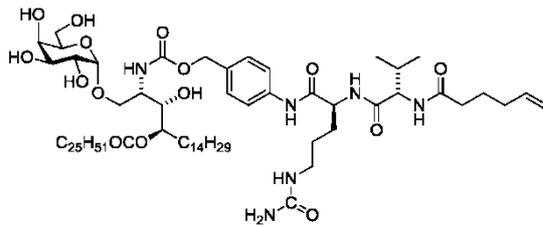
(dd)



(ee)

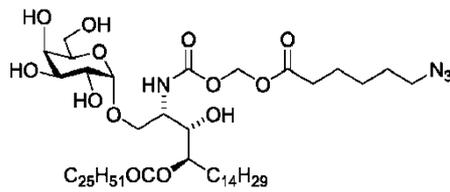


(ff)

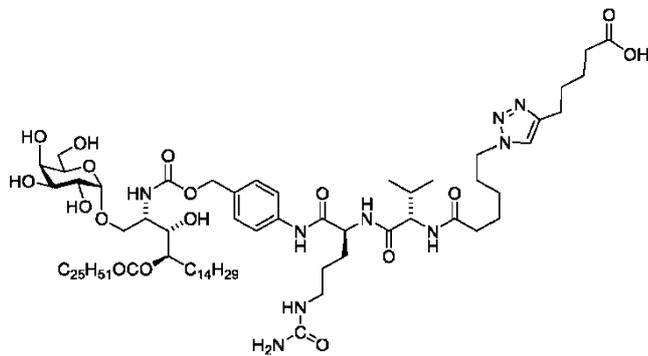


5

(gg)

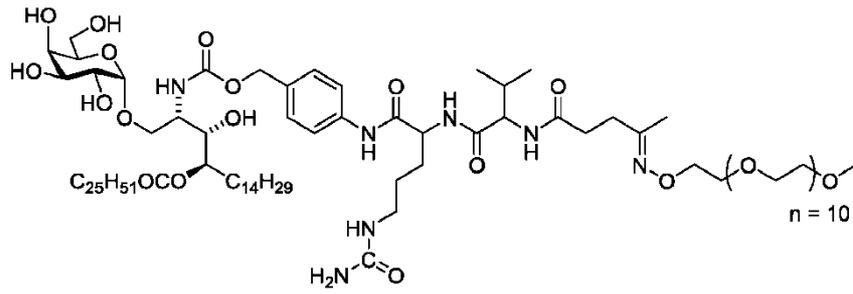


(hh)

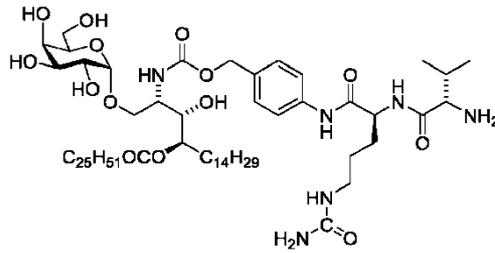


10

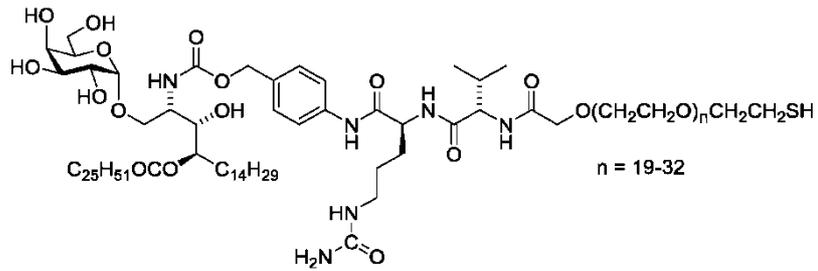
(ii)



(j)

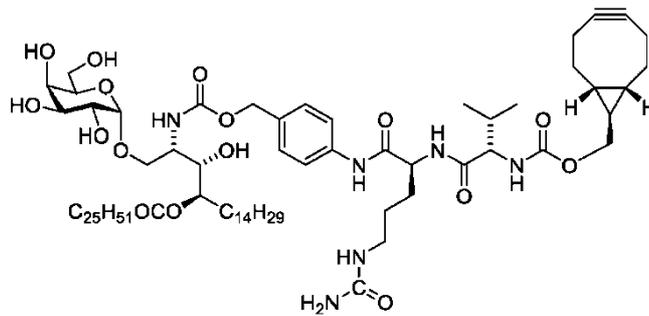


(kk)

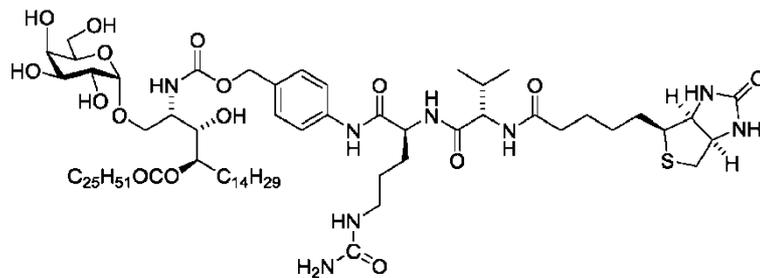


5

(ll)

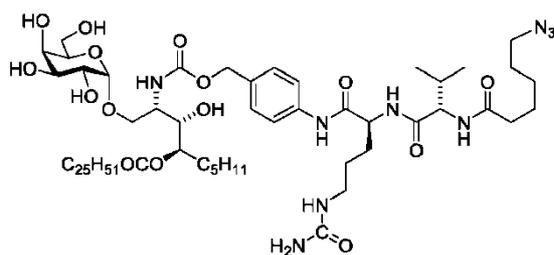


(mm)

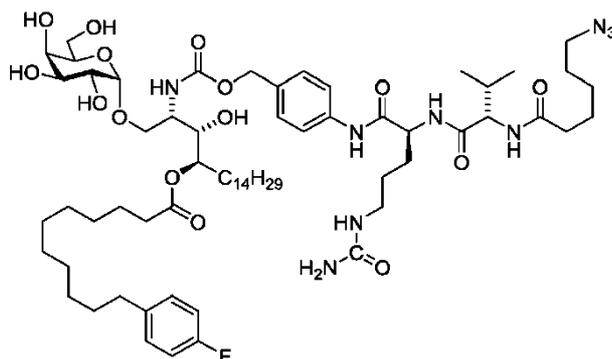


10

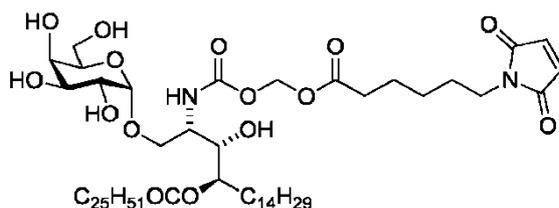
(nn)



(oo)



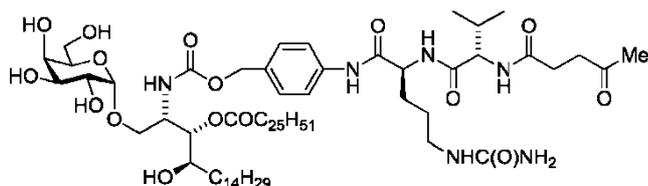
(pp)



5

y

(qq)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otro aspecto la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto la divulgación proporciona una composición inmunogénica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) y un diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un antígeno.

- 15 En otro aspecto la divulgación proporciona una vacuna que comprende un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) y un diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un antígeno.

En otro aspecto la divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (II), y opcionalmente un antígeno, para su uso en la preparación de una vacuna.

- 20 El antígeno puede ser, o puede ser una combinación de, una bacteria tal como *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), un virus, una proteína o péptido. Los ejemplos de antígenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tumor 1 de Wilms (WT1) (Li, Oka et al. 2008), antígeno asociado a tumor MUC1 (Brossart, Heinrich et al. 1999), proteína 2 de membrana latente (LMP2) (Lu, Liang et al. 2006), VPH E6E7 (Davidson, Faulkner et al. 2004), NY-ESO-1 (Karbach, Gnjatic et al. 2010), proteína relacionada con tirosinasa (Trp)-2 (Noppen, Levy et al. 2000; Chang 2006), survivina

(Schmitz, Diestelkoetter et al. 2000; Friedrichs, Siegel et al. 2006; Ciesielski, Kozbor et al. 2008), MART-1 (Bettinotti, Kim et al. 1998; Jager, Hohn et al. 2002), CEA691 (Huarte, Sarobe et al. 2002) y glucoproteína 100 (gp100) (Levy, Pitcovski et al. 2007), epítopes auxiliares (Alexander, Sidney et al. 1994), topoisomerasa II α , precursor de la subunidad $\beta 8$ de integrina, proteína de unión Abl C3, TACE/ADAM 17, placoglobina de unión, EDDR1 y BAP31 (Berinstein, Karkada et al. 2012).

5

En otro aspecto adicional la divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) en combinación con al menos otro compuesto, por ejemplo un segundo compuesto de fármaco, por ejemplo un agente antibacteriano o un agente antineoplásico tal como Vemurafenib (PLX4032), Imatinib o Carfilzomib.

10

En otro aspecto más la divulgación proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) como un medicamento.

En otro aspecto la divulgación proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer.

15

En otro aspecto la divulgación proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II), para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer.

En otro aspecto la divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) para su uso en la fabricación de un medicamento.

20

En otro aspecto la divulgación proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II).

En otro aspecto la divulgación proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer.

25

En otro aspecto la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) a un paciente que requiere tratamiento.

30

En otro aspecto la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer que comprende la administración secuencial de cantidades farmacéuticamente eficaces de uno o más compuestos de la fórmula (I) o fórmula (II) a un paciente que requiere tratamiento. Los compuestos de la fórmula (I) o (II) se pueden formular como una vacuna, para administración secuencial separada. La administración secuencial puede incluir dos o más etapas de administración, preferentemente en donde los compuestos de la fórmula (I) o (II) se administran 1 a 90 días separados, preferentemente 14 a 28 días separados. La administración secuencial puede incluir administrar el mismo compuesto de la fórmula (I) o (II) dos o más veces. Alternativamente, la administración secuencial puede incluir administrar compuestos diferentes de la fórmula (I) o (II) dos o más veces. Alternativamente, la administración secuencial puede incluir administrar un compuesto de la fórmula (I) o (II) una o más veces, y administrar α -galactosilceramida una o más veces.

35

40

En otro aspecto la divulgación proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) en combinación con al menos otro compuesto, por ejemplo un segundo compuesto de fármaco, por ejemplo un agente antibacteriano o un agente antineoplásico tal como Vemurafenib (PLX4032), Imatinib o Carfilzomib, para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer.

45

En otro aspecto la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer que comprende administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) en combinación con al menos otro compuesto, por ejemplo un segundo compuesto de fármaco, por ejemplo un agente antibacteriano o un agente antineoplásico tal como Vemurafenib (PLX4032), Imatinib o Carfilzomib. El compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) y el otro compuesto se pueden administrar por separado, simultáneamente o secuencialmente.

50

Las enfermedades o afecciones incluyen cáncer, por ejemplo melanoma, carcinoma de próstata, mama, pulmón, glioma, linfoma, colon, cabeza y cuello y nasofaríngeo (NPV); enfermedades infecciosas, por ejemplo VIH; infecciones bacterianas; enfermedades atópicas, por ejemplo asma; o enfermedades autoinmunitarias.

En otro aspecto la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de asma que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) a un paciente que requiere tratamiento.

En otro aspecto la divulgación proporciona una vacuna para prevenir asma que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II).

En otro aspecto la divulgación proporciona un método de modificación de una respuesta inmunitaria en un paciente, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II), y opcionalmente un antígeno, al paciente.

5 Preferentemente el paciente es un ser humano.

Preferentemente el compuesto es un compuesto de la fórmula (I). El compuesto de la fórmula (I) se puede seleccionar del grupo que consiste en los compuestos (a) a (r), como se han definido anteriormente.

Alternativamente preferentemente, el compuesto es un compuesto de la fórmula (II). El compuesto de la fórmula (II) se puede seleccionar del grupo que consiste en los compuestos (aa) a (qq), como se han definido anteriormente.

10 Los compuestos de la fórmula (I) y fórmula (II) se describen en el presente documento como los "compuestos de la divulgación". Un compuesto de la divulgación incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo en forma libre o en forma de una sal o un solvato.

15 Se apreciará que cualquiera de los sub-alcances desvelados en el presente documento, por ejemplo con respecto a X, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³¹, R³², n, k, g, W, Alq¹, Q¹, Z, A, D, E, G y J, se pueden combinar con cualquiera de los otros sub-alcances desvelados en el presente documento para producir sub-alcances adicionales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

20 El término "cáncer" y términos similares se refieren a una enfermedad o afección en un paciente que normalmente se caracteriza por crecimiento celular anormal o no regulado. El cáncer y la patología del cáncer se pueden asociar, por ejemplo, con metástasis, interferencia con el funcionamiento normal de células vecinas, liberación de citocinas u otros productos secretores a niveles anormales, proliferación celular, formación o crecimiento tumoral, supresión o agravación de la respuesta inflamatoria o inmunológica, neoplasia, tumor premaligno, tumor maligno, invasión de tejidos u órganos circundantes o distantes, tales como ganglios linfáticos, etc. Los cánceres particulares se describen con detalle en el presente documento. Los ejemplos incluyen carcinoma de pulmón, glioma, linfoma, 25 colon, cabeza y cuello y nasofaríngeo (NPV), melanoma, leucemia mielógena crónica (CML), mieloma, próstata, mama, glioblastoma, carcinoma de células renales, cánceres hepáticos.

30 "Infecciones" y términos similares se refieren a enfermedades o afecciones de un paciente que comprenden crecimiento interno y/o externo o establecimiento de microbios. Los microbios incluyen todas las formas vivas demasiado pequeñas para ser vistas a simple vista, que incluyen bacterias, virus, hongos y protozoos. Se incluyen bacterias aerobias y anaerobias, y bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tales como cocos, bacilos, espiroquetas y micobacterias. Los trastornos infecciosos articulares se describen con detalle en el presente documento. Los ejemplos incluyen infecciones bacterianas o virales, por ejemplo VIH.

35 "Trastornos atópicos" y términos generales se refieren a una enfermedad o afección de un paciente que normalmente se caracteriza por una respuesta inmunitaria anormal o regulada por incremento, por ejemplo, una respuesta inmunitaria mediada por IgE, y/o respuesta inmunitaria de células Th2. Esto puede incluir reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, hipersensibilidad de tipo I), en particular, como se asocia a rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y asma alérgica (por ejemplo, extrínseca). Normalmente, los trastornos atópicos están asociados con uno o más de rinorrea, estornudos, congestión nasal (vías respiratorias superiores), sibilancias, 40 disnea (vías respiratorias inferiores), picor (por ejemplo, ojos, piel), edema de los cornetes nasales, dolor de senos con la palpación, hiperemia conjuntival y edema, liquenificación de la piel, estridor, hipotensión y anafilaxis. Los trastornos atópicos particulares se describen con detalle en el presente documento.

45 El término "paciente" incluye animales humanos y no humanos. Los animales no humanos incluyen, pero no se limitan a, aves y mamíferos, en particular, ratones, conejos, gatos, perros, cerdos, ovejas, cabras, vacas, caballos y zariquëyas.

50 "Tratamiento" y términos similares se refieren a métodos y composiciones para prevenir, curar o mejorar una enfermedad, trastorno o afección médica, y/o reducir al menos un síntoma de dicha enfermedad o trastorno. En particular, esto incluye métodos y composiciones para prevenir o retrasar la aparición de una enfermedad, trastorno, o afección médica; para curar, corregir, reducir, ralentizar o mejorar los efectos físicos o de desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección médica; y/o para prevenir, terminar, reducir o mejorar el dolor o sufrimiento provocado por la enfermedad, trastorno o afección médica.

El término "aminoácido" incluye tanto aminoácidos naturales como no naturales.

El término "antígeno" se refiere a una molécula que contiene uno o más epítopes (lineales, superpuestos, conformacionales, o una combinación de estos) que, tras la exposición a un sujeto, inducirá una respuesta inmunitaria que es específica para ese antígeno.

5 El término "conector auto-inmolativo" significa cualquier grupo químico que, por unión covalente, une un segundo y un tercer grupo químico, en donde el enlace covalente entre el conector auto-inmolativo y el segundo grupo químico es metabólicamente escindible *in vivo* y en donde, tras la escisión de este enlace covalente *in vivo*, el conector auto-inmolativo se desprende del tercer grupo químico mediante transposiciones espontáneas del enlace químico. Al menos uno, preferentemente ambos, del segundo y tercer grupos químicos es un agente biológicamente activo, por ejemplo farmacéuticamente activo, o profármaco del mismo. Lo más preferentemente, cada uno del segundo y tercer grupos químicos es independientemente un estimulante inmunitario (por ejemplo, agonista de receptores del reconocimiento de patrones, agonista de TLR o agonista de linfocitos NKT), un antígeno (por ejemplo péptido, proteína o hidrato de carbono), o un grupo de direccionamiento (por ejemplo, anticuerpo o glucano). En algunos ejemplos, tras el desprendimiento del conector auto-inmolativo del segundo grupo químico, se fragmenta el conector auto-inmolativo y se desprende del tercer grupo químico. Los ejemplos de conectores auto-inmolativos se describen en Philip L. Carl, Prasun K. Chakravarty, John A. Katzenellenbogen, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1981, Vol. 24, No. 5, pg 479; y Simplicio et al., *Molecules*, 2008, vol. 13, pg 519. El enlace covalente entre el conector auto-inmolativo y el segundo grupo químico se puede escindir por, por ejemplo, una esterasa, una peptidasa, una fosfatasa, una fosfolipasa o una hidrolasa, o a modo de un proceso de oxidación-reducción o dependiente de pH.

20 El término "alquilo" significa cualquier radical de hidrocarburo saturado que tiene hasta 30 átomos de carbono e incluye cualquier grupo alquilo C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₅, C₁-C₁₀ o C₁-C₆, y pretende incluir grupos alquilo cíclicos (que incluyen bicíclicos condensados) (denominados algunas veces en el presente documento "cicloalquilo"), grupos alquilo de cadena lineal y cadena ramificada, y grupos alquilo de cadena lineal o ramificada sustituidos con grupos alquilo cíclicos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen: grupo metilo, grupo etilo, grupo *n*-propilo, grupo *iso*-propilo, grupo ciclopropilo, grupo *n*-butilo, grupo *iso*-butilo, grupo *sec*-butilo, grupo *t*-butilo, grupo *n*-pentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo *n*-hexilo, grupo ciclohexilo, grupo ciclooctilo y grupo 1-metil-2-etilpropilo.

30 El término "alquileo" significa un dirradical correspondiente a un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen grupo metileno, grupo ciclohexileno, grupo etileno. Un grupo alquileo puede incorporar uno o más grupos alquileo cíclico en la cadena de alquileo, por ejemplo, "alquileo" puede incluir un grupo ciclohexileno unido a un grupo metileno. Cualquier grupo alquileo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, por ejemplo flúor, alquilo, por ejemplo metilo, y arilo. Cualquier alquileo puede incluir opcionalmente uno o más restos arileno dentro de la cadena de alquileo, por ejemplo, se puede incluir un grupo fenileno dentro de una cadena de alquileo.

35 El término "alquilo inferior" significa cualquier radical de hidrocarburo saturado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono y pretende incluir tanto grupos alquilo de cadena lineal como ramificada.

Cualquier grupo alquilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en SO₃H (o una sal del mismo), hidroxilo y halógeno, por ejemplo flúor.

40 El término "alqueno" significa cualquier radical de hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace, y que tiene hasta 30 átomos de carbono, e incluye cualquier grupo alqueno C₂-C₂₅, C₂-C₂₀, C₂-C₁₅, C₂-C₁₀ o C₂-C₆, y pretende incluir tanto grupos alqueno de cadena lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen: grupo etenilo, grupo *n*-propenilo, grupo *iso*-propenilo, grupo *n*-butenilo, grupo *iso*-butenilo, grupo *sec*-butenilo, grupo *t*-butenilo, grupo *n*-pentenilo, grupo 1,1-dimetilpropenilo, grupo 1,2-dimetilpropenilo, grupo 2,2-dimetilpropenilo, grupo 1-etilpropenilo, grupo 2-etilpropenilo, grupo *n*-hexenilo y grupo 1-metil-2-etilpropenilo.

45 El término "alqueno inferior" significa cualquier radical de hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace, y que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono, y pretende incluir tanto grupos alqueno de cadena lineal como ramificada.

Cualquier grupo alqueno se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, hidroxilo y halógeno, por ejemplo flúor.

50 El término "arilo" significa un radical aromático que tiene 4 a 18 átomos de carbono e incluye radicales heteroaromáticos. Los ejemplos incluyen grupos monocíclicos, así como grupos condensados tales como grupos bicíclicos y grupos tricíclicos. Los ejemplos incluyen grupo fenilo, grupo indenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo azuleno, grupo heptalenilo, grupo bifenilo, grupo indaceno, grupo acenaftilo, grupo fluorenilo, grupo fenalenilo, grupo fenantrenilo, grupo antraceno, grupo ciclopentaciclooctenilo y grupo benzociclooctenilo, grupo piridilo, grupo pirrolilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo triazolilo (incluyendo un grupo 1-*H*-1,2,3-triazol-1-ilo y uno 1-*H*-1,2,3-triazol-4-ilo), grupo tetrazolilo, grupo benzotriazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo bencimidazolilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo indolizino, grupo purinilo, grupo indazolilo, grupo furilo, grupo piranilo, grupo benzofurilo, grupo isobenzofurilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo oxazolilo y grupo isoxazolilo.

El término "arileno" significa un dirradical correspondientes a un grupo arilo. Los ejemplos incluyen grupo fenileno.

El término "aralquilo" significa un grupo arilo que está unido a un resto alquileno, donde arilo y alquileno son como se han definido anteriormente. Los ejemplos incluyen grupo bencilo.

5 Cualquier grupo arilo o aralquilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino, amida (tanto unida en N como unida en C: -NHC(O)R y -C(O)NHR), nitro, alcoxi, aciloxi y tioalquilo.

El término "alcoxi" significa un grupo OR, donde R es alquilo como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi inferior" significa un grupo OR, donde R es "alquilo inferior" como se ha definido anteriormente.

El término "acilo" significa un grupo C(=O)R', donde R' es alquilo como se ha definido anteriormente.

10 El término "aciloxi" significa un grupo OR", donde R" es acilo como se ha definido anteriormente.

El término "glucosilo" significa un radical derivado de un monosacárido, disacárido u oligosacárido cíclico por retirada del grupo hidroxilo del hemiacetal. Los ejemplos incluyen α -D-glucopiranosilo, α -D-galactopiranosilo, β -D-galactopiranosilo, α -D-2-desoxi-2-acetamidogalactopiranosilo.

El término "amida" incluye tanto amidas unidas en N (-NHC(O)R) como unidas en C (-C(O)NHR).

15 Está previsto que el término "sal farmacéuticamente aceptable" se aplique a sales no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, que incluyen, por ejemplo, las siguientes sales de ácido: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-
20 hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y undecanoato.

25 A efectos de la divulgación, cualquier referencia a los compuestos desvelados incluye todas las posibles formulaciones, configuraciones y conformaciones, por ejemplo, en forma libre (por ejemplo, como un ácido libre o base), en forma de sales o hidratos, en forma de isómeros (por ejemplo cis/trans isómeros), estereoisómeros tales como enantiómeros, diaestereómeros y epímeros, en forma de mezclas de enantiómeros o diaestereómeros, en forma de racematos o mezclas racémicas, o en forma de enantiómeros individuales o diaestereómeros. Las formas específicas de los compuestos se describen con detalle en el presente documento.

30 Como se usa en esta memoria descriptiva, las palabras "comprende", "que comprende", y palabras similares, no se deben interpretar en un sentido exclusivo o exhaustivo. En otras palabras, pretenden significar "que incluye, pero no se limitan a".

Cualquier referencia a los documentos del estado de la técnica en esta memoria descriptiva no se debe considerar como una admisión de que dicho estado de la técnica sea ampliamente conocido o forme parte del conocimiento general común en el campo.

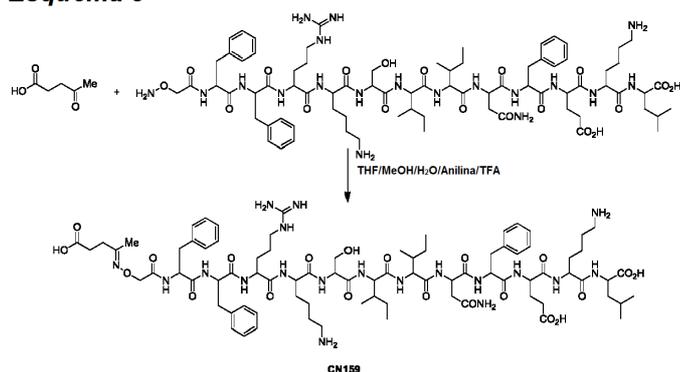
35 **Los compuestos de la divulgación**

Los compuestos de la divulgación, particularmente los ejemplificados, son útiles como productos farmacéuticos, particularmente para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones relacionadas con cáncer, infección, trastornos atópicos o enfermedad autoinmunitaria. Los compuestos de la divulgación también son útiles como adyuvantes de vacuna o simples vacunas. Por ejemplo, se puede formular un compuesto de la divulgación en
40 una vacuna junto con uno o más antígenos.

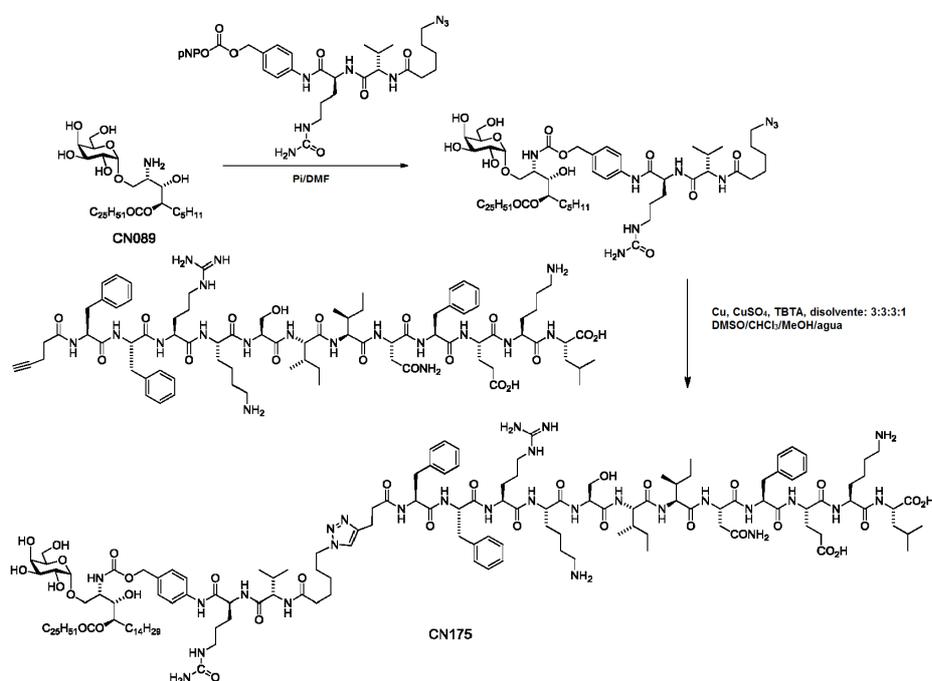
Los compuestos de la divulgación son útiles en tanto la forma de base libre como en la forma de sales y/o solvatos.

Los átomos de carbono del resto acíclico de los compuestos de la fórmula (I) y fórmula (II) se enumeran como se muestra a continuación. Esta es la numeración usada en el presente documento para indicar estos átomos de carbono.

Esquema 3



Esquema 4



5 Cuando se inyecta en ratones, CN152 o CN175 activa potentemente DCs en un modo dependiente de linfocitos NKT, como se define por el incremento de la expresión del CD86 marcador de activación sobre la superficie de DCs esplénicas (Figura 1). Sin desear quedar ligado a teoría, los solicitantes suponen que la actividad observada es debida a la reversión de CN152 o CN175 a α -GalCer por la acción de esterasas y/o proteasas seguido por migración de acilo O \rightarrow N.

10 Ventajosamente, la vacunación de ratones con CN152 es inmunológicamente superior a la vacunación con los componentes individuales (α -GalCer y péptido). Por ejemplo, la vacunación con CN152 (que contiene el péptido SIINFEKL - un epítipo de proteína de ovoalbúmina pollo que se une a la molécula de MHC H-2K^b) da como resultado una mayor población de linfocitos T específicos de péptido (definidos como células V α 2⁺ CD45.1⁺ por citometría de flujo) en comparación con la vacunación con α -GalCer y péptido SIINFEKL mezclados, o α -GalCer y el mismo péptido con la sustitución del extremo N requerida para el enlace (CN159). El aumento de la actividad depende de un subconjunto de células presentadoras de antígenos esplénicas conocidas como DCs langerina⁺ CD8 α ⁺ (Figura 2).

El aumento en los linfocitos T específicos de péptido para los compuestos conjugados de la divulgación se traduce en una vacuna mucho más fuerte como se demuestra por la capacidad superior de los linfocitos T inducidos para destruir células diana portadoras de péptido *in vivo*. Esta actividad depende de linfocitos NKT y CD1d, ya que la citotoxicidad no se observa en animales genéticamente deficientes en la expresión de CD1d (Figura 3).

20 Un compuesto conjugado de la divulgación que contiene características químicas de tanto CN152 (es decir, el enlace oxima) como CN175 (el grupo conector para-aminobencilo), CN174, también posee potente citotoxicidad en un ensayo *in vivo* (Figura 4).

Aunque menos potente que CN175, un compuesto conjugado de la divulgación que contiene tanto grupos funcionales oxima como aciloxicarbamato también induce una mayor población de respuesta de linfocitos T en comparación con los controles mezclados (Figura 5).

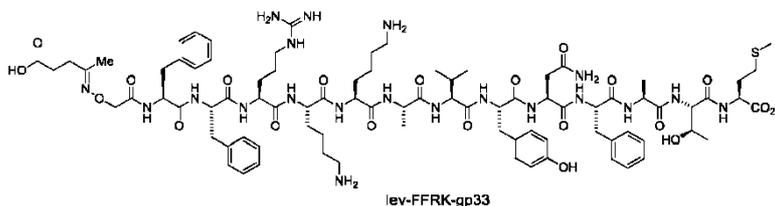
5 El agotamiento de linfocitos NKT por α -GalCer está bien documentado (Parekh, Wilson et al. 2005). Por tanto, se observa que la re-administración de α -GalCer tras vacunaciones previas que contenían α -GalCer libre da como resultado activación no medible de DCs. Sin embargo, es sorprendente que la administración de α -GalCer tras la vacunación con CN152, CN165 o CN166 no conduzca a cierta activación de DCs (Figuras 6 y 7).

10 Ventajosamente, esto indica que los compuestos de la divulgación, tales como CN152 o compuestos de profármaco tales como CN165 o CN166, no agotan completamente los linfocitos NKT, a diferencia de α -GalCer. Sigue quedando un conjunto de células respondedoras, que hacen posible incluir una "etapa de refuerzo" cuando se usan compuestos conjugados de la divulgación tales como CN152 en protocolos de vacunación. De hecho, la administración repetida de cualquiera de CN152 o CN175 induce la expansión adicional de linfocitos T (Figura 8) mientras que no se observa lo mismo para la administración repetida de α -GalCer con el péptido largo KISQAVHAAHAEINEAGRESIINFELTEWT ("ISQ-SIINFEL").

15 La vacunación de ratones con CN152 o CN175 después de la sensibilización con α -GalCer + péptido también conduce a una respuesta de linfocitos T (Figura 9). Esto es muy sorprendente, puesto que cabría esperar que los linfocitos NKT estuvieran agotados en este momento (14 días después de la sensibilización con α -GalCer) y la respuesta de linfocitos T observada para los conjugados (es decir, CN152 y CN175) fuera dependiente de CD1d (Figura 3).

20 El aumento de la respuesta de linfocitos T observado con los compuestos conjugados de la divulgación en comparación con la administración mixta también se traduce en un aumento del efecto antitumoral como terapia para el modelo murino para melanoma, B16-OVA (Figura 10).

25 El aumento de la citotoxicidad observada para los compuestos conjugados de la divulgación no se limita al epítipo de CD8 SIINFELK, como se demuestra por CN178, que contiene el epítipo CD8 de la glucoproteína del virus de la linfocoriomengitis ("gp33"; KAVYNFATM) y puede inducir una potente respuesta citotóxica T en comparación con los controles mixtos, que incluye el péptido sustituido del extremo N (lev-FFRK-gp33, que se prepara como se describe en el Esquema 3 para CN 153) (Figura 11).



30 También se puede observar una respuesta significativa de linfocitos T, en términos de citotoxicidad, para una vacuna que contiene una secuencia de péptidos modificada del antígeno asociado a tumor gp100 [gp100_{25-33(27P)}]. En particular, CN197 induce citotoxicidad superior en comparación con controles mixtos (Figura 12).

35 Los linfocitos T CD4⁺ específicos de alérgeno promueven el asma alérgica estimulando la producción de anticuerpos IgE y reclutando leucocitos en las vías respiratorias. A diferencia, los linfocitos T CD8⁺ específicos de alérgeno que se han diferenciado en linfocitos T citotóxicos (CTLs) pueden desempeñar una función protectora (Enomoto, Hyde et al. 2012). Sin embargo, estos enfoques requieren generalmente la transferencia adoptiva de linfocitos T CD8⁺ específicos de alérgeno, ya que las estrategias de vacunación comunes con alérgenos completos acarrearían el riesgo de agravar la enfermedad mediante la activación de linfocitos T CD4⁺ específicos de alérgeno que son fundamentales para el desarrollo de la respuesta alérgica (Wills-Karp, 1999). En modelos de inflamación de las vías respiratorias usando ovoalbúmina como alérgeno modelo, la vacunación de ratones sensibilizados con CN152 una semana antes de la exposición es suficiente para suprimir significativamente la infiltración de leucocitos en los pulmones, mientras que no lo es la vacunación con α -GalCer y péptido ("sin conjugar", Figura 13). El compuesto conjugado de la divulgación CN178, que contiene un antígeno irrelevante, tampoco previene significativamente la infiltración de leucocitos, aunque tiene cierto impacto sobre la infiltración de eosinófilos (Figura 13).

45 Por tanto, el compuesto CN188, que contiene un epítipo de unión a HLA-A2 inmunodominante de citomegalovirus (NLVPMVATV) (es decir, conjugado de α -GalCer-NLV), es superior al antígeno de péptido mixto y α -GalCer en la expansión de linfocitos T CD8 humanos específicos de péptido de un donante sero-positivo para citomegalovirus en un ensayo *in vitro* (Figura 14).

Otros aspectos

50 Los compuestos de la divulgación se pueden administrar a un paciente mediante una variedad de vías, que incluyen por vía oral, por vía parenteral, por spray de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal,

por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intradérmica, por vía subcutánea o mediante un reservorio implantado, preferentemente por vía intravenosa. La cantidad de compuesto a administrar variará ampliamente según la naturaleza del paciente y la naturaleza y el grado del trastorno que se va a tratar. Normalmente, la dosificación para un ser humano adulto estará en el intervalo 50-15000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. La dosificación requerida específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la edad del paciente, peso corporal, salud general, sexo, etc.

Para administración por vía oral, los compuestos de la divulgación se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas, por ejemplo comprimidos, cápsulas, polvos, disoluciones, suspensiones y dispersiones. Dichas preparaciones se conocen bien en la técnica ya que son otras pautas de dosificación oral no enumeradas aquí. En la forma de comprimido, los compuestos pueden ser comprimidos con bases de comprimido convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con un aglutinante, un agente de disgregación y un lubricante. El aglutinante puede ser, por ejemplo, almidón de maíz o gelatina, el agente disgregante puede ser almidón de patata o ácido algínico, y el lubricante puede ser estearato de magnesio. Para administración por vía oral en forma de cápsulas, se pueden emplear diluyentes tales como lactosa y almidón de maíz secado. Se pueden añadir otros componentes tales como colorantes, edulcorantes o aromatizantes.

Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se puede combinar con vehículos tales como agua y etanol, y se pueden usar agentes emulsionantes, agentes de suspensión y/o tensioactivos. También se pueden añadir colorantes, edulcorantes o aromatizantes.

Los compuestos también se pueden administrar por inyección en un diluyente fisiológicamente aceptable tal como agua o solución salina. El diluyente puede comprender uno o varios de otros componentes tales como etanol, propilenglicol, un aceite o un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, los compuestos se administran por inyección intravenosa, donde el diluyente comprende una disolución acuosa de sacarosa, L-histidina y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo Tween 20.

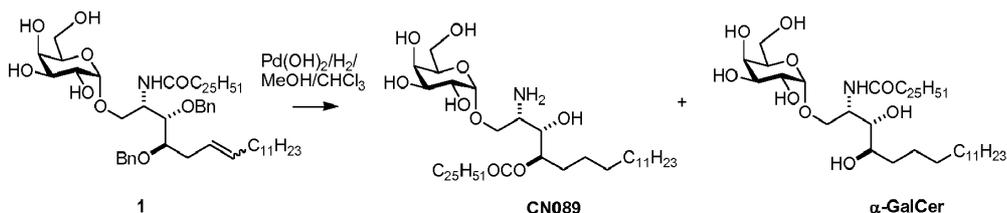
Los compuestos también se pueden administrar por vía tópica. Los vehículos para administración tópica de los compuestos incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Los compuestos pueden estar presentes como componentes en lociones o cremas, para administración tópica a la piel o las membranas mucosas. Dichas cremas pueden contener los compuestos activos suspensos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de éster cetílico, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos se pueden administrar adicionalmente por medio de sistemas de liberación sostenida. Por ejemplo, se pueden incorporar en un comprimido o cápsula que se disuelve lentamente.

Síntesis de los compuestos de la divulgación

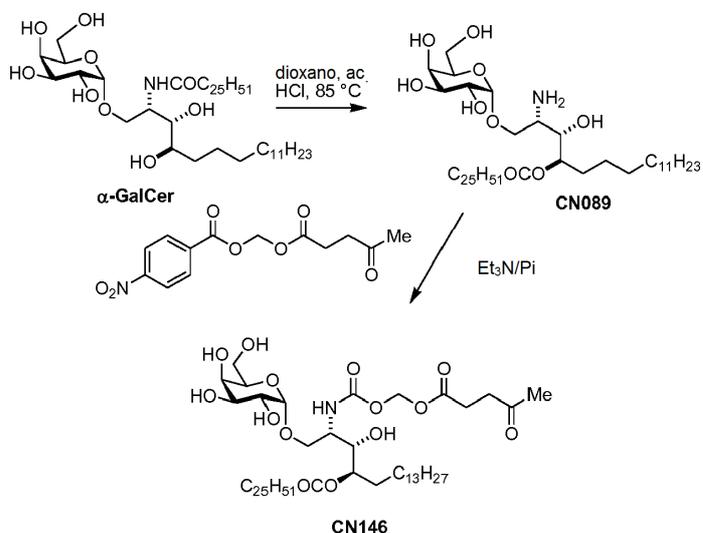
El solicitante ha encontrado sorprendentemente que, en la síntesis de α -GalCer, la desprotección hidrogenolítica del compuesto **1** con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ conduce al aislamiento de cantidades significativas de CN089 (Esquema 5). En particular, cuando **1** se somete a hidrogenólisis catalizada por $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en 3:7 de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ a 35 $^\circ\text{C}$, además del producto esperado, se aísla un compuesto más polar con un rendimiento de 17 %. Se determina que este compuesto es la amina CN089, un isómero de α -GalCer en el que la cadena de acilo C_{26} ha experimentado una migración 1,3 N \rightarrow O. La localización del grupo acilo en O4 de la cadena lateral se establece usando técnicas de RMN 2D. Aunque las migraciones intramoleculares N \rightarrow O de grupos acilo son conocidas en la bibliografía, normalmente se promueven en medios fuertemente ácidos (Baadsgaard y Treadwell 1955; Drefahl y Hörhold 1961; Butler, O'Regan et al. 1978; Schneider, Hackler et al. 1985; Johansen, Kornø et al. 1999). Sin desear quedar ligado a teoría, el solicitante supone que, en el presente caso, parecería que se produce una cierta cantidad de HCl a partir del disolvente CHCl_3 en las condiciones hidrogenolíticas, que conduce a la migración observada.

Esquema 5



Las condiciones alternativas para la formación de CN089 (Esquema 6) son del siguiente modo: cuando se calienta α -GalCer en 1,4-dioxano con HCl ac., se efectúa la migración N \rightarrow O de la cadena de acilo C_{26} y se aísla CN089 con un rendimiento de 65-70 % después de la cromatografía.

Esquema 6



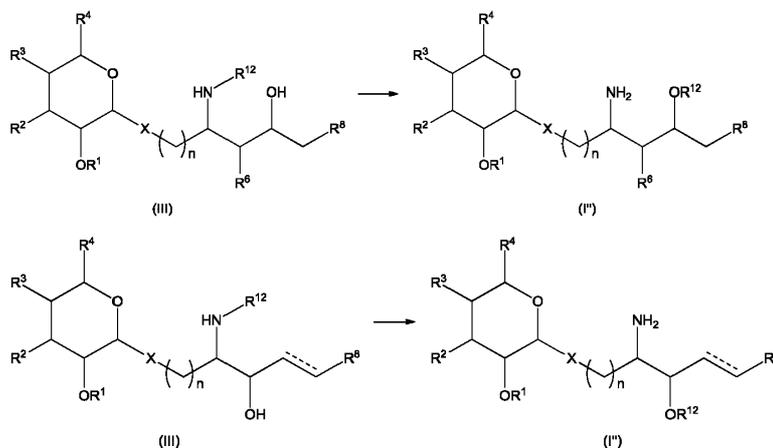
La estrategia de síntesis global para los compuestos de la divulgación incluye, por tanto, la isomerización de α -GalCer o sus congéneres (que son compuestos de la fórmula (III) como se muestra anteriormente en el Esquema 1) en condiciones ácidas dando compuestos con un grupo amino libre donde el ácido graso ha migrado a un átomo de O en la cadena de esfingosina (compuestos de la fórmula (I'') como se muestra en el Esquema 1), seguido por la posterior funcionalización de la amina libre dando compuestos de la fórmula (I) o fórmula (II) de la divulgación. Ciertas dianas pueden no estar accesibles por este enfoque. Una estrategia alternativa, mostrada en el Esquema 8, implica la síntesis de productos intermedios protegidos en N 6, seguido por la acilación del (de los) grupo(s) hidroxilo de la cadena de esfingosina con R^{12} dando los compuestos 7. Después de diversas transformaciones de grupos funcionales, el grupo protector de N se escinde dando compuestos de la fórmula (I''), que se convierten en compuestos de la fórmula (I) o fórmula (II) en el modo usual.

Los compuestos (I'') se preparan según los siguientes procedimientos generales:

Método general (1) para la síntesis de compuestos de la fórmula (I'')

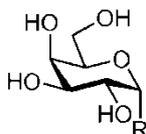
(en donde R^4 es Me, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, CO_2H ; R^6 es OH y R^7 es OR^{12} , o R^6 es H y R^7 es OR^{12} , o $R^6 = \text{OR}^{12}$ y $R^7 = \text{H}$.)

Esquema 7



Se sintetizan materiales de partida de la fórmula (III) (en donde R^4 es Me, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{OR}^{11}$ o CO_2H ; y R^6 es OH y R^7 es OH, o R^6 es H y R^7 es OH, o R^6 es OH y R^7 es H) según los métodos de la bibliografía referenciados en el presente documento, y en algunos casos, combinando elementos de dos o más métodos de la bibliografía (para una reciente revisión de análogos de α -GalCer sintetizados, véase Banchet-Cadeddu et al. (Banchet-Cadeddu, Henon et al. 2011)). Por ejemplo, una etapa clave en todas las síntesis de α -GalCer es el acoplamiento de un donante adecuadamente protegido con un aceptor adecuadamente funcionalizado en una reacción de glucosilación. Se ha usado una amplia variedad de donantes en la síntesis de análogos de α -GalCer, que permite la variación de

los grupos R¹-R⁴ y la estereoquímica de estos grupos. Se ha informado de métodos para la síntesis de donantes donde R¹ es glucosilo (Veerapen, Brigl et al. 2009), R² o R³ es O-glucosilo (Kawano, Cui et al. 1997), R² o R³ es cualquiera de H o F (Raju, Castillo et al. 2009), R⁴ es Me (Tashiro, Nakagawa et al. 2008), CH₂OR¹⁰ (Uchimura, Shimizu et al. 1997), CH₂OR¹¹ (Tashiro, Nakagawa et al. 2008) o CO₂H (Deng, Mattner et al. 2011). También se ha empleado una variedad igualmente grande de aceptores. Por ejemplo, se han sintetizado los 8 estereoisómeros de un aceptor de fitoesfingosina protegido en un enfoque que también permite la modificación del grupo R⁸ (Park, Lee et al. 2008; Baek, Seo et al. 2011). Además, también se han descrito derivados de 3-desoxi (Baek, Seo et al. 2011) y 4-desoxi-fitoesfingosina (Morita, Motoki et al. 1995; Howell, So et al. 2004; Du, Kulkarni et al. 2007). La combinación de estos aceptores con diversos donantes conduce a derivados de α-GalCer protegidos que se transforman, por los métodos de la bibliografía referenciados anteriormente, en los análogos de α-GalCer sin proteger, que comprenden los materiales de partida (III) (donde X es O) en el presente método general 1. Para los materiales de partida (III) en los que X es CH₂ y R⁷ es OH, se han descrito síntesis (Chen, Schmiege et al. 2004; Lu, Song et al. 2006; Wipf y Pierce 2006; Pu y Franck 2008). Está disponible la variación del grupo R⁴ adaptando la química del grupo protector usada en los productos intermedios **XI** y **XII** en los procedimientos informados.



XI R = OMe
XII R = CH₂CH=CH₂

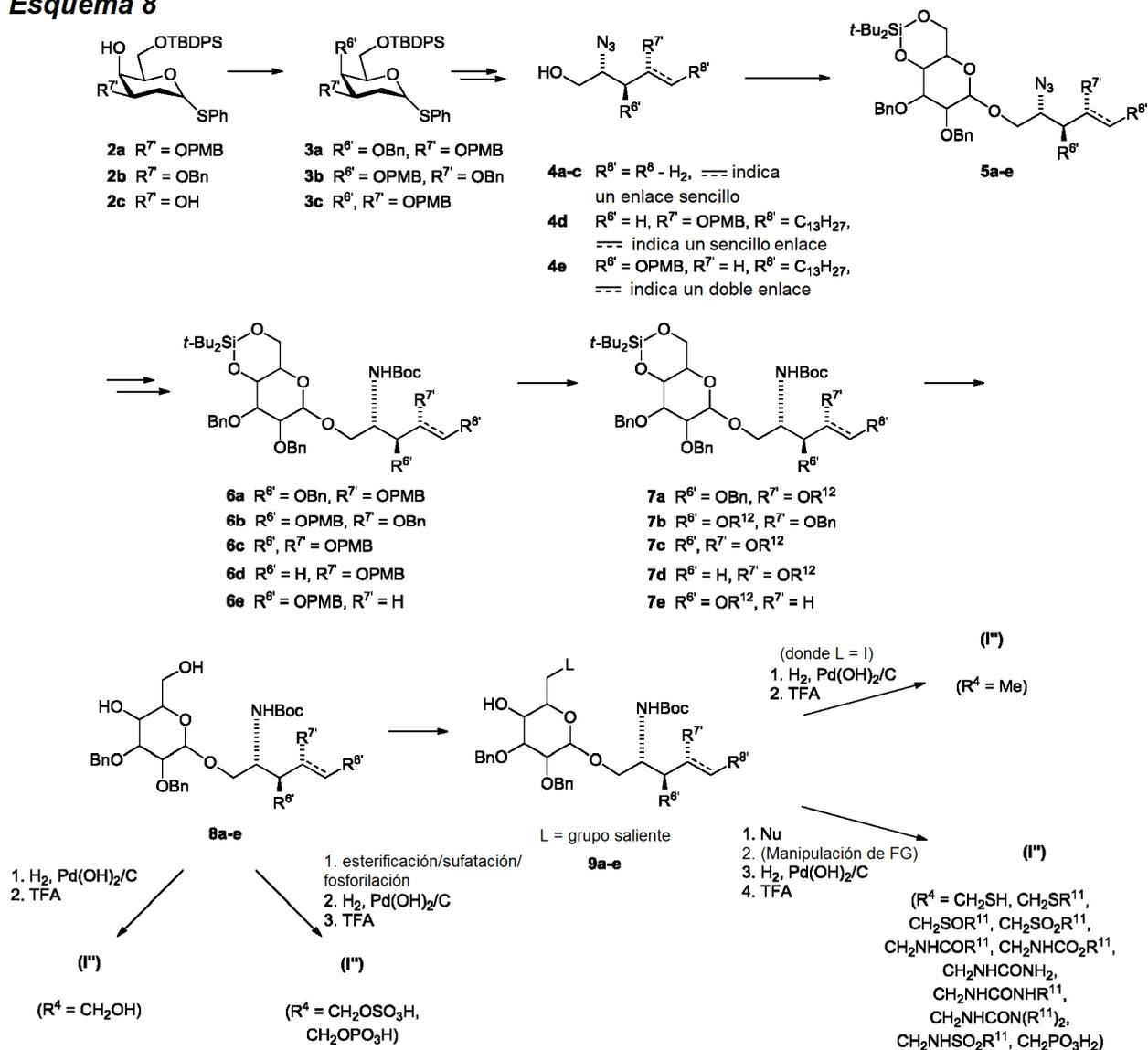
Para materiales de partida (III) donde X es CH₂ y R⁷ es H, estos se sintetizan según los métodos informados (Chen, Schmiege et al. 2004) usando esfingosina como material de partida en lugar de fitoesfingosina. Para materiales de partida (III) en los que X es S, se han descrito las síntesis (Dere y Zhu 2008; O'Reilly y Murphy 2011).

El material de partida (III) (~5 mM) se agita en un disolvente adecuado (por ejemplo 10:1 de 1,4-dioxano-agua) con ácido (por ejemplo, HCl 1 M, TFA) a una temperatura apropiada (60 - 100 °C) hasta que se determina que la reacción está ~75 % completa (CCF). Se retiran los disolventes y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Método general alternativo (2) para la síntesis de compuestos de la fórmula (I'').

(en donde X es O; R¹ es H; R² y R³ son OH; R⁴ es Me, CH₂OH, CH₂OCOR¹¹, CH₂SH, CH₂SR¹¹, CH₂SOR¹¹, CH₂SO₂R¹¹, CH₂NHCOR¹¹, CH₂NHCO₂R¹¹, CH₂NHCONH₂, CH₂NHCONHR¹¹, CH₂NHCON(R¹¹)₂, CH₂NHSO₂R¹¹, CH₂PO₃H₂, CH₂OSO₃H o CH₂OPO₃H; R⁶ es OR¹² y R⁷ es OH, o R⁶ es OH y R⁷ es OR¹², o R⁶ y R⁷ son OR¹², o R⁶ es H y R⁷ es OR¹², o R⁶ es OR¹² y R⁷ es H.)

Esquema 8

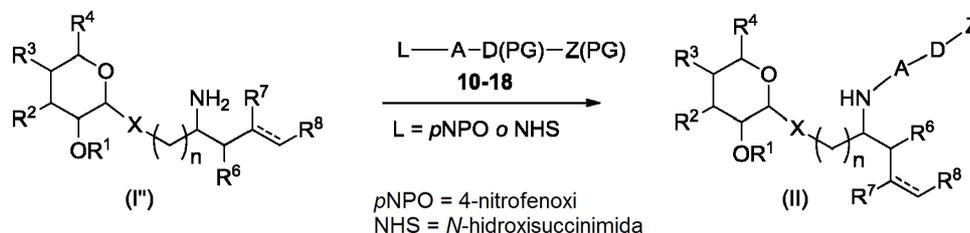


Los grupos hidroxilo libres del compuesto **2a-c** (Sakurai y Kahne 2010) (Esquema 6) son o bien bencilados o bien p-metoxibencilados usando NaH como base en THF o DMF. Los productos **3a-c** se convierten en aceptores **4a-c** siguiendo los procedimientos informados para los compuestos de dibencilo correspondientes (Plettenburg, Bodmer-Narkevitch et al. 2002; Lee, Farrand et al. 2006). Se obtiene PMB éter **4d** a partir de *D-ribo*-fitoesfingosina como se informa para el Bn éter correspondiente (Trappeniers, Goormans et al. 2008; Baek, Seo et al. 2011). Se obtiene PMB éter **4e** a partir de esfingosina por a) conversión del grupo amino en una azida con trifluorometanosulfonilazida; b) protección con TBDPS del grupo hidroxilo primario; c) protección con PMB del grupo hidroxilo secundario; d) desililación. La glucosilación se efectúa usando un donante de tricloroacetimidato de glucosilo apropiadamente protegido (1,5 equiv) y TMSOTf (0,1 equiv) como activador en THF seco/éter. Los grupos protectores apropiados incluyen bencilo y di-*tert*-butilsileno. El grupo azido de **5a-e** se reduce en condiciones de Staudinger (PMe_3 , THF luego NaOH ac.) seguido por protección de amina con Boc_2O en CH_2Cl_2 . Los grupos de PMB de **6a-e** se escinden con o bien CAN o DDQ en CH_2Cl_2 -agua y los grupos hidroxilo libres se esterifican con el ácido carboxílico apropiado (R^{12}OH) en presencia de DCC, DMAP dando los ésteres **7a-e**. La escisión del grupo di-*tert*-butilsililo con TBAF da los productos intermedios **8a-e** que se pueden tratar de diversas formas para proporcionar los compuestos de la fórmula (I') con una variedad de grupos R^4 diferentes. Por ejemplo, la hidrogenólisis seguida por desprotección de N-Boc da los compuestos de la fórmula (I') donde R^4 es CH_2OH . Alternativamente, el grupo hidroxilo primario de **8** se puede esterificar, sulfatar o fosforilar, y posteriormente desproteger de un modo similar, dando los compuestos de la fórmula (I'') donde R^4 es $\text{CH}_2\text{OCOR}^{11}$, $\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ o $\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$. La conversión del grupo hidroxilo primario de **8** en un grupo saliente (por ejemplo, yoduro, tosilato, compuestos **9a-e**) seguido por desplazamiento nucleófilo da acceso a tioéteres y derivados relacionados, amidas, carbamatos, ureas, N-sulfonatos y fosfonatos que, después de la retirada de grupos protectores, conduce a compuestos adicionales de la fórmula (I''').

Las aminas (I'') se transforman adicionalmente en compuestos de la fórmula (II) (como se muestra a continuación en el método general 3) según los siguientes procedimientos generales:

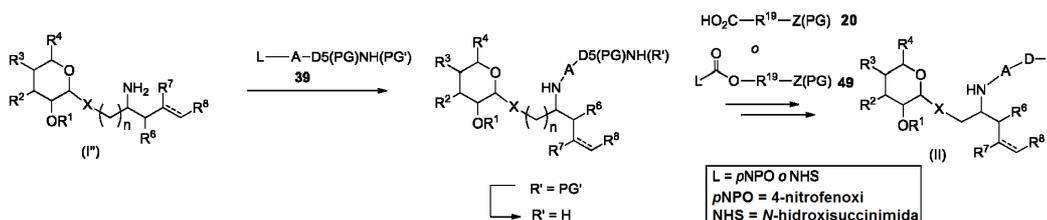
Método general (3) para la síntesis de compuestos de la fórmula (II)

Esquema 9



- 5 Para la preparación de compuestos de la fórmula (II) (Esquema 9), se agitan una mezcla de amina (I'') (0,05 - 0,1 M), carbono activado o éster **10-18** (donde D(PG) puede ser D como se define en el presente documento para la fórmula (I) y (II) o una forma protegida de D, y donde Z(PG) puede ser Z como se define en el presente documento para la fórmula (II) o una forma protegida de Z) (1,05 - 2 equiv) y NEt_3 (0 - 10 equiv) en un disolvente adecuado (por ejemplo piridina, piridina- $CHCl_3$, $CHCl_3$ -MeOH, DMF, DMSO) a temperatura ambiente hasta que la reacción esté esencialmente completa (CCF). Se puede añadir dietilamina para extinguir el reactivo en exceso. Después de la concentración de la mezcla, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice y/o gel de sílice C18. Se retiran posteriormente cualquier grupo protector en D(PG) y/o Z(PG), por métodos convencionales (Isidro-Llobet, Alvarez et al. 2009). Los productos desprotegidos se purifican por cromatografía sobre gel de sílice y/o gel de sílice C18.

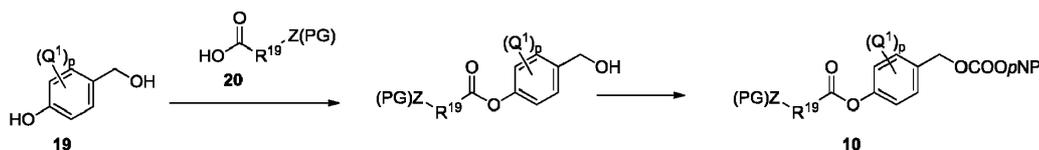
Esquema 9a



- 15 Alternativamente (Esquema 9a), se hace reaccionar la amina (I'') (0,05 - 0,1 M) con carbono activado o éster **39** (Dubowchik, Firestone et al. 2002) (donde PG' se define como un grupo protector de amina, por ejemplo, Fmoc, Boc, Alloc, preferentemente Fmoc) en condiciones similares a la reacción mostrada en el Esquema 9). Se retira PG' por métodos convencionales (Isidro-Llobet, Alvarez et al. 2009), por ejemplo piperidina/DMF para la retirada del grupo Fmoc, y la amina resultante se acopla con un reactivo que contiene el componente Z(PG), donde Z(PG) puede ser Z como se define en el presente documento para la fórmula (II) o una forma protegida de Z. El reactivo puede ser a) un ácido carboxílico (**20**), en cuyo caso se emplean activadores del acoplamiento de péptidos convencionales (por ejemplo, HBTU, HATU); o b) un éster activado (por ejemplo, éster de NHS, éster de pNP, anhídrido carbónico mixto) que deriva de ácido carboxílico **20** por métodos convencionales; o c) un carbono activado **49** (preferentemente carbonato de pNP) que deriva del alcohol correspondiente. Se retira posteriormente cualquier grupo protector en D(PG) y/o Z(PG), por métodos convencionales (Isidro-Llobet, Alvarez et al. 2009). Los productos desprotegidos se purifican por cromatografía sobre gel de sílice y/o gel de sílice C18.

Método general (4) para la síntesis de reactivos 10

Esquema 10

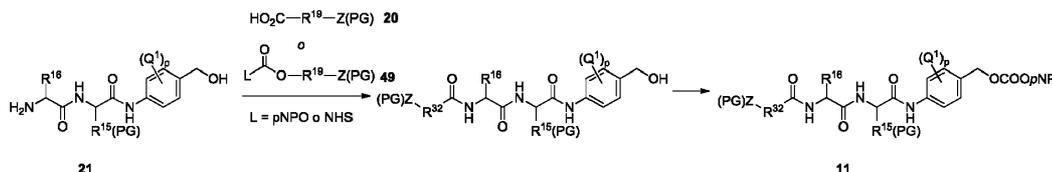


- 30 Se sintetizan los ésteres **10** (donde Z(PG) puede ser Z como se define en el presente documento para la fórmula (II) o una forma protegida de Z) mediante la reacción de alcoholes 4-hidroxi-bencílicos **19** con ácidos carboxílicos **20** o sus ésteres activados según o por adaptación de procedimientos de la bibliografía (Greenwald, Pendri et al. 1999). En algunos casos, puede ser ventajoso usar una forma protegida de **19**, por ejemplo, 4-hidroxi-bencil THP éter o 4-hidroxi-benzaldehído. Los productos de alcohol bencílico se convierten posteriormente en los carbonatos de p-nitrofenilo **10** correspondientes por reacción con bis(carbonato de p-nitrofenilo) y base de Hünig en DMF (Dubowchik, Firestone et al. 2002). Los alcoholes bencílicos **19** están comercialmente disponibles o se obtienen por

derivatización simple de alcoholes 4-hidroxibencílicos comercialmente disponibles. Los ácidos **20** están comercialmente disponibles, o están accesibles por transformaciones químicas convencionales de materiales de partida comunes (por ejemplo, ácidos alquenoicos terminales, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos haloalcanoicos, ácidos aminoalcanoicos, ácidos alcanodioicos), o siguiendo los métodos de la bibliografía: (Iha, van Horn et al. 2010) para Z = Z8; (Hudlicky, Koszyk et al. 1980) para Z = Z12; (Saxon y Bertozzi 2000) para Z = Z14; (Tam, Soellner et al. 2007) para Z = Z15. También pueden estar accesibles los ácidos **20** que contienen un grupo ceto (Z = Z1) acoplado reactivos de alquenilo 2-metalados con ésteres haloalcanoicos (Hatakeyama, Nakagawa et al. 2009), seguido por ozonólisis del doble enlace. En ciertos casos, los grupos Z en **20** se pueden usar en la forma protegida Z(PG) (por ejemplo, ftalimididas para Z8 y Z9, tioéster o disulfuro para Z10, acetal o alqueno para Z16, Tbec-Thz para Z17 (Fang, Wang et al. 2012).

Método general (5) para la síntesis de reactivos 11

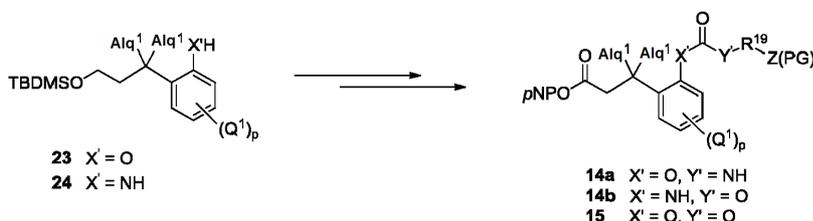
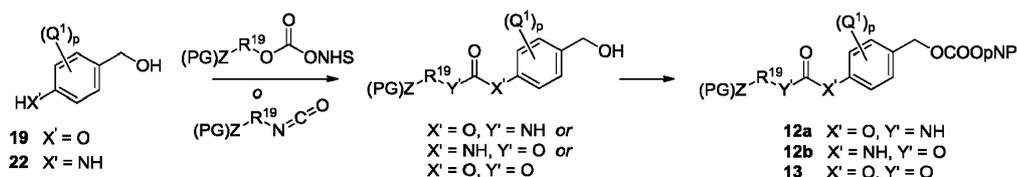
Esquema 11



Se preparan dipéptidos **11** (donde R¹⁵(PG) puede ser R¹⁵ como se define en el presente documento para la fórmula (I) o una forma protegida de R¹⁵ y donde Z(PG) puede ser Z como se define en el presente documento para la fórmula (II) o una forma protegida de Z) haciendo reaccionar aminas **21** (Dubowchik, Firestone et al. 2002) con el ácido **20** apropiado usando el método de cloroformiato (Chaudhary, Girgis et al. 2003) dando productos de amida. Brevemente, se disuelven **20** (1,3 equiv) en disolvente (por ejemplo, en CH₂Cl₂, THF, éter) y se tratan a 0 °C con NEt₃ (1,4 equiv) seguido por cloroformiato de isobutilo (1,25 equiv) y, después de ~30 min, la disolución resultante se transfiere a una disolución de la amina **21** en CH₂Cl₂/MeOH. La reacción generalmente está completa en el plazo de 2 h a temperatura ambiente. Un método alternativo implica la reacción de **21** con el éster de NHS de **20** en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, NMP) (Dubowchik, Firestone et al. 2002). También se pueden hacer reaccionar las aminas **21** con carbonos activados **49** (preferentemente carbonato de pNP) derivados del alcohol correspondiente, dando productos de carbamato. El grupo hidroxilo de los productos de amida o carbamato resultantes se convierte posteriormente en los carbonatos de p-nitrofenilo **11** correspondientes por reacción con bis(carbonato de p-nitrofenilo) y base de Hünig en DMF (Dubowchik, Firestone et al. 2002).

Método general (6) para la síntesis de reactivos de carbonato y carbamato 12-15

Esquema 12

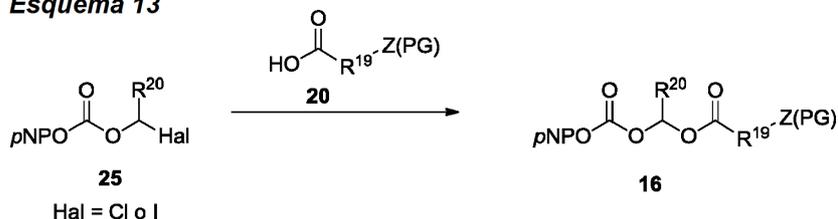


Se preparan carbamatos **12** y carbonatos **13** (donde Z(PG) puede ser Z como se define en el presente documento para la fórmula (II) o una forma protegida de Z) haciendo reaccionar alcoholes 4-hidroxibencílicos **19** o alcoholes 4-aminobencílicos **22** con isocyanatos o carbonatos de NHS activados como se ha informado (Greenwald, Pendri et al. 1999). En algunos casos, puede ser ventajoso usar una forma protegida de **19**, por ejemplo, 4-hidroxibencil THP éter o 4-hidroxibenzaldehído. Los productos de alcohol bencílico se convierten posteriormente en los carbonatos de p-nitrofenilo **12**, **13** correspondientes por reacción con bis(carbonato de p-nitrofenilo) y base de Hünig en DMF (Dubowchik, Firestone et al. 2002).

Se preparan carbamatos **14** y carbonatos **15** de una manera similar, a partir de fenoles **23** o anilinas **24**, con manipulaciones convencionales para la conversión del grupo silil éter en un éster activo (véanse Métodos generales 8 y 9).

Método general (7) para la síntesis de reactivos 16

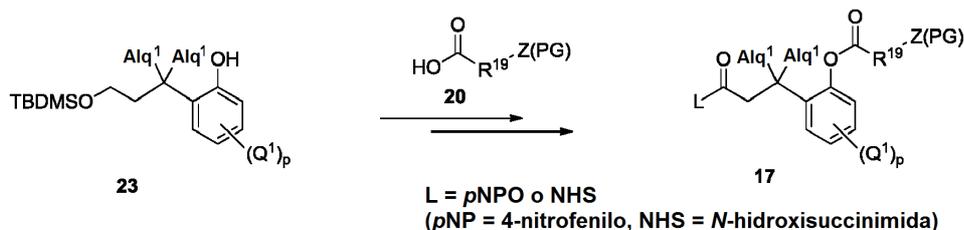
Esquema 13



Se preparan ésteres **16** (donde Z(PG) puede ser Z como se define en el presente documento para la fórmula (II) o una forma protegida de Z) haciendo reaccionar carbonatos de α -haloalquil-4-nitrofenilo **25**, por ejemplo, carbonato de yodometil-4-nitrofenilo (Gangwar, Pauletti et al. 1997) o carbonato de α -cloroetil-4-nitrofenilo) (Alexander, Cargill et al. 1988), con un ácido carboxílico **20**, ya sea en presencia de Ag_2O o Cs_2CO_3 , o como la sal preformada, en un disolvente anhidro (por ejemplo, MeCN, tolueno, dioxano, DMF), a una temperatura entre 20 y 80 °C.

Método general (8) para la síntesis de reactivos 17

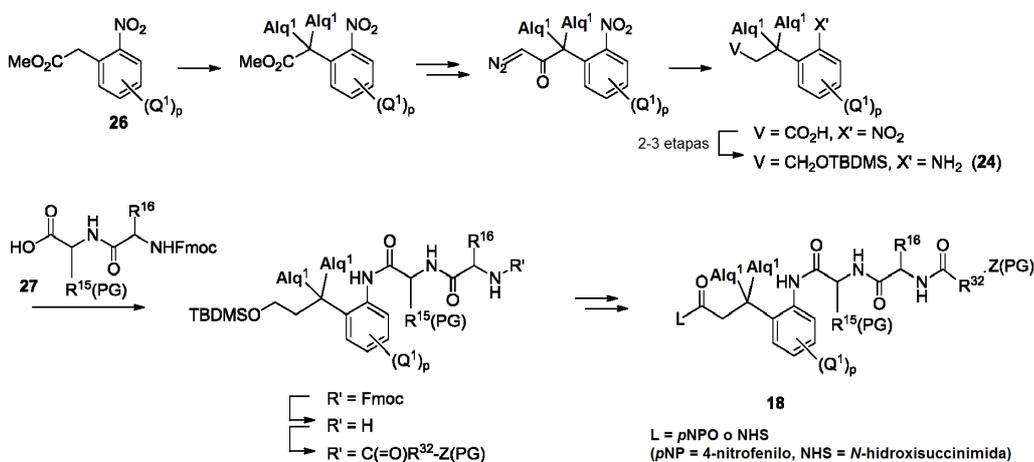
Esquema 14



Se sintetizan ésteres **17** (donde Z(PG) puede ser Z como se define en el presente documento para la fórmula (II) o una forma protegida de Z) a partir de fenoles **23** según o adaptando los procedimientos de la bibliografía (Carpino, Triolo et al. 1989; Amsberry y Borchardt 1991; Amsberry, Gerstenberger et al. 1991; Nicolaou, Yuan et al. 1996; Greenwald, Choe et al. 2000).

Método general (9) para la síntesis de reactivos 18

Esquema 15



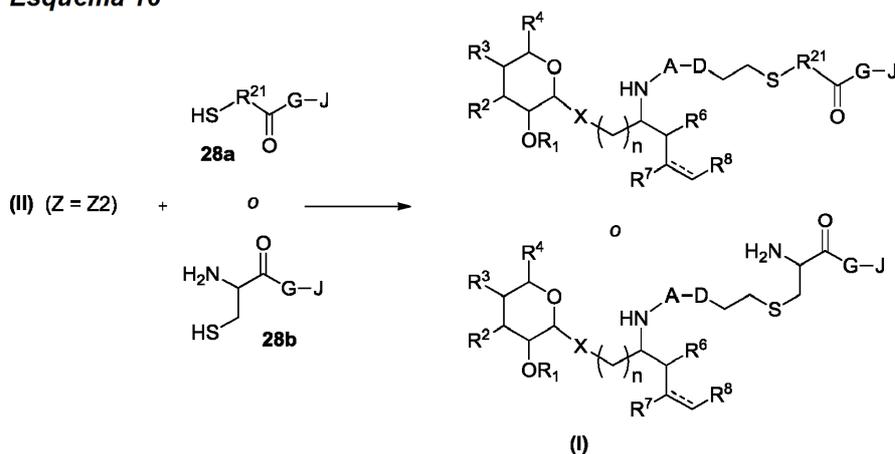
Se sintetizan dipéptidos **18** (donde Z(PG) puede ser Z como se define en el presente documento para la fórmula (II) o una forma protegida de Z) a partir de ésteres de ácido o-nitrofenilacético **26** (Esquema 15), obtenidos de fuentes comerciales, o mediante procedimientos conocidos, o por homologación de Arndt-Eistert de los ésteres de ácido 6-nitrobenzoico correspondientes (Atwell, Sykes et al. 1994)). Los ésteres **26** se dialquilan geminalmente con un yoduro de alquilo y una base adecuada (por ejemplo, NaH, KO^tBu , $n\text{-BuLi}$), opcionalmente en presencia de 18-corona-6. El producto dialquilado se somete, mediante el cloruro de ácido, a homologación de Arndt-Eistert (CH_2N_2 ;

luego calor o Ag (II)). El grupo carboxilo se reduce al nivel de oxidación de alcohol para prevenir la lactamización prematura y se protege el alcohol resultante como TBDMS éter. Después de la reducción del grupo nitro, la amina **24** resultante se acopla con dipéptidos **27** (Dubowchik, Firestone et al. 2002). La escisión de Fmoc va seguida por formación de amida o carbamato (véase el Método general 5). Finalmente, la desililación, oxidación y activación del ácido carboxílico resultante por métodos convencionales da los reactivos **18**.

5

Método general (10) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por ligación de tioleno donde Z es Z2, Z10 o Z17

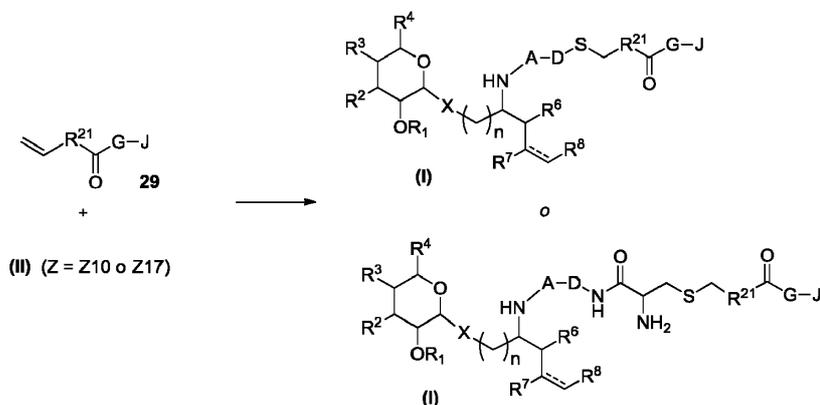
Esquema 16



10

Z es Z2: Se disuelven el compuesto de la fórmula (II) y péptido-tiol **28a** o péptido de cisteinilo del extremo N **28b** en un disolvente apropiado. Los sistemas de disolvente adecuados pueden incluir cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *tert*-butanol, agua, o mezclas de los mismos. Después de purgar con Ar, la mezcla se agita en presencia de un iniciador de radicales en condiciones fotoquímicas (Campos, Killops et al. 2008), o alternativamente, en condiciones térmicas (Dondoni 2008). Después de completarse la reacción, el producto se purifica por cromatografía en la fase sólida apropiada (por ejemplo, gel de sílice, sílice C4 y/o C18).

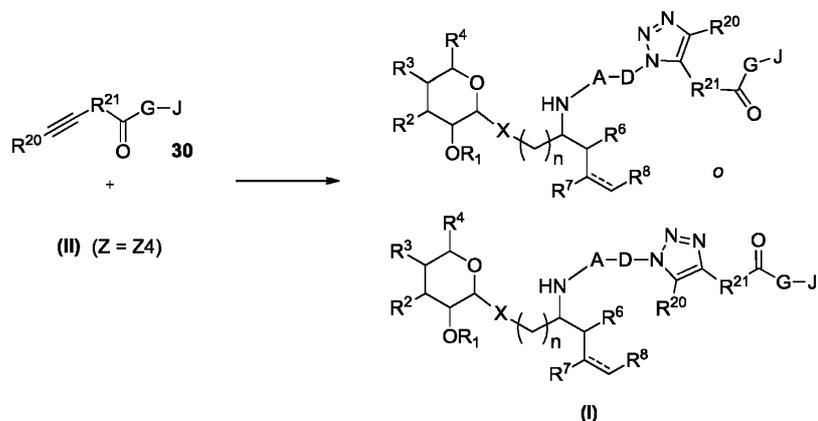
Esquema 17



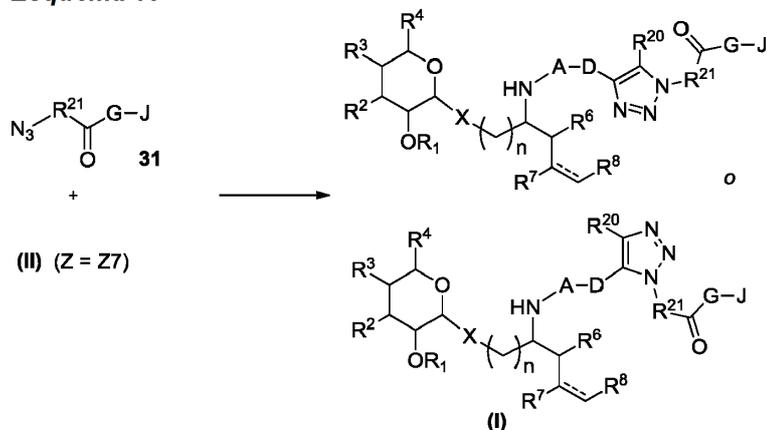
15

Z es Z10 o Z17: Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con el péptido de alquenoílo del extremo N **29** en las condiciones descritas anteriormente.

Método general (11) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por cicloadición azidaalquino donde Z es Z4, Z7 o Z23

Esquema 18

Z es Z4: Se agitan el compuesto de la fórmula (II) y el péptido de alquinoilo del extremo N **30** con sulfato de cobre (II) (hasta 0,1 mM), un ligando de coordinación (por ejemplo TBTA, THPTA o Bim(Py)₂, preferentemente TBTA) (Presolski, Hong et al. 2010) y un agente reductor (por ejemplo, cobre metal, ácido ascórbico o TCEP, preferentemente cobre metal) en un sistema desoxigenado de disolventes acuosos-orgánicos (Rostovtsev, Green et al. 2002). Los disolventes orgánicos adecuados pueden incluir cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *tert*-butanol, o mezclas de los mismos. Después de completarse la reacción, el producto en bruto se puede aislar del catalizador mediante precipitación en EDTA ac. (pH 7,7) y separación del sedimento por centrifugación. Alternativamente, se pueden emplear catalizadores de pentametilciclopentadienil-rutenio para proporcionar productos regioisoméricos (Zhang, Chen et al. 2005; Majireck y Weinreb 2006). El producto se purifica por cromatografía en la fase sólida apropiada (por ejemplo, gel de sílice, sílice C4 y/o C18).

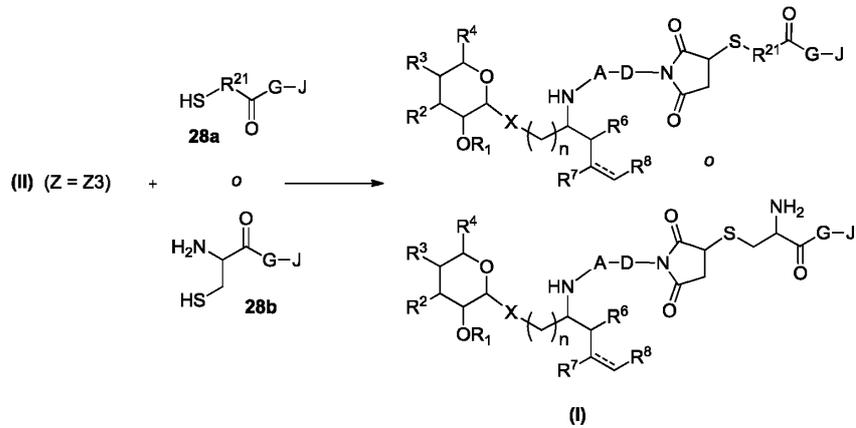
Esquema 19

Z es Z7: Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con péptido funcionalizado con azido **31** en las condiciones descritas anteriormente.

Z es Z23: Se mezcla el compuesto de la fórmula (II) con péptido funcionalizado con azido **31** en un disolvente apropiado a TA. Después de completarse la reacción, se retira el disolvente y se purifica el producto por cromatografía en la fase sólida apropiada (por ejemplo, gel de sílice, sílice C4 y/o C18).

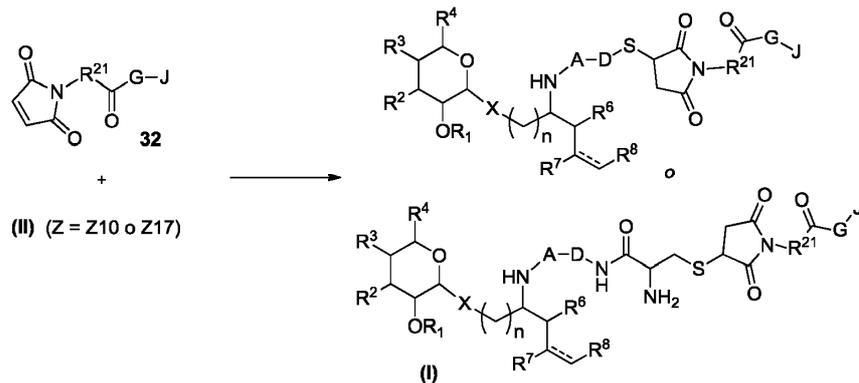
Método general (12) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por adición del conjugado tiol-maleimida donde Z es Z3, Z10 o Z17

Esquema 20



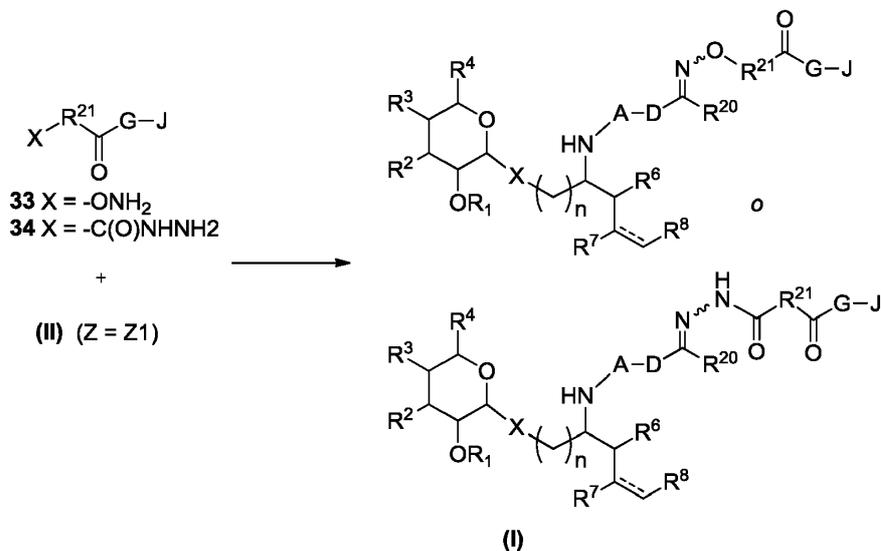
- 5 Z es Z3: Se disuelven el compuesto de la fórmula (II) y péptido-tiol **28a** o péptido de cisteinilo del extremo N **28b** en un sistema de disolventes apropiado, opcionalmente en presencia de exceso de TCEP para garantizar que el tiol sigue en el estado reducido. Los disolventes adecuados pueden incluir cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *tert*-butanol, agua, o mezclas de los mismos. La mezcla se agita a 4 °C hasta ta. Después de completarse la reacción, se purifica el producto por cromatografía en la fase sólida apropiada (por ejemplo, gel de sílice, sílice C4 y/o C18).

Esquema 21

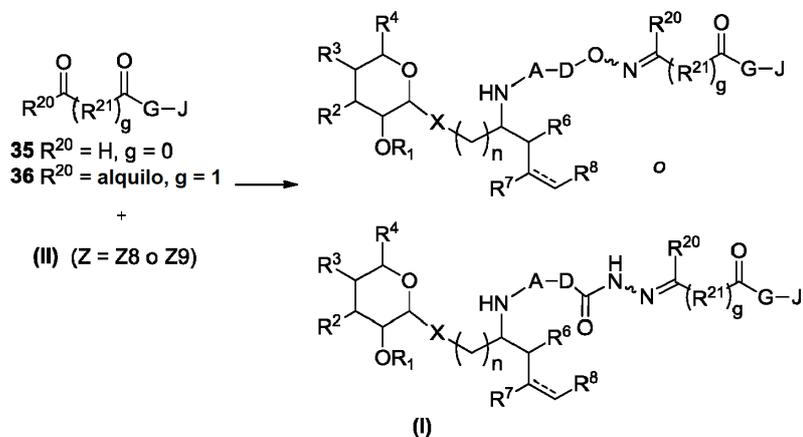


Z es Z10 o Z17: Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con péptido funcionalizado con maleimido **32** en las condiciones descritas anteriormente.

- 10 **Método general (13) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por formación de oxima o hidrazona donde Z es Z1, Z8 o Z9**

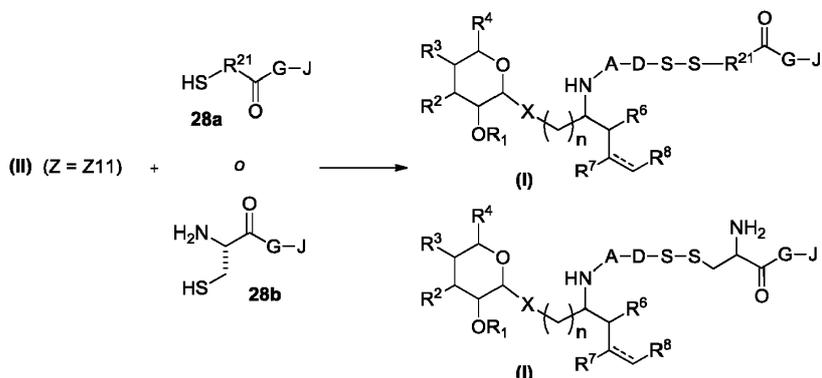
Esquema 22

- 5 Z es Z1: Se agitan el compuesto de la fórmula (II) y cualquiera de péptido funcionalizado con aminooxi **33** o derivado de hidrazida **34** a temperatura ambiente en la cantidad mínima de un sistema de disolventes acuosos-orgánicos requerido para la disolución de ambos componentes. Los disolventes orgánicos adecuados pueden incluir cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *tert*-butanol, o mezclas de los mismos. Se pueden incorporar acetato de anilinio (Dirksen, Hackeng et al. 2006) o trifluoroacetato de anilinio (hasta 200 mM) como tanto tampón (pH 3,5-5,0) como catalizador para la reacción. Después de completarse la reacción, el producto se purifica por cromatografía en la fase sólida apropiada (es decir, gel de sílice, sílice C4 y/o C18).

Esquema 23

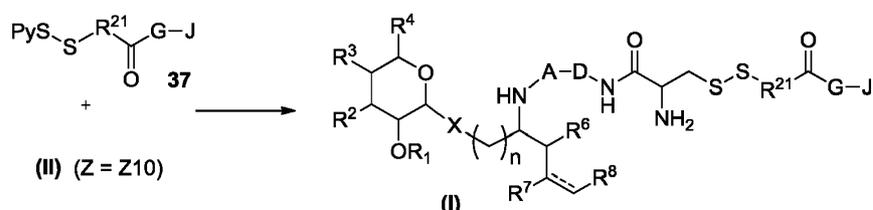
- 10 Z es Z8 o Z9: Se hacen reaccionar el compuesto de la fórmula (II) y péptido funcionalizado con aldehído **35**, obtenido por tratamiento con peryodato del péptido precursor de serina del extremo N (Geoghegan y Stroh 1992), o péptido funcionalizado con ceto **36** en las condiciones descritas anteriormente.

Método general (14) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por intercambio de disulfuro donde Z es Z10 o Z11

Esquema 24

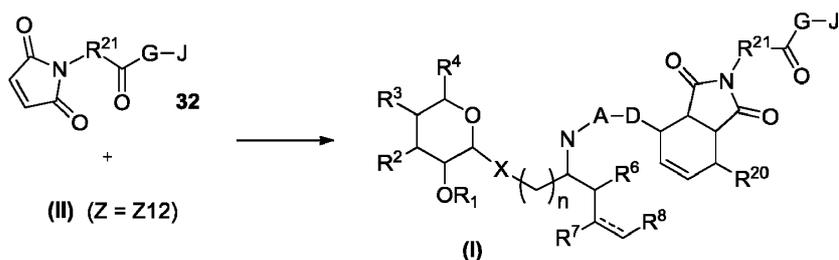
Z es Z11: Se dejan reaccionar el compuesto de la fórmula (II) (preparado haciendo reaccionar un tiol precursor con disulfuro de dipiridilo) y cualquiera del tiol de péptido **28a** o péptido de cisteinilo del extremo N **28b** a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte en un sistema de disolventes apropiado tamponado hasta pH 6,5-7,5 (Widdison, Wilhelm et al. 2006). Los disolventes adecuados pueden incluir cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *tert*-butanol, agua o mezclas de los mismos.

5

Esquema 25

Z es Z10: Se hacen reaccionar el compuesto de la fórmula (II) y péptido funcionalizado con disulfuro **37** en las condiciones descritas anteriormente.

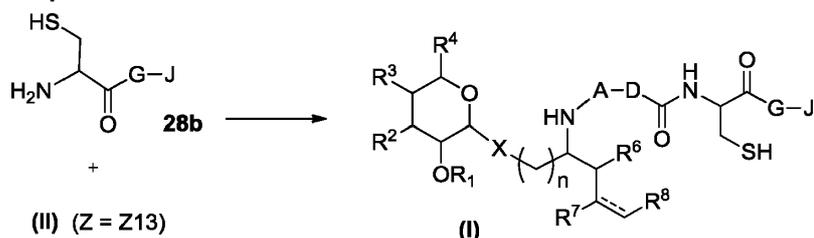
10 **Método general (15) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por cicloadición de Diels-Alder donde Z es Z12**

Esquema 26

Z es Z12: Se dejan reaccionar el compuesto de la fórmula (II), el resto de dieno el cual está comercialmente disponible o se obtiene siguiendo los métodos de la bibliografía (Hudlicky, Koszyk et al. 1980; Choi, Ha et al. 1989), y péptido funcionalizado con maleimido **32** en un sistema de disolventes apropiado (por ejemplo, cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *tert*-butanol, agua o mezclas de los mismos) a pH ≤ 6,5 (de Araujo, Palomo et al. 2006).

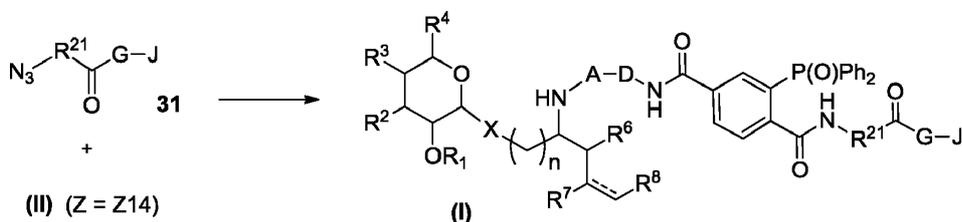
15

Método general (16) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por ligación química nativa donde Z es Z13

Esquema 27

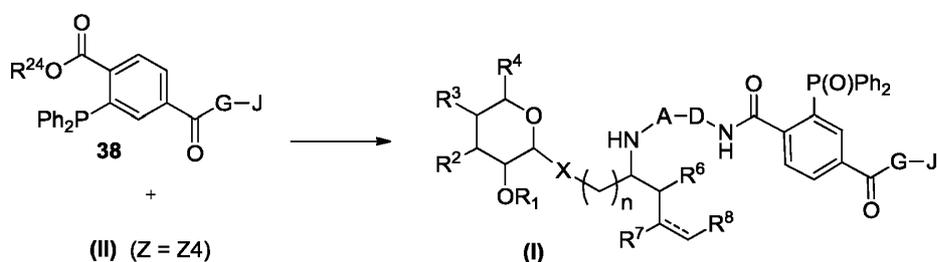
Se dejan reaccionar el compuesto de la fórmula (II) y péptido de cisteinilo del extremo N **28b** en un sistema de disolventes apropiado (por ejemplo, cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *terc*-butanol, agua o mezclas de los mismos) siguiendo los protocolos de la bibliografía (Hackenberger y Schwarzer 2008).

- 5 **Método general (17) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por ligación de Staudinger donde Z es Z14 o Z4**

Esquema 28

Z es Z14: Se dejan reaccionar el compuesto de la fórmula (II) y el péptido de azido **31** en un sistema de disolventes apropiado (por ejemplo, cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *terc*-butanol, agua o mezclas de los mismos) siguiendo los protocolos de la bibliografía (Saxon y Bertozzi 2000).

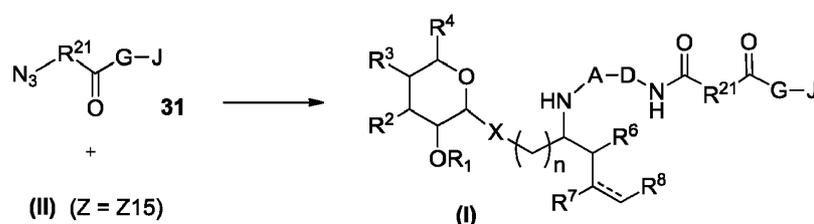
10

Esquema 29

Z es Z4: Se dejan reaccionar el compuesto de la fórmula (II) y el péptido **38** (preparado siguiendo los protocolos de la bibliografía) (Kiick, Saxon et al. 2002) descritos anteriormente.

15

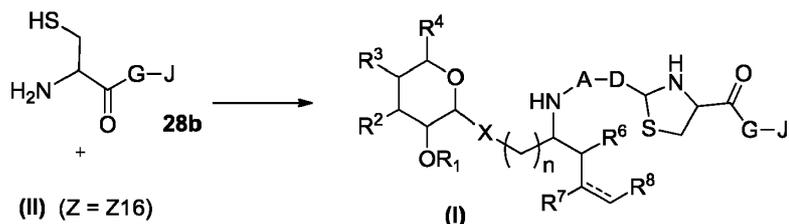
- Método general (18) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) por ligación de Staudinger sin traza donde Z es Z15 o Z4**

Esquema 30

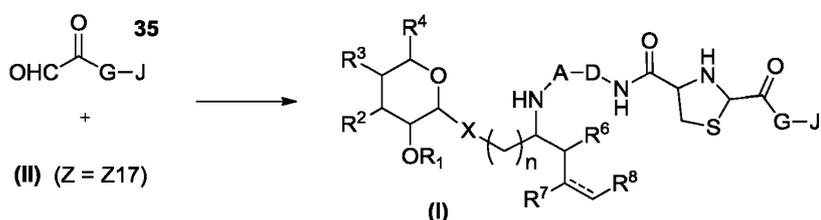
Z es Z15: Se dejan reaccionar el compuesto de la fórmula (II), en donde el grupo tioéster Z15 se prepara siguiendo los procedimientos de la bibliografía (Soellner, Tam et al. 2006), y el péptido de azido **31** en un sistema de disolventes apropiado (por ejemplo, cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *terc*-butanol, agua o mezclas de los mismos) siguiendo los protocolos de la bibliografía (Soellner, Tam et al. 2006; Tam, Soellner et al. 2007).

20

- Método general (19) para el acoplamiento del antígeno a compuestos de la fórmula (II) donde Z es Z16 o Z17**

Esquema 31

Z es Z16: Se dejan reaccionar el compuesto de la fórmula (II), en donde el grupo aldehído Z16 se obtiene de la escisión ozonolítica de un alqueno precursor, o desprotección con ácido de un acetal precursor, y el péptido de cisteinilo del extremo N **28b** en un sistema de disolventes apropiado (por ejemplo, cloroformo, THF, metanol, DMF, DMSO, *tert*-butanol, agua o mezclas de los mismos) a pH 5-7, siguiendo los protocolos de la bibliografía (Liu y Tam 1994; Liu, Rao et al. 1996).

Esquema 32

Z es Z17: Se dejan reaccionar el compuesto de la fórmula (II) y el péptido terminado con aldehído **35**, descritos anteriormente.

10 Método general (20) para la síntesis del antígeno peptídico G-J

Se sintetizan péptidos funcionalizados según los métodos informados que utilizan síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) (Amblard, Fehrentz et al. 2006). En particular, se puede emplear el enfoque de protección de Fmoc (Atherton, Fox et al. 1978; Campos y Noble 1990) en una resina apropiadamente funcionalizada (por ejemplo, resina de cloruro de tritilo, resina de cloruro de 2-clorotritilo, resina de Wang, resina de Sasrin, resina de HMPB) para la síntesis de péptidos funcionalizados. Se construyen péptidos con amidas de extremo C en amida de Rink, Pal, MBHA o resinas Sieber. Sigue una breve descripción, usando resina de cloruro de tritilo: Se hincha resina de cloruro de tritilo (1 g) en DCM seco durante 30 min. Después de este tiempo se añaden Fmoc-AA-OH (1,131 g, 3,20 mmoles) y DIPEA (0,669 mL, 3,84 mmoles) con DCM seco bajo una atmósfera de argón y se agita la reacción durante 1 h. Se transfiere la resina a un recipiente de reacción sinterizado y se lava con DCM. Se prepara una disolución que contiene HBTU (7,59 g) y 4,18 mL de DIPEA (4,18 mL) en DMF seca (50 mL) y se usan 8 mL de esta disolución para cada acoplamiento. La secuencia de reacción para el acoplamiento es del siguiente modo; hinchar la resina en DCM durante 30 min, para cada iteración (i), lavar minuciosamente con DMF (ii), desproteger con 20 % de piperidina en DMF durante 5 min (x2) (iii), lavar con DMF (iv), hinchar con DCM (v), lavar con DMF (vi), añadir aminoácido y 8 mL de disolución de acoplamiento y agitar durante 30 min. Se repiten las etapas (i)-(vi) hasta el fin del péptido. Finalmente, mientras que el péptido está todavía unido a la resina, se acopla un ácido apropiadamente funcionalizado al extremo N libre dando los péptidos funcionalizados unidos a la resina completamente protegidos **28** - **38**. Escisión de la resina: se tratan las perlas con 95:2,5:2,5 de TFA:TIS:agua durante 3 h, durante este tiempo las perlas viran a un color rojo brillante. Después de 3 h, se filtran las perlas y se lavan con TFA. Se evapora TFA y se precipita el péptido y se lava con éter para proporcionar el péptido en bruto. Se purifica el material por HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con 10-50 % de acetonitrilo agua con 0,1 % de TFA. El material se caracteriza por EM-CL.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la expresión de CD86 en células dendríticas. Los datos muestran que la inyección de compuestos de la divulgación induce la activación de linfocitos iNKT y la posterior maduración de células dendríticas, como se indica por regulación por incremento de la expresión del marcador de activación CD86. Se inyectan grupos de ratones C57BL/6 (n = 3) por vía intravenosa con 0,571 nmoles de los compuestos indicados y se extraen los bazo 20 h después para el análisis de expresión de CD86 en células dendríticas CD11c⁺ por marcado por anticuerpo y citometría de flujo. Se presentan el índice de fluorescencia media (IFM) ± EEM.

La Figura 2 muestra la enumeración de linfocitos T con especificidad por el antígeno de péptido SIINFEKL tras la administración intravenosa de compuestos de la divulgación como vacunas en ratones. Los compuestos se inyectan para dar la dosis molar equivalente del péptido SIINFEKL en cada caso. Para aumentar la sensibilidad del ensayo, todos los ratones donan inicialmente una cohorte de 10.000 linfocitos T específicos de SIINFEKL de un ratón

transgénico que codifica un receptor de linfocitos T para este antígeno (ratones OT-1) por inyección intravenosa de las células un día antes de administrar las vacunas. Para discriminar los linfocitos T donados de los del hospedador, las células donadas presentan expresión congénica de la variante de CD45.1 de la molécula CD45. Es, por tanto, posible enumerar linfocitos T específicos de SIINFEKL en sangre por citometría de flujo usando anticuerpos para CD45.1 junto con anticuerpos para el receptor transgénico de linfocitos T (Va2). Los experimentos se realizan en ratones *lang*-EGFPDTR, que expresan el receptor de la toxina diftérica humana del promotor de langerina. Esto permite el agotamiento selectivo de DCs langerina⁺ CD8α⁺ por administración de toxina diftérica en algunos animales antes de administrar los compuestos (Farrand, Dickgreber, et al. 2009). Se inyectan animales de control con el diluyente solución salina tamponada con fosfato (PBS). Los datos muestran que la inyección del conjugado α-GalCer-SIINFEKL (CN152) induce una mayor población de linfocitos T específicos de SIINFEKL que la inyección de los componentes mixtos (α-GalCer/SIINFEKL), o derivados mixtos de estos componentes (α-GalCer/CN159 o CN146/CN159), y que esta respuesta depende de DCs langerina⁺ CD8α⁺. Cada punto representa un animal diferente; se presentan la media por grupo de tratamiento ± EEM.

La Figura 3 muestra la capacidad citotóxica de linfocitos T con especificidad por el antígeno de péptido SIINFEKL tras la administración intravenosa de compuestos de la divulgación como vacunas en ratones naturales, o ratones que son deficientes en la expresión de CD1d. Los compuestos se inyectan dando la dosis molar equivalente de péptido SIINFEKL, en cada caso de 0,571 nmoles. Se usa citometría de flujo para evaluar la destrucción de células diana comprendidas de esplenocitos singénicos cargados *ex vivo* con SIINFEKL 5 μM inyectado por vía intravenosa 7 días después de la vacunación. Para discriminar las dianas del tejido hospedador, se marcan las células inyectadas con el colorante fluorescente éster succinimidílico de carboxifluoresceína (CFSE). También se inyecta una cohorte de esplenocitos singénicos (sin péptido) marcados con el colorante fluorescente CellTracker Orange para servir de controles. La destrucción se define como el porcentaje de dianas cargadas de péptido destruidas con respecto a las células de control. Cada grupo de tratamiento contuvo 5 animales. Se inyectan los animales de control con el diluyente solución salina tamponada con fosfato (PBS). Los datos muestran que la inyección de los conjugados (es decir, tanto CN152 como CN175) induce linfocitos T específicos de SIINFEKL con mayor capacidad citotóxica que la inyección de los componentes mixtos (α-GalCer/SIINFEKL), y que esta respuesta depende de linfocitos NKT, que están ausentes en animales deficientes en CD1d. Se muestra el porcentaje medio de destrucción por grupo ± EEM.

La Figura 4 muestra the citotóxico capacidad de linfocitos T con especificidad por el antígeno de péptido SIINFEKL tras la administración intravenosa de compuestos de la divulgación como vacunas en ratones ($n = 5$ por grupo de tratamiento). Se evalúa la actividad citotóxica como en la Figura 3. Se muestra el porcentaje medio de destrucción por grupo ± EEM.

La Figura 5 muestra la enumeración de linfocitos T con especificidad por el antígeno de péptido SIINFEKL tras la administración intravenosa de compuestos de la divulgación, o derivados de péptido con α-GalCer, como vacunas en ratones ($n = 5$ por grupo de tratamiento). Se mide la acumulación de linfocitos T específicos de antígeno en la sangre en respuesta a la vacunación 7 días después, como se describe para la Figura 2.

La Figura 6 muestra el impacto de la vacunación previa con los compuestos de la divulgación en respuestas a α-GalCer libre dos semanas después. Se usa citometría de flujo para evaluar la regulación por incremento de CD86 en células dendríticas esplénicas después de la inyección intravenosa de 200 ng de α-GalCer, que se usa como lectura de la actividad de linfocitos NKT. Se presentan el índice de fluorescencia media (IFM) ± EEM. En cada caso donde la vacuna original contenga α-GalCer libre en vez del conjugado de α-GalCer (CN152), los linfocitos NKT llegan a agotarse y no son capaces de responder a una dosis posterior de α-GalCer libre, permaneciendo los niveles de CD86 similares a los animales de control intactos inyectados con solución salina tamponada con fosfato (PBS). A diferencia, cuando el conjugado CN152 se usa para vacunar inicialmente animales, el agotamiento no es completo, se observa alguna regulación por incremento de CD86 en células dendríticas tras la exposición posterior a α-GalCer libre. Cada punto representa un animal diferente; se presenta la media por grupo de tratamiento ($n = 3$) ± EEM. *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

La Figura 7 muestra el impacto de la administración de los compuestos de profármaco indicados de la divulgación (CN165 y CN166) sobre las respuestas a α-GalCer libre dos semanas después, evaluado como se describe para la Figura 6.

La Figura 8 muestra la enumeración de linfocitos T con especificidad por el antígeno de péptido SIINFEKL tras la administración intravenosa de CN175 (0,571 nmoles), o péptido ISQ-SIINFEKL (0,571 nmoles) con α-GalCer (0,571 nmoles), como vacunas en ratones, evaluada en los tiempos indicados en sangre como se describe para la Figura 2. Los datos muestran que la sensibilización (día 0) con el conjugado de α-GalCer-SIINFEKL CN175 o ISQ-SIINFEKL con α-GalCer induce, en ambos casos, una población significativa de linfocitos T específicos de SIINFEKL, día 7, en comparación con el grupo de control. A diferencia, el refuerzo con CN175 (día 14) y no con ISQ-SIINFEKL/α-GalCer mixto induce una respuesta secundaria de linfocitos T en el día 21. Similarmente, una segunda etapa de refuerzo con CN175 (día 42) y no con ISQ-SIINFEKL/α-GalCer mixto induce una respuesta adicional de linfocitos T en el día 49.

La Figura 9 muestra la enumeración de linfocitos T con especificidad por el antígeno de péptido SIINFEKL tras la sensibilización inicial por administración intravenosa de SIINFEKL con α -GalCer ("no conjugado") seguido por el refuerzo repetido con los compuestos indicados de la divulgación (CN175 o CN152), o con más vacuna sin conjugar. Los datos muestran que el refuerzo con SIINFEKL y α -GalCer en cualquiera del día 14 o 35 no induce una respuesta fácilmente medible de linfocitos T en la sangre. A diferencia, el refuerzo con cualquiera de CN152 o CN175 en el día 14 o 35 induce respuestas medibles de linfocitos T en el día 21 o 42.

La Figura 10 muestra el efecto antitumoral de la vacunación con vacuna conjugada CN175 (0,571 nmoles) en comparación con la vacunación con péptido SIINFEKL (0,571 nmoles) y α -GalCer (0,571 nmoles) juntos. Se monitoriza la progresión de tumores subcutáneos de B16.OVA en animales tratados cinco días después de la exposición del tumor a CN175 intravenosa o péptido SIINFEKL y α -GalCer o con PBS. Se muestran los tamaños medios tumorales por grupo ($n = 5$) \pm EEM. Estos datos muestran que la vacunación con CN175 da como resultado actividad antitumoral superior en comparación con el control o grupos mixtos.

La Figura 11 muestra la capacidad citotóxica de linfocitos T con especificidad por el antígeno de péptido KAVYNFATM tras la administración intravenosa de compuestos de la divulgación (es decir, CN178) o mezclas del antígeno de péptido y α -GalCer como vacunas en ratones. Se usa citometría de flujo para evaluar la destrucción de células diana comprendidas de esplenocitos singénicos cargados *ex vivo* con KAVYNFATM 5 μ M inyectado por vía intravenosa 7 días después de la vacunación. Los datos muestran que la inyección del conjugado CN178 induce linfocitos T específicos de KAVYNFATM con elevada capacidad citotóxica en comparación con los grupos mixtos.

La Figura 12 muestra la capacidad citotóxica de linfocitos T con especificidad por el antígeno de péptido PRNQDWLGV de gp100 tras la administración intravenosa de compuestos de la divulgación (es decir, CN197) o mezclas del antígeno de péptido y α -GalCer como vacunas en ratones. Todos los animales recibieron una cohorte de 10000 linfocitos T específicos de gp100 antes de la vacunación. Se usa citometría de flujo para evaluar la destrucción de células diana comprendidas de esplenocitos singénicos cargados *ex vivo* con PRNQDDWLGV 5 μ M inyectado por vía intravenosa 7 días después de la vacunación. Los datos muestran que la inyección del conjugado CN197 induce linfocitos T específicos de PRNQDWLGV con elevada capacidad citotóxica en comparación con los grupos mixtos.

La Figura 13 muestra que las vacunas de profármaco específicas de alérgeno reducen la inflamación de las vías respiratorias alérgicas en animales sensibilizados. Se evalúa el tratamiento con los compuestos CN152 o CN178, α -GalCer mixto y OVA₂₅₇, o CTL específicos de alérgeno activados *in vitro*, en ratones inicialmente sensibilizados por administración i.p con OVA en alumbre en el día 1 y 14, y luego se exponen a OVA por administración intranasal en el día 24. Los animales de control reciben PBS intranasal en lugar de exposición, y los grupos de control positivo reciben exposición, pero no tratamiento ("OVA"). Se administran vacunas de profármaco y α -GalCer mixto y péptido siete días antes de la exposición (día 17), mientras que los CTL específicos de OVA₂₅₇ activados *in vitro* se administran un día antes de la exposición (día 23). Se evalúan los números totales de células en líquido BAL (izquierda) y los números de eosinófilos (derecha), tres días después de la exposición por citometría de flujo. Los datos muestran que la vacuna específica de antígeno CN152 y no CN178 o vacunas mixtas reducen el número total de células de infiltración en BAL. Los datos también muestran que CN152 es superior a tanto CN178 como grupos mixtos en suprimir la infiltración de eosinófilos.

La Figura 14 muestra el análisis de poblaciones de linfocitos T específicos de NLVPMVATV en células mononucleares de sangre periférica humanas después de una semana de cultivo con α -GalCer solo, péptido NLVPMVATV solo, péptido mixto y α -GalCer, o compuesto conjugado CN188 ("conjugado de α -GalCer-NLV"). La evaluación es por citometría de flujo con HLA-A2/ pentámeros NLVPMVATV fluorescentes junto con anticuerpos contra CD8 y CD3. Se muestra el porcentaje de linfocitos T CD8⁺ específicos de péptido de todos los linfocitos T (células CD3⁺).

45 ABREVIATURAS

RMN	Espectrometría de resonancia magnética nuclear
EM-AR	Espectrometría de masas de alta resolución
ESI	Ionización por electropulverización
Cbz	Benciloxicarbonilo
50 TA	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
FCS	Suero bovino fetal

	EM	Espectrometría de masas
	CL-EM	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	TFA	Ácido trifluoroacético
	CCF	Cromatografía en capa fina
5	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	DCM	Diclorometano
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
10	PMB	p-Metoxibencilo
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	TMS	Trimetilsililo
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
15	TBDPS	terc-Butildifenilsililo
	TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
	THP	Tetrahidropirranilo
	EEDQ	2-Etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
	EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
20	CAN	Nitrato de amonio cérico
	Tbeoc-Thz	<i>N</i> -(2-(<i>terc</i> -Butildisulfanil)etoxicarbonil)-L-tiazolidina-4-carboxílico ácido
	HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.
	TCEP	Tris(2-carboxietil)fosfina)
	TBTA	Tris(benciltriazolilmetil)amina
25	THPTA	Tris(3-hidroxiopropiltriazolilmetil)amina
	Bim(Py) ₂	((2-Bencimidazolil)metil)-bis-((2-piridil)metil)amina
	EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
	IPA	Alcohol isopropílico

EJEMPLOS

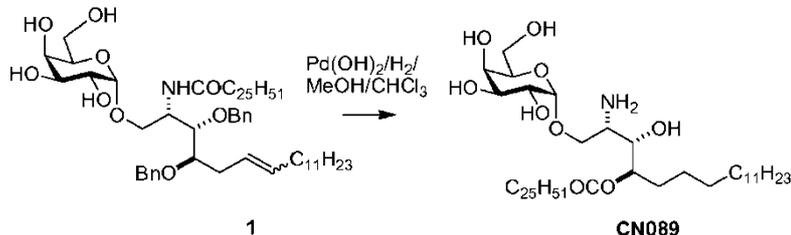
30 Los ejemplos descritos en el presente documento son para los fines de ilustrar realizaciones de la divulgación. Otras realizaciones, métodos y tipos de análisis están dentro de las capacidades de los expertos habituales en la técnica y no se necesitan describir con detalle en el presente documento. Se considera que otras realizaciones dentro del alcance de la materia son parte de la presente divulgación.

35 Se obtienen comercialmente los disolventes anhidros. Se llevan a cabo reacciones sensibles al aire bajo Ar. Se realiza cromatografía en capa fina (CCF) en hojas de aluminio recubiertas con sílice 60 F₂₅₄. Se realiza cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice Merck o SiliCycle (40 - 63 μm) o gel de sílice de fase inversa SiliCycle (C18) (40 - 63 μm). Se registran los espectros de RMN en un espectrómetro Bruker de 500 MHz. Los espectros de RMN ¹H se referencian a tetrametilsilano a 0 ppm (patrón interno) o a pico de disolvente residual (CHCl₃ 7,26 ppm, CHD₂OD 3,31 ppm, CHD₂S(O)CD₃ 2,50 ppm). Los espectros de RMN ¹³C se referencian a tetrametilsilano a 0 ppm (patrón interno) o al pico de disolvente deuterado (CDCl₃ 77,0 ppm, CD₃OD 49,0 ppm, CD₃S(O)CD₃ 39,52 ppm). Las mezclas de disolventes CDCl₃-CD₃OD siempre se referencian al pico de metanol. Se

40

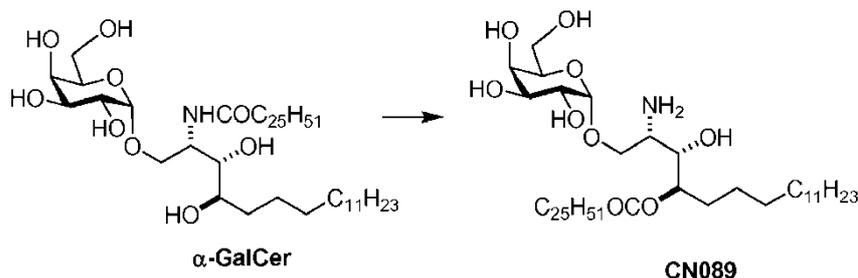
registran espectros de masas de ionización por electropulverización de alta resolución en un espectrómetro de masas Q-ToF Premier.

Ejemplo 1.1 - Síntesis de (2S,3S,4R)-2-amino-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-octadecano-1,3,4-triol (CN089) mediante hidrogenólisis del compuesto 1



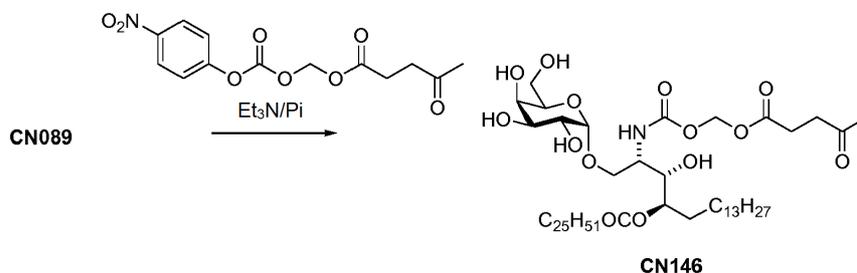
5 Se agita una mezcla de compuesto **1** (324 mg, 0,303 mmoles) y 20 % de Pd(OH)₂/C (300 mg) en 3:7 de CHCl₃/MeOH (30 mL) bajo un balón de hidrógeno a 35 °C durante 21 h. Se filtra la mezcla a través de Celite, lavando con 3:1 de CHCl₃/MeOH (2 x 100 mL), y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice (1:4 de i-PrOH/CHCl₃, luego 1:4 de EtOH/CHCl₃) proporcionando el compuesto del título **CN089** (45 mg, 17 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2:1) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 1,22-1,36 (m, 68 H), 1,54-1,67 (m, 3 H), 1,79-1,84 (m, 1 H), 2,35-2,38 (m, 2 H), 3,27-3,30 (m, 1 H), 3,51-3,55 (m, 1 H), 3,70-3,72 (m, 1 H), 3,75 (dd, *J* = 3,3, 10,0 Hz, 1 H), 3,79-3,81 (m, 2 H), 3,83-3,86 (m, 2 H), 3,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 4,11 (dd, *J* = 2,9, 10,8 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 4,92 (dt, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2:1) δ 14,2, 23,0, 25,3, 25,4, 29,5, 29,65, 29,66, 29,68, 29,74, 29,9, 29,96, 29,99, 30,03, 31,5, 32,3, 34,8, 53,2, 62,2, 64,9, 69,3, 70,1, 70,3, 71,15, 71,18, 73,5, 99,9, 174,6; HRMS-ESI *m/z* calculado para C₅₀H₁₀₀NO₉ [M+H]⁺ 858,7398, encontrado 858,7396.

Ejemplo 1.2 - Síntesis de (2S,3S,4R)-2-amino-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-octadecano-1,3,4-triol (CN089) mediante isomerización de α -GalCer



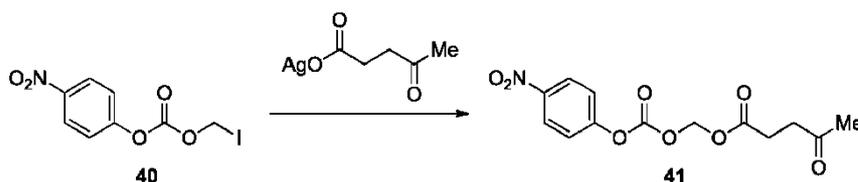
20 Se calienta α -GalCer (195 mg, 0,227 mmoles) bajo Ar en 10:1:2 de 1,4-dioxano/agua/HCl 1 M (61 mL) a 85 °C durante 35 min, luego se enfría hasta 5 °C. Se purifica el precipitado recogido sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ = 10:90 a 20:80) proporcionando el compuesto del título **CN089** como un sólido blanco (121 mg, 62 %).

Ejemplo 2 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-hexacosanoil-2-((4-oxopentanoiloxi)metoxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN146)



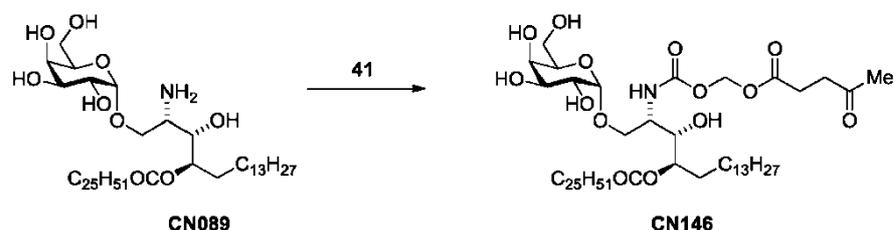
25

Ejemplo 2.1 - 4-Oxopentanoato de (4-nitrofenoxi)carboniloximetilo (41)



Se prepara la sal de plata de ácido levulínico añadiendo una disolución de AgNO_3 (700 mg, 4,1 mmoles) en agua (10 mL) a la sal de sodio de ácido levulínico (4,3 mmoles en ~10 mL de agua, preparado por basificación del ácido levulínico con NaOH ac 1 M hasta pH 7-8). Después de 30 min, se aísla por filtración el precipitado resultante y se lava con agua fría seguido por Et_2O . El producto se seca a vacío proporcionando la sal de plata como un sólido blanco (636 mg, 69 %). Se protege de la luz una mezcla de 4-nitrofenilcarbonato de yodometilo (**40**) (Gangwar, Pauletti et al. 1997) (105 mg, 0,325 mmoles, secado por destilación azeotrópica con tolueno), tamices moleculares de 4Å (~250 mg) y levulinato de plata (89 mg, 0,40 mmoles) en tolueno seco (1,5 mL) y se agita a 40 °C. Después de 4 h, la mezcla se diluye con Et_2O , se filtra a través de Celite, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice (30 % a 40 % de EtOAc /éter de petróleo) proporcionando el compuesto del título (**41**) (85 mg, 84 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,20 (s, 3H), 2,67-2,70 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,38-7,48 (m, 2H), 8,24-8,34 (m, 2H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 27,7, 29,7, 37,6, 82,5, 121,8, 125,4, 145,7, 151,5, 155,1, 171,2, 206,0; HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 334,0539, encontrado 334,0544.

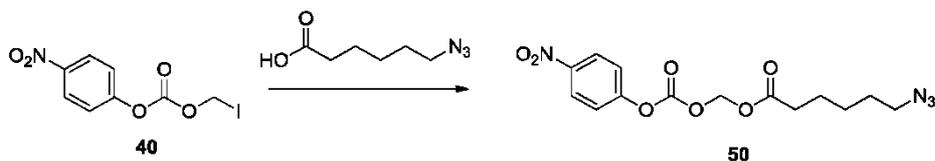
Ejemplo 2.2 - **(2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-hexacosanoil-2-((4-oxopentanoiloxi)metoxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN146)**



A una disolución de amina **CN089** (22 mg, 0,026 mmoles) en d_5 -piridina (0,30 mL) se añade una disolución de 4-oxopentanoato de (4-nitrofenoxi)carboniloximetilo (**41**) (8,0 mg, 0,026 mmoles) en CDCl_3 (0,15 mL). El progreso de la reacción se sigue en un tubo de RMN. Después de 3 h a ta, se añade NEt_3 (2,5 mg, 0,025 mmoles) y se deja que la reacción continúe durante 2,25 h adicionales, tiempo después del cual se ha consumido >95 % de la amina **CN089**. Se concentran los volátiles a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice (1,5:40:60 a 1,5:45:55 MeOH /dioxano/ CHCl_3) proporcionando el compuesto del título **CN146** (14,1 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,88-0,90 (m, 6H), 1,24-1,34 (m, 68H), 1,60-1,72 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H), 3,71-3,83 (m, 8H), 3,88 (a d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,95 (a d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 5,68-5,76 (m, 2H); ^{13}C RMN (126 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,3, 23,2, 25,6, 25,9, 28,3, 29,3, 29,7, 29,79, 28,84, 29,86, 29,92, 30,0, 30,1, 30,15, 30,18, 30,21, 32,43, 32,44, 35,1, 38,1, 53,0, 62,3, 68,1, 69,7, 70,4, 70,8, 71,4, 72,1, 75,2, 80,7, 100,5, 155,6, 172,7, 175,0, 208,5; HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{107}\text{NO}_{14}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1052,7589, encontrado 1052,7578.

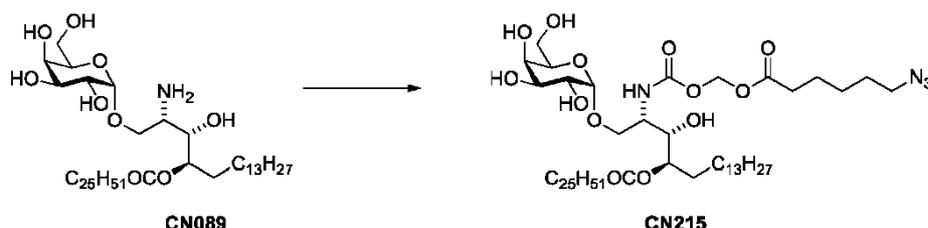
Ejemplo 3 - Síntesis de **(2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-hexacosanoil-2-(6-(azido)hexanoilmetoxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN215)**

Ejemplo 3.1 - 6-Azidohexanoato de (4-nitrofenoxi)carboniloximetilo (50)



Se protege de la luz una mezcla de 4-nitrofenilcarbonato de yodometilo (**40**) (Gangwar, Pauletti et al. 1997) (340 mg, 1,05 mmoles), ácido 6-azidoheptanoico (210 mg, 1,34 mmoles), óxido de plata (100 mg, 0,43 mmoles) y tamices moleculares de 4Å (~500 mg) en acetonitrilo seco (5 mL) y se agita a ta. Después de 24 h, se filtra la mezcla a través de Celite, se lava con EtOAc (20 mL) y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice (EtOAc /tolueno 0:10 a 1:4) proporcionando el compuesto del título **50** como un aceite incoloro (150 mg, 40 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,42-1,48 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 2,45 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 2H), 3,28 (dd, 6,8, 6,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 2,2, 9,2$ Hz, 2H), 8,29 (dd, $J = 2,2, 9,2$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 23,9, 26,0, 28,4, 33,5, 51,6, 82,5, 121,6, 125,3, 145,6, 151,4, 155,0, 171,6; HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375,0917, encontrado 375,0917.

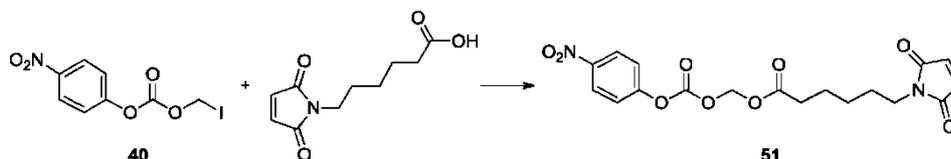
Ejemplo 3.2 - **(2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-hexacosanoil-2-(6-(azido)hexanoiloximetoxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN215)**



A una disolución de amina **CN089** (25 mg, 0,029 mmoles) en piridina (1 mL) se añade una disolución de 6-azidohexanoato de (4-nitrofenoxi)carboniloximetilo (**50**) (20 mg, 0,056 mmoles) en CH_2Cl_2 (0,15 mL) seguido por Et_3N (1 mL). Después de 0,5 h a ta, se diluye la mezcla con MeOH y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CHCl_3 0:10 a 2:8) proporcionando el compuesto del título **CN215** como un sólido blanco (21 mg, 67 %). ^1H RMN (500 MHz, 3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 1,23-1,35 (m, 68 H), 1,40-1,46 (m, 2 H), 1,60-1,71 (m, 8 H), 2,33-2,37 (m, 2 H), 2,40 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 2 H), 3,29 (dd, $J = 6,7, 6,7$ Hz, 2 H), 3,72-3,80 (m, 8 H), 3,87 (dd, $J = 2,3, 10,3$ Hz, 1 H), 3,96 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 4,86 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,91-4,94 (m, 1 H), 5,73 (s, 2 H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 13,6, 22,3, 23,7, 24,7, 25,0, 25,8, 28,2, 28,5, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 31,6, 33,4, 34,3, 50,9, 51,8, 61,5, 67,5, 68,7, 69,5, 70,0, 70,3, 71,3, 74,3, 79,8, 99,5, 154,5, 172,5, 174,2; HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1093,7967, encontrado 1093,7972.

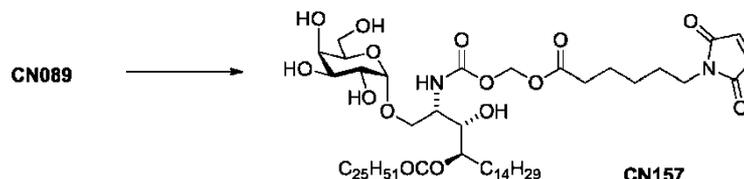
Ejemplo 4 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-hexacosanoil-2-(6-(maleimido)hexanoilmetoxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (**CN157**)

Ejemplo 4.1 - 6-Maleimidohexanoato de (4-nitrofenoxi)carboniloximetilo (**51**)



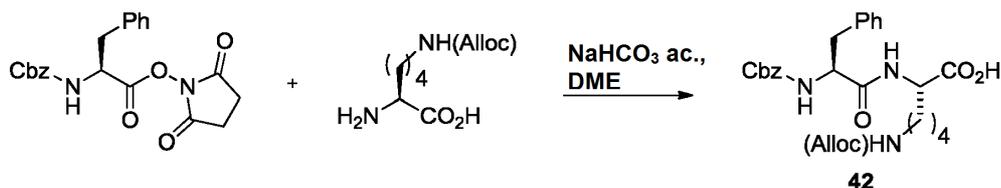
A una mezcla de 4-nitrofenilcarbonato de yodometil (40) (Gangwar, Pauletti et al. 1997) (70 mg, 0,22 mmoles), ácido 6-maleimidohexanoico (40 mg, 0,19 mmoles) y tamices moleculares de 4Å (~500 mg) en acetonitrilo seco (5 mL) se añade Ag_2O (25 mg, 0,11 mmoles) y se agita la reacción, protegida de la luz. Después de 3 h, se diluye la mezcla con EtOAc, se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 0:1 a 4:6) proporcionando el compuesto del título **51** como un aceite incoloro (25 mg, 33 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,32-1,38 (m, 2 H), 1,59-1,65 (m, 2 H), 1,67-1,73 (m, 2 H), 2,42 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2 H), 3,52 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2 H), 5,88 (s, 2 H), 6,69 (s, 2 H), 7,40-7,44 (m, 2 H), 8,28-8,31 (m, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 23,9, 26,0, 28,1, 29,7, 33,6, 37,5, 82,5, 121,7, 122,4, 125,4, 134,1, 145,7, 151,5, 155,1, 107,8, 171,7; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 429,0910, encontrado 429,0905.

Ejemplo 4.2 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-hexacosanoil-2-(6-(maleimido)hexanoilmetoxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (**CN157**)

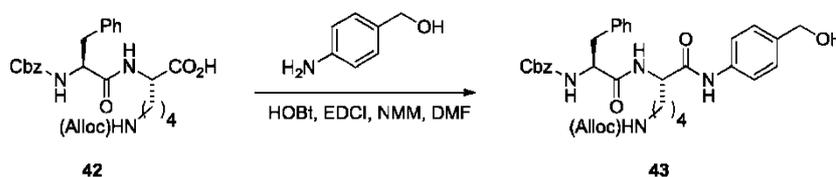


A una disolución de amina **CN089** (21 mg, 0,024 mmoles) en piridina seca (3 mL) se añade una disolución de 6-maleimidohexanoato de (4-nitrofenoxi)carboniloximetilo (**51**) (8,0 mg, 0,026 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 mL) seguido por Et_3N (2 mL). Después de 2 h, se concentran los volátiles a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CHCl_3 = 0:1 a 2:8) proporcionando el compuesto del título **CN157** como un sólido blanco (14 mg, 23 %). ^1H RMN (500 MHz, 3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6H), 1,23-1,34 (m, 70 H), 1,58-1,70 (m, 8 H), 2,33-2,39 (m, 4 H), 3,52 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2 H), 3,71-3,79 (m, 8 H), 3,88 (dd, $J = 2,5, 10,3$ Hz, 1 H), 3,96 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 4,86 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 5,70-5,75 (m, 1 H), 6,73 (s, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,2, 22,9, 24,2, 25,3, 25,6, 26,3, 28,4, 29,1, 29,4, 29,6, 29,7, 29,9, 32,2, 33,9, 34,8, 37,8, 52,4, 62,1, 68,1, 69,3, 70,1, 70,5, 70,9, 72,0, 74,9, 80,4, 100,1, 134,4, 155,1, 171,4, 173,1, 174,8; HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{62}\text{H}_{112}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1147,7960, encontrado 1147,7960.

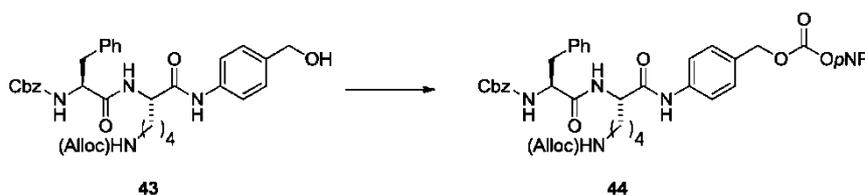
Ejemplo 5 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-Cbz-Phe-Lys-4-aminobenciloxycarbonilamino) octadecano-1,3,4-triol (**CN166**)

Ejemplo 5.1 - *N*-Cbz-Phe-Lys(Alloc)OH (42)

Se sintetiza el compuesto del título con un rendimiento de 59 %, siguiendo el procedimiento de la bibliografía (Dubowchik, Firestone et al. 2002). ¹H RMN (500 MHz, d6-DMSO) δ 1,26-1,45 (m, 4 H), 1,57-1,65 (m, 1 H), 1,69-1,77 (m, 1 H), 2,73 (dd, *J* = 11,1, 13,7 Hz, 1 H), 2,92-3,04 (m, 3 H), 4,16-4,20 (m, 1 H), 4,28-4,33 (m, 1 H), 4,44-4,49 (m, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 5,15 (app dq, *J* = 1,4, 10,4 Hz, 1 H), 5,25 (app dq, *J* = 1,7, 17,2 Hz, 1 H), 5,85-5,93 (m, 1 H), 7,13-7,34 (10 H), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 8,16-8,21 (m, 1 H); ¹³C RMN (126 MHz, d6-DMSO) δ 22,6, 29,0, 30,8, 37,4, 39,8 (obscured by solvent), 52,0, 55,9, 64,1, 65,2, 116,8, 126,2, 127,4, 127,6, 128,0, 128,2, 129,2, 133,8, 137,0, 138,1, 155,8, 155,9, 171,6, 173,5; HRMS-ESI [M+Na]⁺ calculado para C₂₇H₃₃N₃NaO₇: 534,2216. Encontrado 534,2209

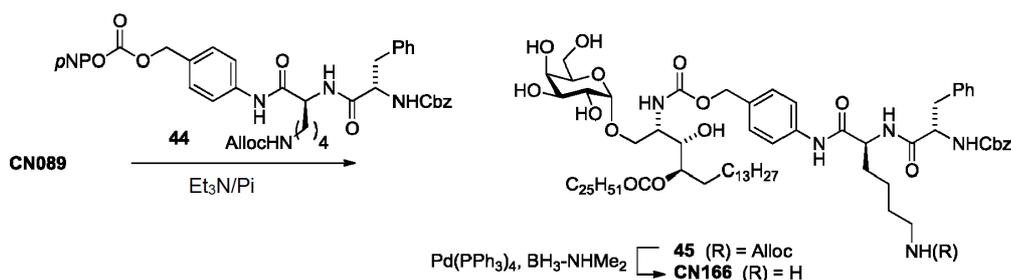
Ejemplo 5.2 - Alcohol *N*-Cbz-Phe-Lys(Alloc)-4-aminobencílico (43)

Se disuelve una mezcla de dipéptido **42** (243 mg, 0,475 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (74 mg, 0,54 mmoles) y alcohol 4-aminobencílico (118 mg, 0,958 mmoles) en THF (5 mL) bajo Ar y se enfría en un baño de hielo. Se añade *N*-metilmorfolina (54 μL, 0,49 mmoles), seguido por EDCI (97 mg, 0,51 mmoles) y se agita la mezcla sobre hielo durante 2 h, luego a ta durante 2 h. Se acidifica la mezcla a pH ~3 con ácido cítrico ac y se extrae con EtOAc, y se secan los extractos (salmuera, mgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo sólido con dietil éter, y posteriormente se purifica dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (primera columna: MeOH/CH₂Cl₂ = 2:98 a 7:93; segunda columna EtOAc/éter de petróleo = 8:2 a 1:0) proporcionando el compuesto del título **43** (70 mg, 24 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃ + 3 drops CD₃OD) δ 1,28-1,36 (m, 2 H), 1,47-1,53 (m, 2 H), 1,61-1,70 (m, 1 H), 1,82-1,89 (m, 1 H), 2,96-3,00 (m, 1 H), 3,08-3,13 (m, 3 H), 4,41-4,45 (m, 2 H), 4,50-4,54 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 5,03-5,10 (m, 2 H), 5,17-5,19 (m, 1 H), 5,25-5,29 (m, 1 H), 5,84-5,92 (m, 1 H), 7,13-7,19 (m, 5 H), 7,27-7,35 (m, 7 H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃ + 3 drops CD₃OD) δ 22,0, 28,8, 30,9, 37,9, 39,8, 53,2, 55,9, 64,1, 65,2, 66,8, 117,2, 119,9, 126,7, 127,3, 127,5, 127,6, 127,9, 128,2, 128,3, 128,8, 132,5, 135,7, 136,7, 136,9, 155,9, 156,5, 169,4, 171,5; HRMS-ESI [M+Na]⁺ calculado para C₃₄H₄₀N₄NaO₇: 639,2795. Encontrado 639,2786.

Ejemplo 5.3 - 4-Nitrofenilcarbonato de *N*-Cbz-Phe-Lys(Alloc)-4-aminobencilo (44)

A una disolución enfriada en hielo de alcohol **43** (70 mg, 0,11 mmoles) en THF seco (5 mL) se añade piridina (46 μL, 0,57 mmoles), seguido por clorocarbonato de 4-nitrofenilo (46 mg, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla a ta durante la noche. Después de diluir con EtOAc, se lava la fase orgánica con 10 % de ácido cítrico ac. y agua, luego se seca (salmuera, mgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo sólido con tolueno, y posteriormente se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ = 0:100 a 5:95) proporcionando el compuesto del título **44** (63 mg, 71 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃ + 3 drops CD₃OD) δ 1,27-1,37 (m, 2 H), 1,48-1,54 (m, 2 H), 1,61-1,70 (m, 1 H), 1,83-1,91 (m, 1 H), 2,98-3,03 (dd, *J* = 7,2, 13,3 Hz, 1 H), 3,09-3,16 (m, 3 H), 4,41-4,46 (m, 2 H), 4,50-4,57 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 5,18 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 5,25-5,29 (m, 3 H), 5,84-5,92 (m, 1 H), 7,13-7,19 (m, 5 H), 7,27-7,42 (m, 9 H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 8,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃ + 3 drops CD₃OD) δ 22,0, 28,8, 30,7, 37,8, 39,8, 53,2, 55,8, 65,2, 66,8, 70,3, 117,2, 119,8, 121,4, 124,9, 126,7, 127,6, 127,9, 128,2, 128,3, 128,8, 129,2, 129,6, 132,5, 135,6, 135,7, 138,3, 145,1, 152,1, 155,2, 155,9, 156,5, 169,5, 171,5; HRMS-ESI [M+Na]⁺ calculado para C₄₁H₄₃N₅NaO₁₁: 804,2857. Encontrado 804,2852.

Ejemplo 5.4 - (2*S*,3*S*,4*R*)-1-*O*-α-D-Galactopiranosil-4-*O*-hexacosanoil-2-[*N*-Cbz-Phe-Lys(ε-*N*-Alloc)-4-aminobenciloxycarbonilamino]octadecano-1,3,4-triol (45)



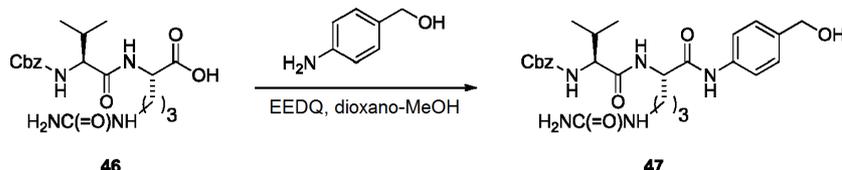
A una mezcla de **CN089** (18 mg, 0,021 mmoles) en piridina (0,25 mL) bajo Ar se añade pNP-carbonato **44** (18 mg, 0,023 mmoles) suspendido en 17:1 de $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (0,53 mL), seguido por Et_3N (4,5 μL , 0,032 mmoles) y se agita la mezcla a ta. Después de 18 h, se añade una porción adicional de Et_3N (6 μL , 0,043 mmoles). Después de 16 h adicionales, se concentran suavemente los volátiles en un evaporador rotatorio y se añade más piridina (0,25 mL), seguido por Et_3N (4 μL , 0,029 mmoles). Después de 24 h, se inactiva el exceso de reactivo de carbonato con Et_2NH (10 μL , 10 min) y se concentra la mezcla a sequedad. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH/CHCl}_3 = 0:1$ a $1:9$) proporcionando el compuesto del título **45** (16,4 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 1,15-1,42 (m, 70 H), 1,48-1,55 (m, 2 H), 1,60-1,74 (m, 5 H), 1,84-1,91 (m, 1 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 2,94 (dd, $J = 8,4, 13,7$ Hz, 1 H), 3,10-3,16 (m, 3 H), 3,68-3,81 (m, 8 H), 3,86 (dd, $J = 2,2, 10,4$ Hz, 1 H), 3,89 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 4,42-4,46 (m, 2 H), 4,50-4,51 (m, 2 H), 4,85 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,96-5,00 (m, 1 H), 5,03-5,10 (m, 4 H), 5,15-5,18 (m, 1 H), 5,25-5,29 (m, 1 H), 5,85-5,92 (m, 1 H), 7,14-7,23 (m, 5 H), 7,27-7,35 (m, 7 H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,30, 14,32, 23,2, 25,6, 25,9, 29,2, 29,7, 29,88, 29,91, 29,93, 30,08, 30,13, 30,19, 30,22, 30,3, 32,2, 32,46, 32,48, 35,1, 38,6, 40,9, 52,9, 54,4, 57,1, 62,4, 65,9, 67,0, 67,4, 68,5, 69,7, 70,4, 70,9, 71,4, 72,3, 75,3, 100,6, 117,6, 120,8, 120,9, 127,4, 128,3, 128,6, 128,98, 129,02, 129,2, 129,3, 129,8, 133,3, 133,6, 137,0, 137,1, 138,4, 157,4, 158,0, 171,1, 173,0, 175,1; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{85}\text{H}_{137}\text{N}_5\text{NaO}_{17}$: 1522,9907. Encontrado 1522,9888.

Ejemplo 5.5 - (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-Cbz-Phe-Lys-4-aminobenciloxycarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN166)

A una mezcla del compuesto **45** (16 mg, 0,011 mmoles) y complejo de borano-dimetilamina (3,4 mg, 0,058 mmoles) disuelto en 14:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (0,16 mL) recién desgasificado, se añade una cantidad catalítica de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (aproximadamente 0,5 mg, 0,4 μmoles) y se agita la mezcla a ta bajo Ar. Después de 80 min, se filtra la mezcla de reacción mediante un tapón corto de sílice (0,15 g), lavando con 50 % a 75 % de $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$ (12 mL de cada uno). Se concentran los lavados y se purifican por cromatografía en columna en gel de sílice C18 ($\text{MeOH} + 0,5$ % de TFA) proporcionando la sal de TFA del compuesto del título **CN166** (15,4 mg, 94 %) como un vidrio incoloro. ^1H RMN (500 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 1,15-1,51 (m, 70 H), 1,60-1,75 (m, 7 H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 2,86-2,90 (a m, 2 H), 2,95 (dd, $J = 8,4, 13,8$ Hz, 1 H), 3,13 (dd, $J = 6,1, 13,8$ Hz, 1 H), 3,67-3,80 (m, 8 H), 3,85-3,87 (m, 2 H), 4,38-4,41 (m, 1 H), 4,46-4,49 (m, 1 H), 4,85 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,97-5,13 (m, 5 H), 7,12-7,16 (m, 1 H), 7,19-7,20 (m, 4 H), 7,28-7,36 (m, 7 H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,31, 14,33, 22,9, 23,23, 23,24, 25,7, 26,0, 27,4, 29,3, 29,8, 29,9, 30,0, 30,1, 30,18, 30,24, 30,26, 30,28, 30,31, 31,9, 32,52, 32,54, 35,2, 38,5, 40,0, 53,1, 54,2, 57,3, 62,4, 67,0, 67,4, 68,6, 69,7, 70,5, 70,9, 71,4, 72,4, 75,4, 100,8, 120,9, 127,5, 128,2, 128,7, 129,05, 129,10, 129,2, 129,8, 133,6, 137,0, 137,1, 138,4, 157,5, 157,6, 171,0, 173,3, 175,2; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{81}\text{H}_{133}\text{N}_5\text{NaO}_{15}$: 1438,9696. Encontrado 1438,9686.

Ejemplo 6 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-Cbz-Val-Cit-4-aminobenciloxycarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN165)

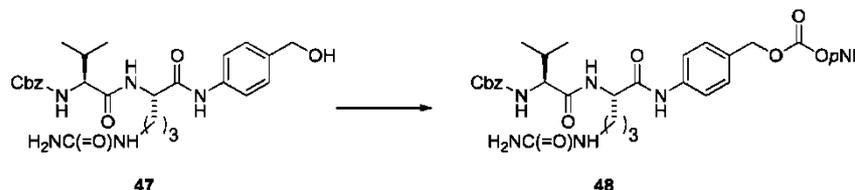
Ejemplo 6.1 - Alcohol N-Cbz-Val-Cit-4-aminobencílico (47)



Se agita una mezcla de ácido **46** (Dubowchik, Firestone et al. 2002) (200 mg, 0,49 mmoles) y alcohol 4-aminobencílico (64 mg, 0,52 mmoles) bajo Ar a 20°C en 1:1 de MeOH/1,4-dioxano (6 mL) hasta que los materiales de partida estén casi disueltos (1 h). Se añade EEDQ (242 mg, 0,98 mmoles) y la agitación continúa a 20°C durante 3,5 d. Se retiran los disolventes a presión reducida y se tritura el residuo sólido con EtOAc , y posteriormente se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95$ a $15:85$) proporcionando el compuesto del título **47** (106 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 0,95 (d $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,97 (d $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,52-1,63 (m, 2 H), 1,71-1,78 (m, 1 H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 2,03-2,11 (m, 1 H), 3,07-3,12 (m, 1 H), 3,15-3,21 (m, 1 H), 3,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,50-4,52 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 7,26-7,36 (m, 7 H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, CD_3OD) δ 18,6, 19,7, 27,8, 30,5, 31,9, 40,3, 55,0, 62,3, 64,8,

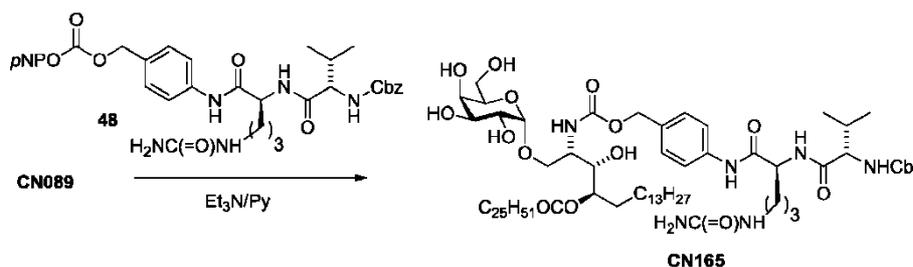
67,8,121,3, 128,6, 128,8, 129,0, 129,5, 138,2, 138,6, 138,8, 158,8, 162,3, 172,2, 174,4; HRMS-ESI $[M+Na]^+$ calculado para $C_{26}H_{35}N_5NaO_6$: 536,2485. Encontrado 536,2495.

Ejemplo 6.2 - 4-Nitrofenilcarbonato de *N*-Cbz-Val-Cit-4-aminobencilo (**48**)



5 A una disolución de alcohol **47** (30 mg, 0,058 mmoles) y carbonato de bis(4-nitrofenilo) (23 mg, 0,076 mmoles) en DMF anhidra (0,5 mL) bajo Ar se añade piridina (0,10 mL), seguido por *i*-Pr₂NEt (10,5 μ L, 0,060 mmoles) y se agita la reacción a ta. Después de 16 h, se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por
 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ = 0:1 a 1:9), proporcionando el compuesto del título **48** (30 mg, 76 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, 5:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 0,94 (d J = 6,8 Hz, 3 H), 0,98 (d J = 6,8 Hz, 3 H), 1,51-1,57 (m, 2 H), 1,67-1,74 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 2,05-2,13 (m, 1 H), 3,09-3,14, (m, 1 H), 3,20-3,26, (m, 1 H), 4,01 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,56 (dd, J = 4,9, 9,0 Hz, 1 H), 5,08-5,14 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,29-7,41 (m, 9 H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 8,26-8,29 (m, 2 H); ¹³C RMN (126 MHz, 5:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 17,8, 19,2, 26,3, 29,3, 31,0, 39,1, 53,3, 60,8, 67,2, 70,8, 120,2, 121,9, 125,4, 127,9, 128,3, 128,6, 129,7, 130,1, 136,3, 138,8, 145,5, 152,6, 155,7, 157,1, 160,5, 170,6, 172,6; HRMS-ESI $[M+Na]^+$ calculado para $C_{33}H_{38}N_6NaO_{10}$: 701,2536. Encontrado
 15 701,2540.

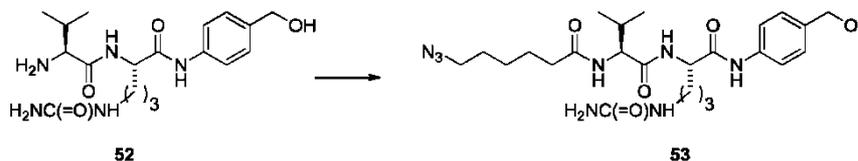
Ejemplo 6.3 - (2*S*,3*S*,4*R*)-1-*O*- α -D-Galactopiranosil-4-*O*-hexacosanoil-2-(*N*-Cbz-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (**CN165**)



20 A una mezcla de **CN089** (17 mg, 0,020 mmoles) en piridina (0,25 mL) bajo Ar se añade pNP-carbonato **48** (15 mg, 0,022 mmoles) disuelto en piridina (0,25 mL), seguido por Et₃N (4,5 μ L, 0,032 mmoles) y se agita la mezcla a ta. Después de 18 h, se añade una porción adicional de Et₃N (3 μ L, 0,022 mmoles) y se agita la reacción durante 4 h
 25 adicionales antes de extinguir el exceso de reactivo de carbonato con Et₂NH (10 μ L, 10 min). Se concentra la mezcla a sequedad y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃ = 5:95 a 15:85), seguido por cromatografía en columna en gel de sílice C18 (MeOH), y finalmente por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 μ m, 30 x 250 mm, 35 $^{\circ}$ C, 50 mL/min; Fase móvil A = 80:20:0,05 de MeOH/agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-10 min: 0-100 % de B; 10-34 min: 100 % de B; 34-35 min: 100-0 % de B; 35-37 min: 100 % de A) proporcionando el compuesto del título **CN165** (21 mg, 76 %) como un sólido blanco. ¹H
 30 RMN (500 MHz, 2:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,94 (d J = 6,7 Hz, 3 H), 0,98 (d J = 6,5 Hz, 3 H), 1,20-1,40 (m, 68 H), 1,50-1,76 (m, 7 H), 1,87-1,96 (m, 1 H), 2,05-2,13 (m, 1 H), 2,29-2,41 (m, 2 H), 3,07-3,15 (m, 1 H), 3,18-3,26 (m, 1 H), 3,63-3,81 (m, 8 H), 3,83-3,90 (m, 2 H), 4,01 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,52-4,57 (m, 1 H), 4,80-4,86 (m, 1 H), 4,91-5,00 (m, 2 H), 5,04-5,16 (m, 3 H), 7,27-7,37 (m, 7 H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); ¹³C RMN (126 MHz, 2:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 14,2, 18,1, 19,4, 23,0, 25,4, 25,6, 26,7, 29,2, 29,5, 29,65, 29,67, 29,7, 29,86, 29,88, 29,92, 29,95, 29,98, 30,02, 31,2, 32,2, 34,9, 39,3, 52,5, 53,7, 61,1, 62,3, 66,7, 67,4, 68,4, 69,3, 70,3, 70,6, 70,8, 72,3, 75,0, 100,3, 120,5, 128,2, 128,5, 128,8, 129,0, 133,0, 136,6, 138,1, 157,0, 157,6, 161,3, 171,0, 173,1, 174,9; HRMS-ESI $[M+Na]^+$
 35 calculado para $C_{77}H_{132}N_6NaO_{16}$: 1419,9598. Encontrado 1419,9584.

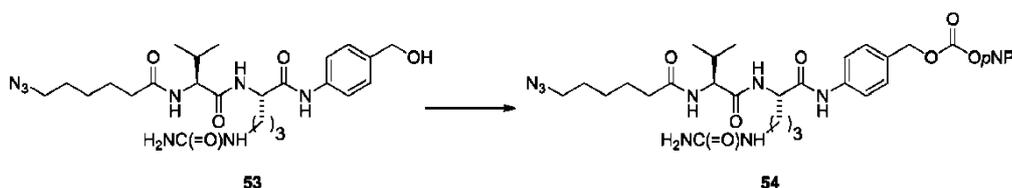
Ejemplo 7 - Síntesis de -(2*S*,3*S*,4*R*)-1-*O*- α -D-galactopiranosil-4-*O*-hexacosanoil-2-(*N*-(6-azidohexanoil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (**CN172**)

Ejemplo 7.1 - Alcohol *N*-(6-azidohexanoil)-Val-Cit-4-aminobencilico (**53**)



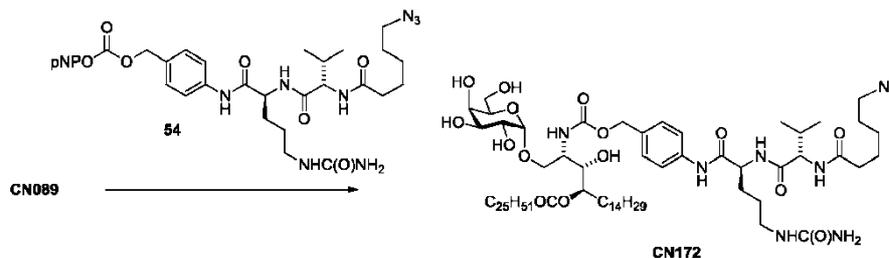
A una disolución con agitación de ácido 6-azidoheptanoico (85,0 mg, 0,541 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (3,3 mL) a 0°C se añade Et_3N (80 μL , 0,57 mmoles), seguido por cloroformiato de isobutilo (68 μL , 0,52 mmoles). Después de 30 min, se transfiere la disolución por cánula a un matraz separado que contiene amina **52** (Dubowchik, Firestone et al. 2002) (166 mg, 0,438 mmoles) disuelta en 3:1 de CH_2Cl_2 -MeOH (4 mL) a 0°C . Se aclara el matraz original con CH_2Cl_2 (2 x 0,5 mL), que se transfiere al segundo matraz. Después de 5 min, se calienta la mezcla de reacción hasta ta y se agita durante 2,5 h. Después de la concentración de los disolventes a presión reducida, se tritura sucesivamente el sólido resultante con tolueno, dietil éter, acetona y MeCN, y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/ CHCl_3 = 10:90 a 14:86) proporcionando el compuesto del título **53** como un sólido blanco (160 mg, 71 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,95-0,97 (m, 6 H), 1,39-1,45 (m, 2 H), 1,53-1,77 (m, 7 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 2,04-2,11 (m, 1 H), 2,29 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,09-3,15 (m, 1 H), 3,20-3,26 (1 H), 3,28 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,19 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,54 (dd, J = 5,0, 8,8 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 18,4, 19,4, 25,6, 26,6, 28,9, 29,6, 31,0, 36,2, 39,4, 51,6, 53,6, 59,4, 64,3, 120,5, 127,9, 137,4, 137,7, 161,0, 170,9, 172,8, 174,9; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{NaO}_5$: 541,2863; encontrado 541,2860.

15 Ejemplo 7.2 - 4-Nitrofenilcarbonato de *N*-(6-azidoheptanoil)-Val-Cit-4-aminobencilo (**54**)



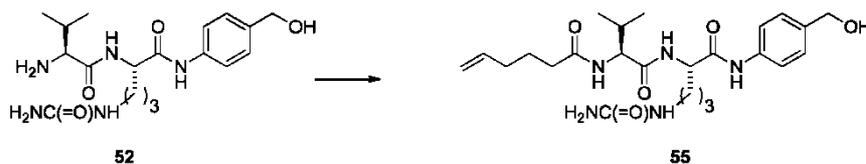
A una mezcla de alcohol **53** (158 mg, 0,305 mmoles) en DMF anhidra (2,5 mL) se añade *N,N*-diisopropiletilamina (66 μL , 0,38 mmoles) seguido por carbonato de bis(4-nitrofenilo) (116 mg, 0,381 mmoles) y se agita la reacción bajo Ar a ta durante 41 h. Después de concentrar la mezcla a alto vacío, se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 = 6:94 a 11:89) proporcionando el compuesto del título **54** como un sólido blanquecino (206 mg, 99 %). ^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,27-1,33 (m, 2 H), 1,34-1,64 (m, 7 H), 1,68-1,75 (m, 1 H), 1,95-2,02 (m, 1 H), 2,13-2,24 (m, 2 H), 2,92-2,98 (m, 1 H), 3,00-3,06 (m, 1 H), 4,18-4,21 (m, 1 H), 4,38-4,42 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,96 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,55-7,58 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,29-8,33 (m, 2 H), 10,03 (s, 1 H); ^{13}C RMN (126 MHz, d_6 -DMSO) δ 18,2, 19,2, 24,8, 25,7, 26,8, 27,9, 29,2, 30,3, 34,9, 38,5, 50,5, 53,1, 57,6, 70,2, 119,0, 122,5, 125,3, 129,3, 129,4, 139,3, 145,1, 151,9, 155,3, 158,8, 170,7, 171,3, 172,3; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{NaO}_9$: 706,2925; encontrado 706,2913.

Ejemplo 7.3 - (2*S*,3*S*,4*R*)-1-*O*- α -D-Galactopiranosil-4-*O*-hexacosanoil-2-(*N*-(6-azidoheptanoil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (**CN172**)

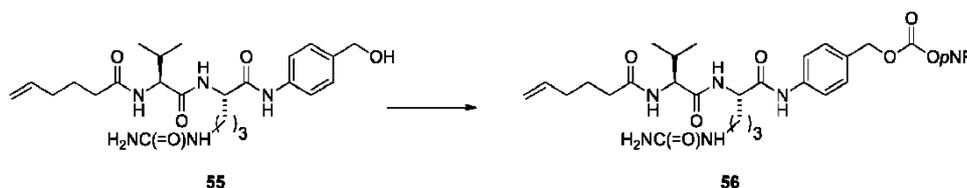


A una mezcla de **CN089** (61 mg, 0,071 mmoles) y pNP-carbonato **54** (54 mg, 0,079 mmoles) en piridina anhidra (1,0 mL) bajo Ar se añade Et_3N (20 μL , 0,14 mmoles) y se agita la mezcla a ta . Después de 26 h, se concentra la mezcla a sequedad bajo alto vacío, y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 = 5:95 a 20:80), seguido por cromatografía en columna en gel de sílice C18 (MeOH/ CH_2Cl_2 = 100:0 a 90:10), proporcionando el compuesto del título **CN172** como un sólido blanco (57 mg, 57 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,95-0,98 (m, 6 H), 1,24-1,37 (m, 68 H), 1,39-1,45 (m, 2 H), 1,53-1,77 (m, 11 H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 2,04-2,11 (m, 1 H), 2,27-2,32 (m, 2 H), 2,33-2,40 (m, 2 H), 3,09-3,14 (m, 1 H), 3,21-3,26 (m, 1 H), 3,28 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,66-3,80 (m, 8 H), 3,85-3,87 (m, 2 H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,53 (dd, J = 5,1, 8,6 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 4,93-4,99 (m, 2 H), 5,10-5,18 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,2, 18,5, 19,4, 23,0, 25,4, 25,6, 25,7, 26,7, 28,9, 29,2, 29,6, 29,69, 29,72, 29,8, 29,90, 29,92, 29,96, 30,02, 30,06, 31,0, 32,3, 35,0, 36,2, 39,4, 51,6, 52,6, 53,7, 59,4, 62,3, 66,8, 68,4, 69,4, 70,2, 70,7, 71,0, 72,3, 75,1, 100,4, 120,5, 129,1, 133,0, 138,3, 157,1, 161,1, 171,0, 172,9, 175,0; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{75}\text{H}_{135}\text{N}_9\text{NaO}_{15}$: 1424,9941; encontrado 1424,9940.

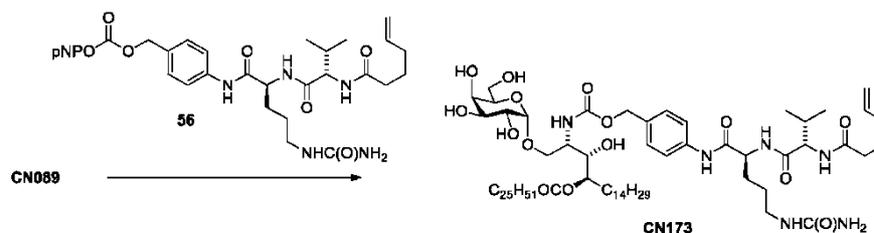
45 Ejemplo 8 - Síntesis de (2*S*,3*S*,4*R*)-1-*O*- α -D-galactopiranosil-4-*O*-hexacosanoil-2-(*N*-(5-hexenoil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino) octadecano-1,3,4-triol (**CN173**)

Ejemplo 8.1 - Alcohol *N*-(5-hexenoil)-Val-Cit-4-aminobencílico (55)

A una disolución con agitación de ácido 5-hexenoico (39 mg, 0,34 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL) a 0 °C se añade Et_3N (50 μL , 0,36 mmoles), seguido por cloroforniato de isobutilo (43 μL , 0,33 mmoles). Se calienta la disolución hasta ta y se agita durante 45 min, antes de transferir por cánula a una matraz separado que contiene amina **52** (Dubowchik, Firestone et al. 2002) (100 mg, 0,264 mmoles) en 5:1 de CH_2Cl_2 -MeOH (2,4 mL) a 0 °C. Se aclara el matraz original con CH_2Cl_2 (0,5 mL), que se transfiere al segundo matraz. Después de 10 min, se calienta la mezcla de reacción hasta ta y se añade MeOH (1 mL) para ayudar en la agitación de la mezcla heterogénea. Después de 85 min a ta, se inactiva la reacción con Et_2NH (25 μL) y se concentran los disolventes a presión reducida. Se tritura sucesivamente el sólido resultante con dietil éter y CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del título **55** como un sólido blanquecino (114 mg, 91 %). ^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 0,84 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,32-1,48 (m, 2 H), 1,53-1,64 (m, 3 H), 1,67-1,74 (m, 1 H), 1,95-2,02 (m, 3 H), 2,13-2,24 (m, 2 H), 2,91-2,97 (m, 1 H), 2,99-3,05, (m, 1 H), 4,19 (dd, $J = 6,9, 8,5$ Hz, 1 H), 4,36-4,41 (m, 1 H), 4,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 4,93-4,96 (m, 1 H), 4,98-5,02 (m, 1 H), 5,07 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 5,74-5,84 (m, 1 H), 5,97 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 9,88 (s, 1 H); ^{13}C RMN (126 MHz, d_6 -DMSO) δ 18,2, 19,2, 24,6, 26,7, 29,3, 30,3, 32,7, 34,6, 38,6, 53,0, 57,7, 62,6, 115,0, 118,9, 126,9, 137,4, 137,5, 138,3, 158,8, 170,3, 171,2, 172,3; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{NaO}_5$: 498,2692; encontrado 498,2699.

Ejemplo 8.2 - 4-Nitrofenilcarbonato de *N*-(5-hexenoil)-Val-Cit-4-aminobencil (56)

A una disolución de alcohol 55 (110 mg, 0,231 mmoles) en DMF anhidra (2,0 mL) se añade carbonato de bis(4-nitrofenilo) (95 mg, 0,31 mmoles) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (48 μL , 0,28 mmoles) y se agita la reacción bajo Ar a ta durante 7 h. Se precipita el producto mediante la adición de dietil éter y se filtra, lavando con dietil éter y CH_2Cl_2 . Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:98$ a 6:94) proporcionando el compuesto del título **56** como un sólido blanco (80 mg, 54 %). ^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,33-1,49 (m, 2 H), 1,55-1,64 (m, 3 H), 1,68-1,75 (m, 1 H), 1,95-2,02 (m, 3 H), 2,13-2,24 (m, 2 H), 2,91-2,98 (m, 1 H), 3,00-3,06, (m, 1 H), 4,19 (dd, $J = 6,8, 8,6$ Hz, 1 H), 4,37-4,41 (m, 1 H), 4,93-4,96 (m, 1 H), 4,98-5,02 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,75-5,84 (m, 1 H), 5,97 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,55-7,58 (m, 2 H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 8,29-8,32 (m, 2 H), 10,04 (s, 1 H); ^{13}C RMN (126 MHz, d_6 -DMSO) δ 18,2, 19,2, 24,6, 26,8, 29,2, 30,3, 32,7, 34,6, 38,5, 53,1, 57,7, 70,2, 114,9, 119,0, 122,6, 125,4, 129,3, 129,4, 138,3, 139,3, 145,2, 151,9, 155,3, 158,9, 170,7, 171,3, 172,3; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{NaO}_9$: 663,2754; encontrado 663,2764.

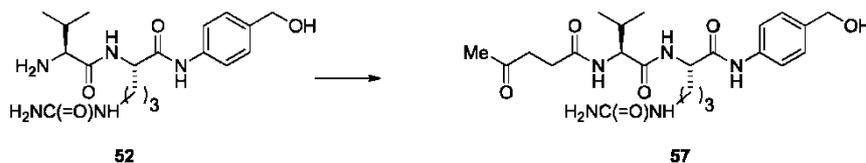
Ejemplo 8,3 - (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(*N*-(5-hexenoil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN173)

A una disolución de **CN089** (17 mg, 0,020 mmoles) en piridina anhidra (0,3 mL) se añade pNP-carbonato **56** (16 mg, 0,025 mmoles), Et_3N (9 μL , 0,065 mmoles) y MeOH (0,1 mL), y se agita la mezcla a ta. Después de 22 h, se añade Et_3N adicional (5 μL , 0,036 mmoles) y la agitación continua durante 19 h adicionales. Se inactiva la reacción con Et_2NH (15 μL) y se concentra la mezcla a sequedad bajo alto vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10:90$ a 14:86), seguido por trituración del producto con agua, proporciona el compuesto del título **CN173** como un sólido blanco (14,8 mg, 55 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,95-0,97 (m, 6 H), 1,22-1,39 (m, 68 H), 1,52-1,76 (m, 9 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 2,03-2,12 (m, 3 H),

2,27-2,30 (m, 2 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 3,08-3,13 (m, 1 H), 3,21-3,26 (m, 1 H), 3,66-3,80 (m, 8 H), 3,85-3,87 (m, 2 H), 4,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 4,54 (dd, $J = 5,0, 8,7$ Hz, 1 H), 4,85 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,93-5,05 (m, 4 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 5,75-5,83 (m, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,2, 18,5, 19,4, 23,0, 25,2, 25,4, 25,7, 26,6, 29,2, 29,5, 29,66, 29,69, 29,8, 29,87, 29,89, 29,93, 29,96, 29,99, 30,04, 31,0, 32,3, 33,5, 34,9, 35,7, 39,3, 52,6, 53,7, 59,4, 62,3, 66,8, 68,4, 69,4, 70,2, 70,6, 70,9, 72,3, 75,0, 100,4, 115,5, 120,4, 129,1, 132,9, 138,1, 138,2, 157,0, 161,1, 171,0, 172,8, 174,9, 175,0; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{75}\text{H}_{134}\text{N}_6\text{NaO}_{15}$: 1381,9829; encontrado 1381,9825.

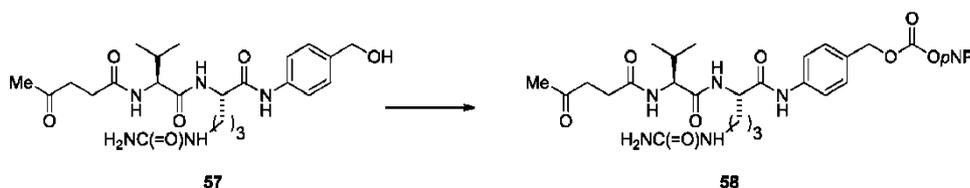
Ejemplo 9 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-levulinoil-Val-Cit-4-aminobenciloxycarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN171)

10 **Ejemplo 9.1 - Alcohol N-levulinoil-Val-Cit-4-aminobencílico (57)**



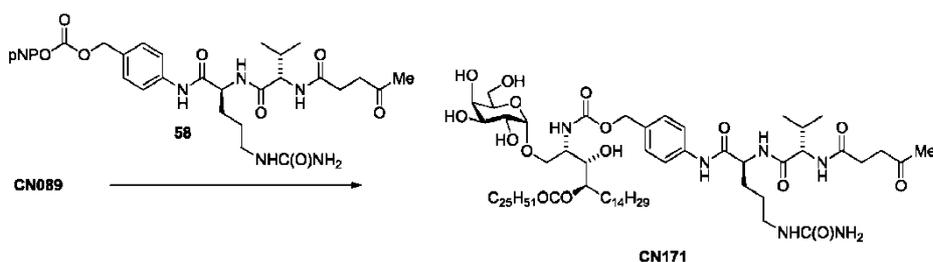
A una disolución con agitación de ácido levulínico (40 mg, 0,34 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (2,0 mL) a 0 °C se añade Et_3N (50 μL , 0,36 mmoles), seguido por cloroforniato de isobutilo (43 μL , 0,33 mmoles). Se calienta la disolución hasta ta y se agita durante 45 min, antes de transferir por cánula a un matraz separado que contiene amina **52** (Dubowchik, Firestone et al. 2002) (100 mg, 0,264 mmoles) en 5:1 de CH_2Cl_2 -MeOH (2,4 mL) a 0 °C. Se aclara el matraz original con CH_2Cl_2 (0,5 mL), que se transfiere al segundo matraz. Después de 5 min, se calienta la mezcla de reacción hasta ta y se añade MeOH (1 mL) para ayudar en la agitación de la mezcla heterogénea. Después de 85 min a ta, la reacción se inactiva con Et_2NH (25 μL) y se concentran los disolventes a presión reducida. El sólido resultante se tritura sucesivamente con dietil éter y CH_2Cl_2 , y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10:90$ a $18:82$) proporcionando el compuesto del título **57** como un sólido blanco (94 mg, 75 %). ^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,32-1,48 (m, 2 H), 1,56-1,63 (m, 1 H), 1,68-1,75 (m, 1 H), 1,94-2,03 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 2,35-2,46 (m, 2 H), 2,59-2,70 (m, 2 H), 2,91-2,98 (m, 1 H), 2,99-3,05 (m, 1 H), 4,16 (dd, $J = 6,6, 8,4$ Hz, 1 H), 4,35-4,39 (m, 1 H), 4,43 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 5,07 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 5,95 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 9,79 (s, 1 H); ^{13}C RMN (126 MHz, d_6 -DMSO) δ 18,1, 19,2, 26,8, 29,0, 29,3, 29,6, 30,3, 38,1, 38,6 53,1, 57,8, 62,6, 118,8, 126,9, 137,4, 137,5, 158,8, 170,3, 171,1, 171,7, 207,5; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{NaO}_6$: 500,2485; encontrado 500,2485.

Ejemplo 9.2 - 4-Nitrofenilcarbonato de N-levulinoil-Val-Cit-4-aminobencilo (58)

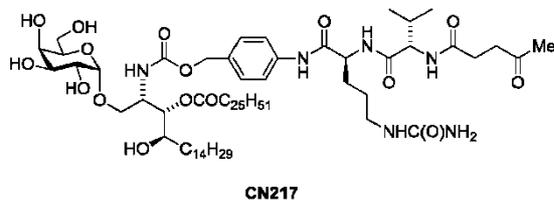


30 A una disolución de alcohol **57** (89 mg, 0,19 mmoles) en DMF anhidra (1,7 mL) se añade carbonato de bis(4-nitrofenilo) (67 mg, 0,22 mmoles) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (39 μL , 0,22 mmoles) y se agita la reacción bajo Ar a ta durante 7 h. Se precipita el producto mediante la adición de dietil éter y se filtra, lavando con dietil éter y CH_2Cl_2 . Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4:96$ a $8:92$) proporcionando el compuesto del título **58** como un sólido blanco (70 mg, 58 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:3 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,00-1,03 (m, 6 H), 1,53-1,69 (m, 2 H), 1,78-1,86 (m, 1 H), 1,98-2,05 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,15-2,23 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,61 (ddd, $J = 5,1, 8,7, 15,6$ Hz, 1 H), 2,76-2,82 (m, 1 H), 2,88 (ddd, $J = 5,4, 8,7, 18,6$ Hz, 1 H), 3,13-3,23 (m, 1 H), 4,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 4,52 (dd, $J = 4,7, 9,7$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 7,40-7,44 (m, 4 H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 8,21-8,31 (m, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:3 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 18,3, 19,5, 27,3, 29,6, 29,76, 29,83, 30,7, 39,0, 39,9, 54,4, 60,6, 71,3, 120,9, 122,7, 125,9, 130,1, 131,1, 139,6, 146,3, 153,4, 156,5, 161,5, 171,7, 173,3, 175,2, 210,3; HRMS-ESI $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{NaO}_{10}$: 665,2547; encontrado 665,2553.

Ejemplo 9.3 - (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-levulinoil-Val-Cit-4-aminobenciloxycarbonilamino) octadecano-1,3,4-triol (CN171)



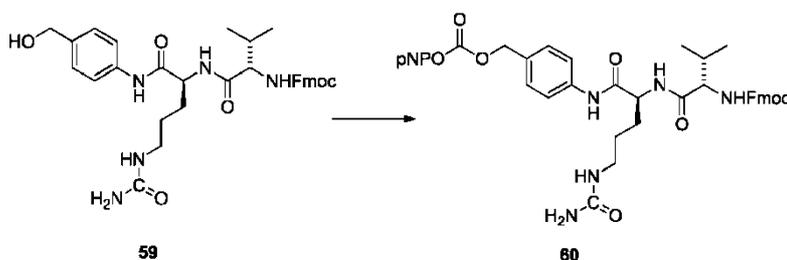
A una mezcla de **CN089** (16 mg, 0,019 mmoles) y pNP-carbonato **58** (14 mg, 0,022 mmoles) en 10:3,5:1 de piridina/MeOH/CHCl₃ (0,58 mL) se añade Et₃N (5 µL, 0,036 mmoles) y se agita la mezcla a ta. Después de 6 h, se añade Et₃N adicional (5 µL, 0,036 mmoles) y la agitación continúa durante 15 h adicional. Se inactiva la reacción con Et₂NH (5 µL) y se concentra la mezcla a sequedad bajo alto vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂= 10:90 a 20:80), seguido por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 µm, 30 x 250 mm, 40 °C, 50 mL/min; Fase móvil A = 80:20:0,05 de MeOH/agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-10 min: 0-100 % de B; 10-29 min: 100 % de B; 29-30 min: 100-0 % de B; 30-31 min: 100 % de A) proporciona el regioisómero de 3-O-acilo **CN217** (3,2 mg, 13 %) seguido por el compuesto del título **CN171**. Una trituración final con agua da el producto como un sólido blanco (6,4 mg, 25 %). ¹H RMN (500 MHz, 2:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,99-1,01 (m, 6 H), 1,22-1,40 (m, 68 H), 1,52-1,73 (m, 6 H), 1,76-1,84 (m, 1 H), 1,95-2,03 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,15-2,24 (m, 1 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 1 H), 2,57-2,62 (m, 1 H), 2,74-2,80 (m, 1 H), 2,89 (ddd, *J* = 5,3, 8,8, 18,7 Hz, 1 H), 3,12-3,24 (m, 2 H), 3,66-3,81 (m, 8 H), 3,85-3,88 (m, 2 H), 4,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 4,51 (dd, *J* = 4,6, 9,4 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 4,93-5,00 (m, 2 H), 5,09-5,16 (m, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H); ¹³C RMN (126 MHz, 2:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 14,2, 18,1, 19,4, 23,0, 25,4, 25,7, 26,8, 29,2, 29,56, 29,60, 29,69, 29,71, 29,74, 29,8, 29,90, 29,92, 29,95, 29,98, 30,01, 30,1, 30,4, 32,27, 32,29, 35,0, 38,8, 39,5, 52,6, 53,9, 60,1, 62,3, 66,8, 68,4, 69,4, 70,2, 70,7, 71,0, 72,3, 75,1, 100,4, 120,5, 129,0, 133,0, 138,3, 157,1, 161,0, 171,1, 172,9, 174,7, 175,0, 210,0; HRMS-ESI [M+Na]⁺ calculado para C₇₄H₁₃₂N₆NaO₁₆: 1383,9598; encontrado 1383,9594.



Datos para **CN217**: ¹H RMN (500 MHz, 2:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,99-1,01 (m, 6 H), 1,23-1,42 (m, 68 H), 1,48-1,71 (m, 6 H), 1,77-1,85 (m, 1 H), 1,96-2,03 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,30-2,38 (m, 2 H), 2,42-2,47 (m, 1 H), 2,57-2,63 (m, 1 H), 2,74-2,80 (m, 1 H), 2,87-2,93 (m, 1 H), 3,13-3,25 (m, 2 H), 3,53-3,57 (m, 1 H), 3,62-3,79 (m, 6 H), 3,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 3,88 (dd, *J* = 4,8, 10,8 Hz, 1 H), 4,14-4,17 (m, 1 H), 4,18-4,21 (m, 1 H), 4,49-4,53 (m, 1 H), 4,84-4,87 (m, 1 H), 4,91-4,97 (m, 2 H), 5,12-5,17 (m, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H); ¹³C RMN (126 MHz, 2:1 CDCl₃/CD₃OD) δ selected peaks: 14,2, 18,1, 19,4, 23,0, 25,3, 25,8, 26,8, 29,6, 29,7, 30,0, 30,3, 32,3, 33,5, 34,7, 38,8, 39,4, 52,1, 54,0, 60,2, 62,3, 66,8, 69,3, 70,3, 70,6, 71,1, 76,6, 100,2, 120,5, 129,0; HRMS-ESI [M+Na]⁺ calculado para C₇₄H₁₃₂N₆NaO₁₆: 1383,9598; encontrado 1383,9586.

Ejemplo 10 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O-α-D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-maleimidohexanoil-Val-Cit-4-aminobencilo)carbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN211)

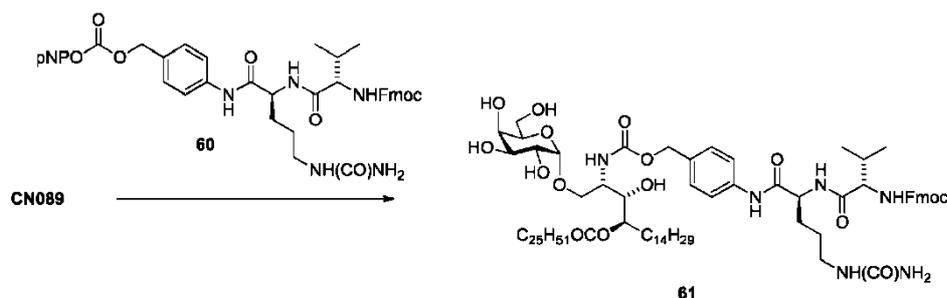
Ejemplo 10.1 - 4-Nitrofenilcarbonato de N-fluorenilmetoxicarbonil-Val-Cit-4-aminobencilo (BJC209)



A una disolución de alcohol **59** (Dubowchik, Firestone et al. 2002) (270 mg, 0,45 mmoles) en DMF (4 mL) bajo Ar se añade carbonato de bis(4-nitrofenilo) (220 mg, 0,72 mmoles), seguido por *i*-Pr₂NEt (90 µL, 0,51 mmoles) y se agita la reacción a ta. Después de 18 h, se diluye la mezcla con MeOH (10 mL), luego se concentra a presión reducida y el residuo se destila azeotrópicamente con tolueno (4 x 10 mL). Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃= 0:1 a 1:4), proporcionando el compuesto del título **60** como un sólido amarillo (219 mg, 64 %). ¹H RMN (500 MHz, 3:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),

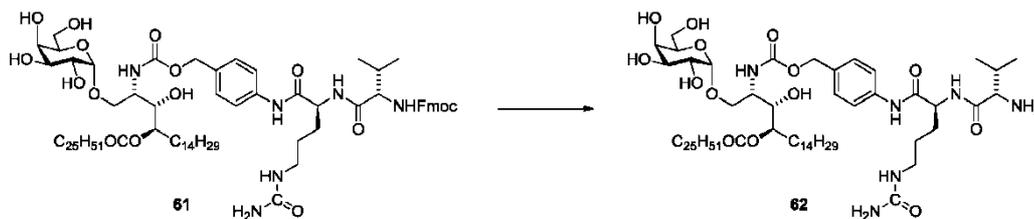
1,50-1,60 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 3,08-3,13, (m, 1 H), 3,21-3,26, (m, 1H), 4,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,22 (dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 4,45-4,49 (m, 1H), 4,56-4,58 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,31 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 6H), 7,61-7,64 (m, 4H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (126 MHz, 3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 18,1, 19,3, 26,6, 29,5, 31,2, 39,2, 53,5, 61,0, 67,3, 70,9, 120,2, 120,4, 122,1, 125,2, 125,3, 125,5, 127,3, 128,0, 129,8, 139,0, 141,6, 144,0, 144,1, 145,7, 152,8, 155,9, 157,4, 160,8, 170,9, 172,9; HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 789,2860, encontrado 789,2853.

Ejemplo 10.2 - (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-fluorenilmetoxicarbonil-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (61)



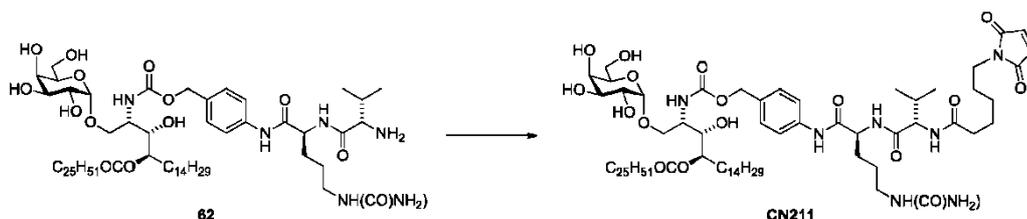
10 A una mezcla de **CN089** (112 mg, 0,131 mmoles) y pNP-carbonato **60** (138 mg, 0,180 mmoles) en piridina anhidra (1,8 mL) bajo Ar se añade Et_3N (24 μL , 0,17 mmoles) y se agita la mezcla a ta. Después de 23 h, se concentra la mezcla a sequedad bajo alto vacío, y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95$ a 13:87) proporcionando el compuesto del título **61** como un sólido blanco (122 mg, 63 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:3 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,95-0,98 (m, 6 H), 1,24-1,37 (m, 68 H), 1,51-1,78 (m, 7 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 2,07-2,13 (m, 1 H), 2,32-2,42 (m, 2 H), 3,07-3,13 (m, 1 H), 3,20-3,25 (m, 1 H), 3,66-3,81 (m, 8 H), 3,84-3,87 (m, 2 H), 3,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 4,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 4,37 (dd, $J = 6,9, 10,5$ Hz, 1 H), 4,45 (dd, $J = 6,9, 10,5$ Hz, 1 H), 4,54 (dd, $J = 5,2, 8,6$ Hz, 1 H), 4,84 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,97-5,03 (m, 2 H), 5,06-5,10 (m, 1 H), 7,30-7,33 (m, 4 H), 7,38-7,41 (m, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,63-7,65 (m, 2 H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,3, 18,2, 19,4, 23,0,25,5, 25,7,26,7,29,2, 29,6, 29,27, 29,74, 29,8, 29,93, 29,95, 29,98, 30,02, 30,05, 30,08, 30,10, 31,4, 32,3, 35,0, 39,4, 47,6, 52,7, 53,8, 61,2, 62,3, 66,8, 67,4, 68,4, 69,4, 70,2, 70,7, 71,0, 72,3, 75,1, 100,4, 120,3, 120,5, 125,40, 125,44, 127,5, 128,2, 129,1, 133,0, 138,2, 141,7, 144,2, 144,3, 157,1, 157,6, 161,1, 171,1, 173,2, 175,0; HRMS-ESI m/z calculado para $\text{C}_{84}\text{H}_{137}\text{N}_6\text{O}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1486,0091; encontrado 1486,0099.

Ejemplo 10.3 - (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (62)



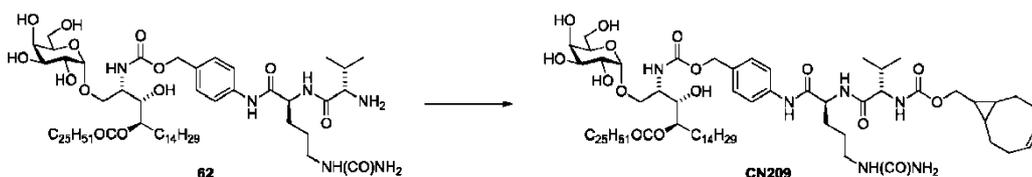
30 A una mezcla del compuesto **61** (125 mg, 0,0841 mmoles) en DMF (2 mL) se añade piperidina (0,2 mL) a 0 $^\circ\text{C}$. Se agita la mezcla a 0 $^\circ\text{C}$ durante 5 min, luego a ta durante 40 min. Se concentran los disolventes a sequedad bajo alto vacío, y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 15:85$ a 35:65) proporcionando el compuesto del título **62** como un sólido blanco (95 mg, 89 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,91 (m, 9 H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 1,23-1,35 (m, 68 H), 1,49-1,77 (m, 7 H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 2,07-2,13 (m, 1 H), 2,32-2,39 (m, 2 H), 3,10-3,16 (m, 1 H), 3,21 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 3,24-3,29 (m, 1 H), 3,65-3,80 (m, 8 H), 3,85-3,87 (m, 2 H), 4,57 (dd, $J = 5,3, 8,5$ Hz, 1 H), 4,85 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,92-4,99 (m, 2 H), 5,10-5,15 (m, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (75 MHz, 3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,1, 16,8, 19,5, 22,8, 25,2, 25,5, 26,4, 29,0, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 31,9, 32,1, 34,8, 39,2, 52,3, 53,1, 60,4, 62,1, 66,6, 68,2, 69,2, 70,0, 70,5, 70,6, 72,2, 74,9, 100,1, 120,3, 128,9, 132,9, 138,0, 156,8, 160,8, 171,1, 174,8, 175,7; HRMS-ESI m/z calculado para $\text{C}_{69}\text{H}_{127}\text{N}_6\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1263,9410, encontrado 1263,9419.

Ejemplo 10.4 - (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-maleimidohexanoil-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN211)



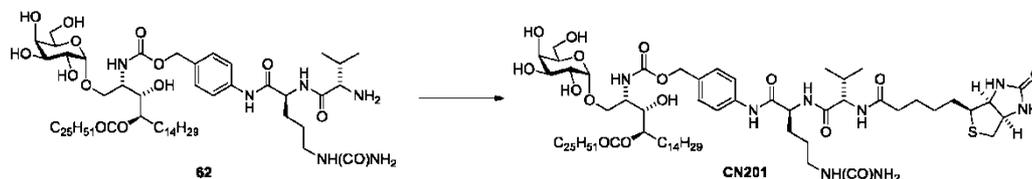
A una disolución de amina **62** (10,4 mg, 0,00823 mmoles) y éster de NHS de ácido 6-maleimidohexanoico (Leonard y Brunckova 2010) (3,3 mg, 0,011 mmoles) en DMF (80 μ L) se añade Et_3N (0,9 mg, 0,009 mmoles) y se agita la mezcla a ta. Después de 4 h, se concentra la mezcla bajo alto vacío, y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 8:92$ a $14:86$) proporcionando el compuesto del título **CN211** como un sólido blanco (11,2 mg, 93 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,94-0,97 (m, 6 H), 1,23-1,36 (m, 70 H), 1,49-1,77 (m, 11 H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 2,03-2,10 (m, 1 H), 2,24-2,30 (m, 2 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 3,09-3,14 (m, 1 H), 3,20-3,26 (m, 1 H), 3,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,66-3,81 (m, 8 H), 3,85-3,87 (m, 2 H), 4,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,53 (dd, $J = 5,1, 8,6$ Hz, 1 H), 4,85 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 4,92-4,98 (m, 2 H), 5,10-5,15 (m, 1 H), 6,74 (s, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,2, 18,5, 19,4, 23,0, 25,4, 25,5, 25,6, 26,6, 28,5, 29,2, 29,5, 29,58, 29,63, 29,65, 29,73, 29,84, 29,86, 29,90, 29,93, 29,97, 30,01, 31,0, 32,2, 34,9, 36,2, 37,9, 39,3, 52,5, 53,7, 59,4, 62,3, 66,7, 68,4, 69,4, 70,2, 70,6, 70,8, 72,3, 75,0, 100,3, 120,4, 129,0, 132,9, 134,5, 138,2, 157,0, 161,0, 171,0, 171,5, 172,8, 174,9; HRMS-ESI m/z calculado para $\text{C}_{79}\text{H}_{137}\text{N}_7\text{NaO}_{17}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1478,9969, encontrado 1478,9971.

Ejemplo 11 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N(biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxicarbonil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN209)



A una disolución de amina **62** (6,5 mg, 0,0051 mmoles) en DMF (50 μ L) se añade 4-nitrofenilcarbonato de biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmeto (Dommerholt, Schmidt et al. 2010) (2,0 mg, 0,0063 mmoles) seguido por Et_3N (1,5 μ L, 0,011 mmoles) y se agita la mezcla a ta. Después de 20 h, se concentra la mezcla bajo alto vacío, y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95$ a $15:85$) proporcionando el compuesto del título **CN209** como un sólido blanco (6,4 mg, 86 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:3 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,68-0,78 (m, 3 H), 0,88-0,90 (m, 6 H), 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,23-1,41 (m, 70 H), 1,50-1,78 (m, 7 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 2,08-2,14 (m, 3 H), 2,22-2,30 (m, 2 H), 2,32-2,42 (m, 4 H), 3,09-3,14 (m, 1 H), 3,20-3,26 (m, 1 H), 3,66-3,81 (m, 8 H), 3,84-3,87 (m, 2 H), 3,95-4,03 (m, 3 H), 4,55 (dd, $J = 5,3, 8,3$ Hz, 1 H), 4,84 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,97-5,03 (m, 2 H), 5,06-5,11 (m, 1 H), 7,30-7,33 (m, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:3 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,34, 14,36, 18,3, 19,6, 21,7, 23,29, 23,31, 23,7, 23,8, 24,4, 25,8, 26,0, 27,2, 29,3, 29,9, 30,00, 30,03, 30,2, 30,25, 30,31, 30,34, 30,4, 31,6, 32,59, 32,62, 33,9, 35,2, 39,8, 53,2, 54,2, 61,5, 62,5, 67,0, 68,6, 69,8, 70,2, 70,6, 71,0, 71,6, 72,4, 75,4, 99,3, 100,8, 120,8, 129,3, 133,4, 138,7, 157,6, 158,5, 161,6, 171,5, 173,7, 175,2; HRMS-ESI m/z calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_{138}\text{N}_6\text{NaO}_{16}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1462,0067, encontrado 1462,0061.

Ejemplo 12 - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N(biotinil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN201)

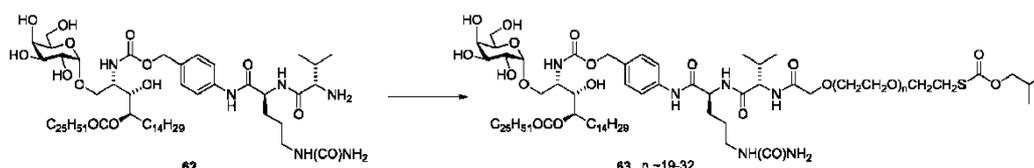


A una disolución de amina **62** (10,9 mg, 0,00862 mmoles) en DMF (0,10 mL) se añade éster de NHS de D-(+)-biotina (5,4 mg, 0,016 mmoles) seguido por Et_3N (3,2 mg, 0,032 mmoles) y se agita la mezcla a ta durante 2 días. Se diluye la mezcla heterogénea con MeOH (1 mL) y agua (0,2 mL), y se filtra, lavando con MeOH. Se purifica el precipitado recogido por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 10:90$ a $30:70$) proporcionando el compuesto del título **CN201** como un sólido blanco (8,3 mg, 64 %). ^1H RMN (500 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,95-0,98 (m, 6 H), 1,23-1,35 (m, 68 H), 1,41-1,47 (m, 2 H), 1,50-1,79 (m, 11 H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 2,06-2,13 (m, 1 H), 2,24-2,41 (m, 4 H), 2,74 (d, $J = 12,8$ Hz, 1 H), 2,93 (dd, $J = 5,0, 12,8$ Hz, 1 H), 3,10-3,22 (m, 3 H), 3,66-3,80 (m, 8 H), 3,84-3,87 (m, 2 H), 4,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), -4,30 (m, 1 H), 4,48-4,53 (m, 2 H), 4,85 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,93-4,98 (m, 2 H), 5,12-5,16 (m, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 14,2, 18,4, 19,5, 23,0, 25,4, 25,7, 26,0, 26,7, 28,34, 28,37, 29,2, 29,5, 29,6, 29,70, 29,72,

29,79, 29,91, 29,93, 29,96, 30,02, 30,8, 32,3, 35,0, 35,8, 39,5, 40,6, 52,6, 54,0, 55,8, 59,5, 60,6, 62,2, 62,3, 66,8, 68,4, 69,4, 70,3, 70,7, 70,9, 72,3, 75,1, 100,4, 120,5, 129,1, 133,0, 138,3, 157,1, 161,1, 164,9, 171,1, 173,0, 175,0, 175,3; HRMS-ESI m/z calculado para $C_{79}H_{140}N_8NaO_{16}S$ $[M+Na]^+$: 1512,0006, encontrado 1512,0006.

5 **Ejemplo 13** - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-(ω -mercapto(poli(etilenooxi))acetil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN200)

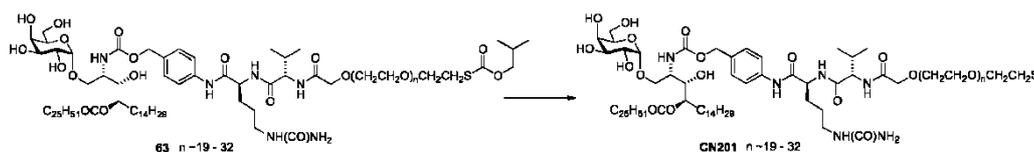
Ejemplo 13.1 - (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-(ω -(isobutoxicarbonil)tiol)(poli(etilenooxi))acetil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (63)



10 A una disolución de ácido ω -mercaptopolietilenoacético (Mw promedio 1.000) (5,9 mg, 0,0053 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (0,2 mL) a 0 °C se añade $i-Pr_2NEt$ (7,4 mg, 0,057 mmoles), seguido por cloroformiato de isobutilo (6,2 μ L, 0,048 mmoles). Se agita la disolución a 0 °C durante 45 min, luego a ta durante 15 min, antes de concentrar a sequedad. Se co-evapora dos veces el residuo con tolueno para expulsar el exceso de reactivo de cloroformiato de isobutilo. Se disuelve el producto intermedio de anhídrido mixto en 18:1 de cloroformo/MeOH (0,95 mL), y se agita con $i-Pr_2NEt$ (2,0 μ L, 0,012 mmoles) y amina **62** (3,1 mg, 0,0025 mmoles) a ta durante 2 días. Después de la

15 concentración de los disolventes a presión reducida, se carga el residuo (como 1:1 de MeOH/disolución acuosa) sobre un cartucho que contiene 200 mg de gel de sílice unido a ciclohexilo terminado en los extremos (Isolute CH(EC)). Después de retirar componentes más polares, se eluye el producto con MeOH/agua (9:1 a 1:0). Más purificación por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 μ m, 250 x 10 mm; 40 °C; 2,8 mL/min; fase móvil = 80:20 de IPA/MeOH) da el compuesto del título **63** como un vidrio incoloro (3,2 mg, 53 %). 1H RMN (500 MHz, 2:1 $CDCl_3/CD_3OD$) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,23-1,35 (m, 68 H), 1,49-1,77 (m, 7 H), 1,88-2,02 (m, 2 H), 2,11-2,18 (m, 1 H), 2,31-2,40 (m, 2 H), 3,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 3,10-3,15 (m, 1 H), 3,21-3,26 (m, 1 H), 3,61-3,81 (m, -110 H), 3,85-3,88 (m, 2 H), 4,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 4,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,55 (dd, $J = 5,1, 8,8$ Hz, 1 H), 4,85 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 4,93-4,99 (m, 2 H), 5,10-5,15 (m, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, 2:1 $CDCl_3/CD_3OD$) δ 14,2, 18,4, 19,1, 19,5, 23,0, 25,4, 25,7, 26,7, 28,3, 29,2, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,8, 31,3, 32,3, 35,0, 39,3, 52,6, 53,7, 58,9, 62,3, 66,8, 68,4, 69,4, 70,2, 70,3, 70,5, 70,6, 70,7, 70,8, 70,9, 71,3, 72,3, 74,0, 75,0, 100,4, 120,5, 129,1, 133,0, 138,3, 157,1, 161,1, 171,1, 171,4, 171,6, 172,1, 174,9; HRMS-ESI m/z calculado para $C_{126}H_{236}N_6Na_2O_{42}S$ $[M(n=24)+2Na]^{2+}$: 1291,8016, encontrado 1291,7981.

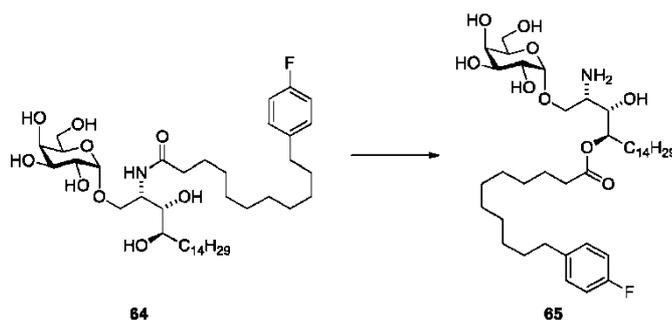
30 **Ejemplo 13.2** - (2S,3S,4R)-1-O- α -D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-(ω -mercapto(poli(etilenooxi))acetil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN200)



35 A una disolución de tiocarbonato **63** (3 mg, 1,2 umoles) en MeOH (0,5 mL) se añade hidroxilamina tamponada (0,5 mL, $NH_2OH.HCl$ 0,5 M, EDTA 25 mM disuelto en PBS y ajustada hasta pH 7,4 con NaOH 3,0 M). Se incuba el vial de reacción bajo Ar a 40 °C durante 42 h. La mezcla se purifica por paso a través de un cartucho que contiene 1 g de sílice C18 terminada en los extremos, (MeOH/IPA = 1:0 a 1:1) dando la mezcla del compuesto del título **CN200** y material de partida sin reaccionar. EM-AR-ESI m/z calcd para $C_{121}H_{228}N_6Na_2O_{40}S$ $[M(n=24)+2Na]^{2+}$: 1241,7754, hallado 1241,7739.

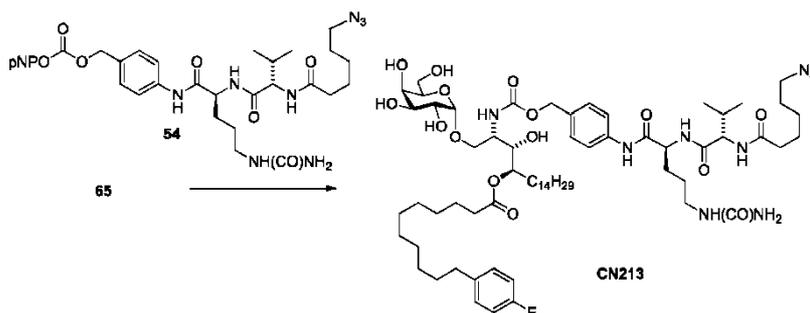
40 **Ejemplo 14** - Síntesis de (2S,3S,4R)-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-(4-fluorofenilundecanoil)-2-(N-(6-azidohexanoil)-Val-Cit-4-aminobenciloxicarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN213)

Ejemplo 14.1 - (2S,3S,4R)-2-Amino-1-O- α -D-galactopiranosil-4-O-(4-fluorofenilundecanoil)octadecano-1,3,4-triol (65)



Se calienta una disolución del compuesto **64** (20 mg, 0,027 mmoles) (Li, X., Fujio, M. et al. 2010) en 1,4-dioxano (3 mL) y HCl 1 M (0,6 mL) a 80 °C durante 1 h. Se diluye la mezcla con CHCl₃/MeOH (1:1, 30 mL) y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃ = 0:10 a 3:7) proporcionando el compuesto del título **65** como un sólido blanco (14 mg, 70 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD 5:1) δ 0,88 (t, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 3H), 1,24-1,32 (m, 38H), 1,54-1,64 (m, 5H), 1,76-1,83 (m, 1H), 2,34 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 2,57 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 2H), 3,24-3,27 (m, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,7, 9,7 Hz, 2H), 3,76-3,87 (m, 6H), 3,97 (a d, *J* = 2,8 Hz), 4,09 (dd, *J* = 2,8, 10,6 Hz), 4,88 (d, *J* = 3,7 Hz), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃/CD₃OD 5:1) δ 13,0, 21,9, 24,2, 24,4, 28,4, 28,58, 28,63, 28,67, 28,73, 28,77, 28,82, 29,0, 30,4, 30,9, 31,2, 33,7, 34,3, 52,2, 61,0, 64,1, 68,3, 68,6, 69,1, 69,3, 70,2, 70,4, 72,5, 99,0, 113,9, 114,1, 128,9, 129,0, 137,8, 159,6, 161,5, 173,4; ¹⁹F RMN (470 MHz CDCl₃/CD₃OD 5:1) δ -118,68; HRMS-ESI *m/z* calculado para C₄₁H₇₃NO₉F [M+H]⁺ 742,5266, encontrado 742,5269.

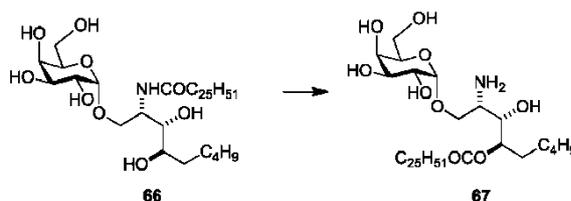
Ejemplo 14.2 - (2S,3S,4R)-1-O-α-D-Galactopiranosil-4-O-(4-fluorofenilundecanoil)-2-(N-(6-azidohexanoil)-Val-Cit-4-aminobenciloxycarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN213)



A una mezcla de amina **65** (14 mg, 0,018 mmoles) y *p*NP-carbonato **54** (20 mg, 0,029 mmoles) en piridina anhidra (0,26 mL) bajo Ar se añade Et₃N (3,6 μL, 0,026 mmoles) y se agita la mezcla a ta. Después de 24 h, se añade una porción adicional de Et₃N (1,6 μL, 0,012 mmoles). Después de 8 h adicionales, se retiran los volátiles a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃ = 0:1 a 3:7) proporcionando el compuesto del título **CN213** como un sólido blanco (17 mg, 71 %). ¹H RMN (500 MHz, 5:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 0,88 (t, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 3H), 0,94-0,97 (m, 6H), 1,25-1,35 (m, 38 H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,52-1,76 (m, 12H), 1,86-1,93 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,29 (ddd, *J* = 1,3, 7,5, 7,5 Hz, 2H), 2,33-2,37 (m, 2H), 2,57 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 3,08-3,13 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 1H), 3,28 (dd, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 3,65-3,77 (m, 8H), 3,84-3,87 (m, 2H), 4,52-4,55 (m, 1H), 4,84 (d, 3,8 Hz, 1H), 4,94-4,97 (m, 2H), 5,13-5,15 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃/CD₃OD 5:1) δ 13,6, 17,8, 18,8, 22,3, 24,7, 24,9, 25,0, 26,0, 28,2, 28,6, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,17, 29,23, 29,3, 30,4, 31,3, 31,6, 34,2, 34,7, 35,5, 38,6, 50,9, 51,8, 53,0, 58,7, 61,6, 66,1, 67,7, 68,7, 69,5, 69,9, 70,2, 71,7, 74,3, 99,7, 114,4, 114,5, 119,8, 128,4, 129,27, 129,33, 132,3, 137,5, 138,2, 156,3, 159,9, 160,3, 161,8, 170,3, 172,1, 174,1, 174,2; ¹⁹F RMN (470 MHz CDCl₃/CD₃OD 5:1) δ -118,86; HRMS-ESI *m/z* calculado para C₆₆H₁₀₉N₉O₁₅F [M+H]⁺ 1286,8022, encontrado 1286,8027.

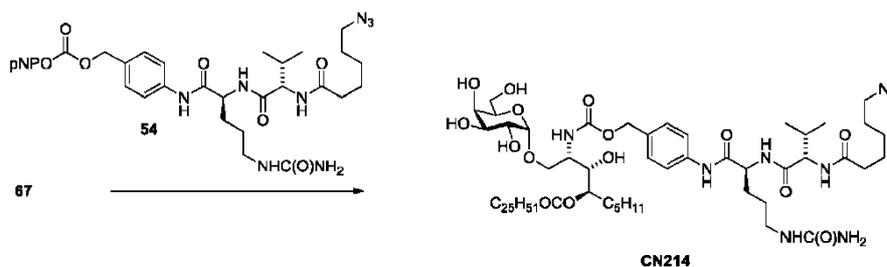
Ejemplo 15 - Síntesis de (2S,3S,4R)-2-amino-1-O-α-D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoilnonano-1,3,4-triol (CN214)

Ejemplo 15.1 - (2S,3S,4R)-2-Amino-1-O-α-D-galactopiranosil-4-O-hexacosanoilnonano-1,3,4-triol (67)



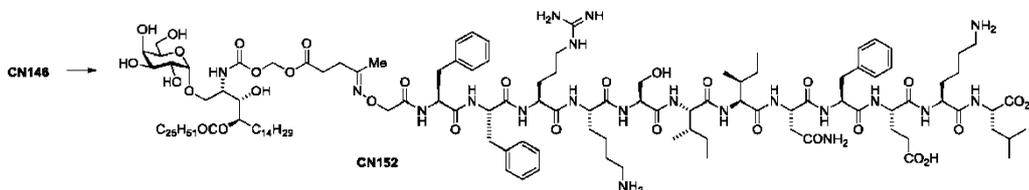
Se calienta el compuesto **66** (Enzo Life Sciences, 10,2 mg, 0,014 mmoles) bajo Ar en 10:1:1,3 de 1,4-dioxano/agua/HCl 1 M (3,57 mL) a 83 °C durante 30 min, luego se enfría hasta ta. Después de la liofilización, se purifica el sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃ = 15:85 a 25:75) proporcionando el compuesto del título **67** como un sólido blanco (6,1 mg, 60 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2:1) δ 0,87-0,91 (m, 6 H), 1,22-1,40 (m, 50 H), 1,54-1,67 (m, 3 H), 1,78-1,84 (m, 1 H), 2,35-2,38 (m, 2 H), 3,26-3,29 (m, 1 H), 3,51-3,55 (m, 1 H), 3,71-3,73 (m, 1 H), 3,76 (dd, *J* = 3,3, 10,0 Hz, 1 H), 3,79-3,81 (m, 2 H), 3,83-3,86 (m, 2 H), 3,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 4,11 (dd, *J* = 3,0, 10,7 Hz, 1 H), 4,88 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 4,93 (dt, *J* = 3,0, 8,7 Hz, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2:1) δ 14,1, 14,2, 22,8, 23,0, 25,0, 25,4, 29,5, 29,68, 29,71, 29,9, 30,00, 30,03, 30,05, 31,4, 31,9, 32,3, 34,8, 53,1, 62,2, 65,4, 69,4, 70,2, 70,4, 71,2, 71,6, 73,7, 100,0, 174,6; HRMS-ESI [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₈₂NO₉: 732,5990; encontrado 732,5984.

Ejemplo 15.2 - (2S,3S,4R)-1-O-α-D-Galactopiranosil-4-O-hexacosanoil-2-(N-(6-azidohexanoil)-Val-Cit-4-aminobenciloxycarbonilamino)nonano-1,3,4-triol (CN214)



A una mezcla de amina **67** (6,1 mg, 0,0083 mmoles) y pNP-carbonato **54** (10 mg, 0,015 mmoles) en piridina anhidra (0,12 mL) bajo Ar se añade Et₃N (0,7 μL, 0,012 mmoles) y se agita la mezcla a ta. Después de 24 h, se añade Et₃N adicional (0,7 μL, 0,005 mmoles) y la agitación continúa durante 8 h adicionales. Se concentra la mezcla a sequedad bajo alto vacío, y se purifica el residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃ = 2:98 a 20:80) proporcionando el compuesto del título **CN214** como un sólido blanco (7,0 mg, 66 %). ¹H RMN (500 MHz, 2:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 0,87-0,90 (m, 6 H), 0,95-0,97 (m, 6 H), 1,23-1,35 (m, 50 H), 1,39-1,46 (m, 2 H), 1,52-1,77 (m, 11 H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 2,04-2,11 (m, 1 H), 2,27-2,32 (m, 2 H), 2,33-2,40 (m, 2 H), 3,09-3,14 (m, 1 H), 3,21-3,26 (m, 1 H), 3,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,66-3,80 (m, 8 H), 3,84-3,87 (m, 2 H), 4,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 4,54 (dd, *J* = 5,1, 8,7 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 4,94-5,01 (m, 2 H), 5,10-5,18 (m, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H); ¹³C RMN (126 MHz, 2:1 CDCl₃/CD₃OD) δ 14,1, 14,2, 18,5, 19,4, 22,8, 23,0, 25,3, 25,4, 25,6, 26,6, 28,9, 29,0, 29,5, 29,59, 29,63, 29,65, 29,8, 29,95, 29,98, 31,00, 31,9, 32,2, 34,9, 36,2, 39,3, 51,5, 52,5, 53,7, 59,4, 62,3, 66,7, 68,4, 69,4, 70,2, 70,6, 70,9, 72,2, 75,0, 100,3, 120,4, 129,0, 132,9, 138,2, 157,0, 161,0, 171,0, 172,8, 174,91, 174,95; HRMS-ESI [M+Na]⁺ calculado para C₆₆H₁₁₇N₉NaO₁₅: 1298,8567 encontrado 1298,8553.

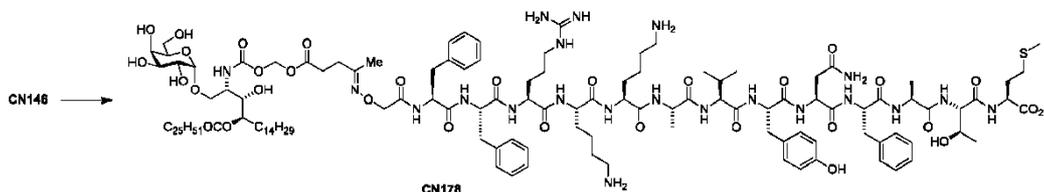
Ejemplo 16 - (2S,3S,4R)-1-O-α-D-Galactopiranosil-4-hexacosanoil-2-((4-(2-(FFRKSIIIFEKL)-2-oxoetoxi)imino)pentanoiloxi)metoxycarbonilamino)octadecano-1,3,4-triol (CN152)



A una suspensión con agitación del péptido 2-(aminooxi)acetil-FFRKSIIIFEKL (5,1 mg, 3,16 mmoles) en THF/MeOH (2:1, 600 μL) se añade una mezcla acuosa de agua/anilina/TFA (200:6:4, 300 μL). Una vez disuelto, se añade una disolución de cetona **CN146** (2,5 mg, 2,4 mmoles), disuelta en THF/MeOH (1:1, 600 μL), y se agita la mezcla de reacción a 25 °C durante 48 h. Se retira el disolvente y se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 μm, 250 x 30 mm, 30 °C, 40 mL/min; Fase móvil A = 100:0,1 de agua/ TFA; Fase móvil B = 100:0,1 de MeOH/TFA; 0-15 min: 50-100 % de B; 15-23 min: 100 % de B; 23-25 min: 100-50 % de B; 25-26 min: 50 % de B) dando el compuesto del título **CN152** (2,1 mg, 33 %). ¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ 0,68-0,95 (m, 24H), 1,02-1,45 (m, 74H), 1,70-1,50 (m, 27H), 1,80 (s, 3H), 2,5-2,3 (m, 6H), 2,90-2,71 (m, 8H), 3,21-2,92 (m, 6H), 3,69-3,42 (m, 12H), 4,60-4,08 (m, 18H), 4,63 (s, 1H), 4,76 (s a, 1H), 5,02 (s a, 1H), 5,06 (s a, 1H), 5,68-5,61 (m, 2H),

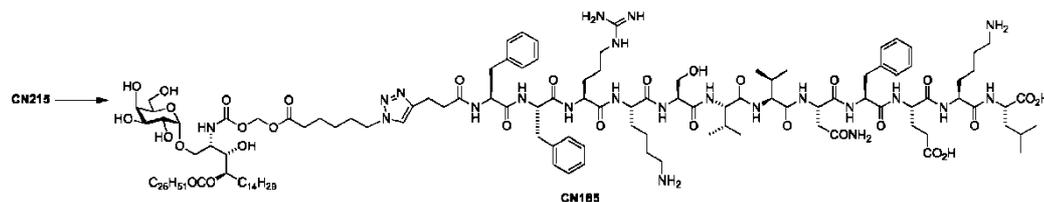
8,39-7,32 (m, 22H), 7,42 (m, 15H), 6,92 (s, 1H); ^{13}C RMN (126 MHz, d_6 -DMSO) δ 73,1 (C-5'), 79,8 (C-2''), 99,5 (H-1); HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{134}\text{H}_{226}\text{N}_{20}\text{O}_{32}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 1313,8336, encontrado 1313,8358.

Ejemplo 17 - CN178



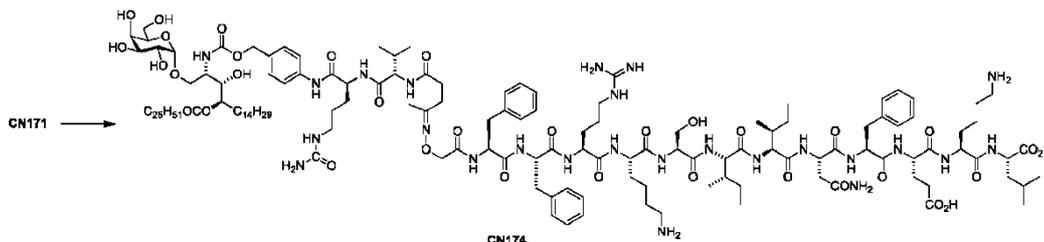
5 A una suspensión con agitación del péptido 2-(aminoxil)acetil-FFRKKAVYNFATM (2 mg, 1,17 μmoles) en THF/MeOH (2:1, 600 μL) se añade una mezcla acuosa de agua/anilina/TFA (200:6:4, 300 μL). Una vez disuelto, se añade una disolución de cetona **CN146** (1 mg, 0,97 μmoles) en THF/MeOH (1:1, 600 μL) y se agita la mezcla de reacción a 25 $^\circ\text{C}$ durante 48 h. Se retira el disolvente y se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 μm , 250 x 30 mm, 30 $^\circ\text{C}$, 40 mL/min; Fase móvil A = 100:0,1 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,1 de MeOH/TFA; 0-15 min: 50-100 % de B; 15-23 min: 100 % de B; 23-25 min: 100-50 % de B; 25-26 min: 50 % de B) dando el compuesto del título **CN178** (2,0 mg, 0,74 μmoles , 76 %, 94,0 % puro por HPLC). ^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 0,66-0,78 (m, 6H), 0,78-0,95 (m, 9H), 0,95-1,42 (m, 79H), 1,42-1,73 (m, 17H), 1,73-1,82 (m, 3H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 5H), 2,23-2,33 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 6H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,40-3,73 (m, 14H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,88 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,97-4,16 (m, 3H), 4,17-4,40 (m, 9H), 4,40-4,55 (m, 5H), 4,55-4,63 (m, 1H), 4,65 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,70-4,74 (m, 2H), 4,77 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,83-4,89 (m, 1H), 5,01 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,04-5,09 (m, 1H), 5,15 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,60-5,69 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,05-7,32 (m, 15H), 7,31-8,27 (m, 23H), 9,12 (a, s, 1H); HRMS-ESI m/z calculado para $\text{C}_{137}\text{H}_{225}\text{N}_{21}\text{O}_{32}\text{S}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 1354,3173, encontrado 1354,3180.

Ejemplo 18 - CN185



20 A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKSIIINFEKL (4,5 mg, 2,80 μmoles) y **CN215** (3,03 mg, 2,16 μmoles) en DMSO (600 μL) y MeOH (280 μL) se añade TBTA (0,33 mg, 0,6 μmoles) en CHCl_3 (280 μL), seguido por una disolución acuosa de CuSO_4 0,25 mM (100 μL). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se concentra la mezcla de reacción pasando una corriente de Ar sobre la mezcla de reacción y se centrifuga el residuo con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y se liofiliza el residuo restante del agua (3 mL). Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 μm , 250 x 10 mm, 40 $^\circ\text{C}$, 2,1 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-7 min: 80-100 % de B; 7-14 min: 100 % de B; 14-15 min: 100-80 % de B; 15-20 min: 80 % de B) dando el compuesto del título **CN185** (2,55 mg, 44 %, 97,8 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $\text{C}_{138}\text{H}_{232}\text{N}_{22}\text{O}_{31}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 1347,3548, encontrado 1347,3610.

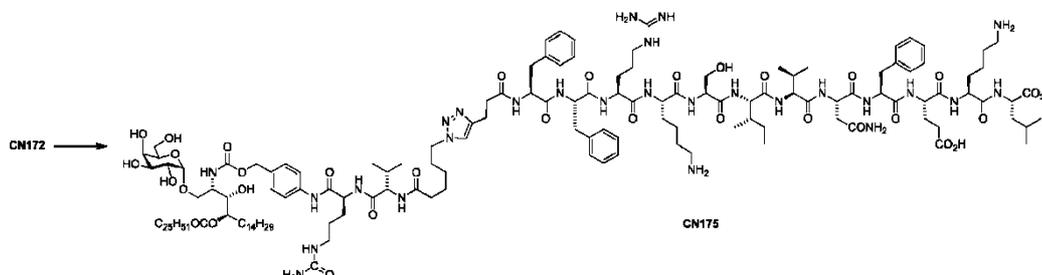
Ejemplo 19 - CN174



35 A una suspensión con agitación del péptido 2-(aminoxil)acetil-FFRKSIIINFEKL (9 mg, 5,57 μmoles) en THF/MeOH (2:1, 600 μL) se añade una mezcla acuosa de agua/anilina/TFA (200:6:4, 300 μL). Una vez disuelto, se añade una disolución de cetona **CN171** (5,7 mg, 4,2 μmoles) en THF/MeOH (1:1, 600 μL) a la mezcla de reacción, seguido por una porción adicional de agua/anilina/TFA (200:6:4, 100 μL), y se agita la mezcla a 25 $^\circ\text{C}$ durante 48 h. Se retira el disolvente y se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 μm , 250 x 10 mm, 40 $^\circ\text{C}$, 1,8 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-5 min: 80-100 % de B; 5-15 min: 100 % de B; 15-16 min: 100-80 % de B; 16-20 min: 80 % de B) dando el compuesto del título

CN174 (0,3 mg, 2,5 %, 95,1 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $C_{151}H_{251}N_{25}O_{34}$ $[M+2H]^{2+}$ 1479,9262, encontrado 1479,9421.

Ejemplo 20 - CN175

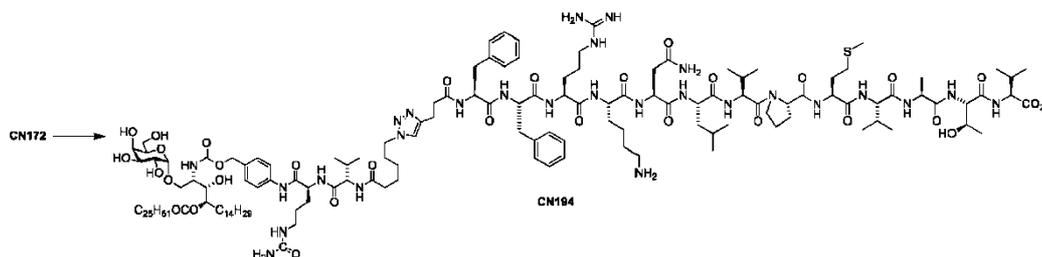


5

A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKSIIIFEKL (5,03 mg, 3,10 μ moles), **CN172** (3,03 mg, 2,16 μ moles) y TBTA (0,80 mg, 1,5 μ moles) en DMSO (280 μ L) se añade $CHCl_3$ (280 μ L) y MeOH (280 μ L), seguido por una disolución acuosa de $CuSO_4$ 0,25 mM (107 μ L). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a 20 $^{\circ}C$ durante 48 h. Se retiran los volátiles a presión reducida dando un residuo que se centrifuga con una disolución acuosa de EDTA 0,1 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y se seca el sedimento restante bajo alto vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 μ m, 250 x 10 mm, 40 $^{\circ}C$, 1,8 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-5 min: 80-100 % de B; 5-15 min: 100 % de B; 15-16 min: 100-80 % de B; 16-20 min: 80 % de B) dando el compuesto del título **CN175** (1,6 mg, 25 %, 97,9 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $C_{155}H_{257}N_{27}O_{33}$ $[M+2H]^{2+}$ 1512,9553, encontrado 1512,9609

15

Ejemplo 21 - CN194

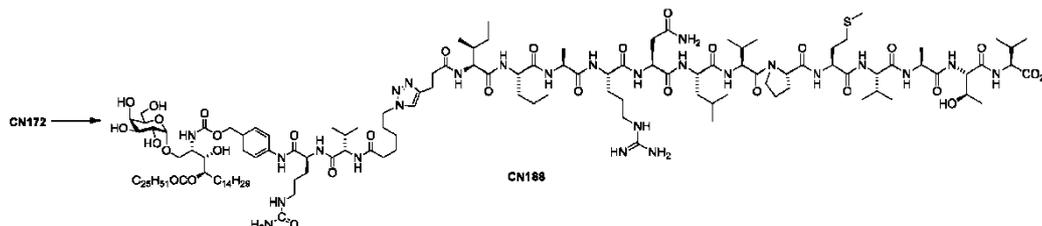


A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKNLVPMTATV (2,0 mg, 1,25 μ moles), **CN172** (1,0 mg, 0,71 μ moles) y TBTA (0,29 mg, 0,55 μ moles) en DMSO (93 μ L) se añade $CHCl_3$ (93 μ L) y MeOH (93 μ L), seguido por una disolución acuosa de $CuSO_4$ 0,25 mM (31 μ L). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a 20 $^{\circ}C$ durante 15 h. Se retiran los volátiles a presión reducida dando un residuo que se centrifuga con una disolución acuosa de EDTA 0,025 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y se seca el sedimento restante bajo alto vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 μ m, 250 x 30 mm, 30 $^{\circ}C$, 40 mL/min; Fase móvil A = 100:0,1 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,1 de MeOH/TFA; 0-15 min: 50-100 % de B; 15-23 min: 100 % de B; 23-25 min: 100-50 % de B; 25-26 min: 50 % de B) dando el compuesto del título **CN194** (1,65 mg, 77 %, 94,2 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $C_{152}H_{256}N_{27}O_{32}SNa$ $[M+H+Na]^{2+}$ 1513,9439, encontrado 1513,9397.

20

25

Ejemplo 22 - CN188

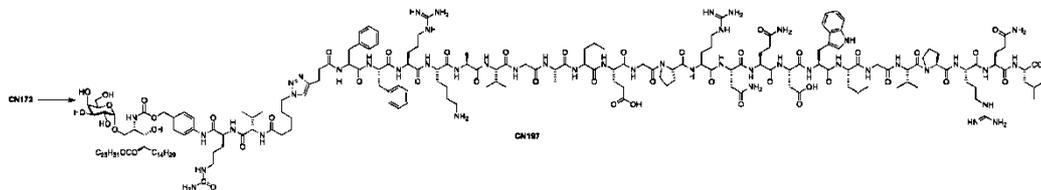


A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-ILARNLVPMTATV (2,12 mg, 1,44 μ moles), **CN172** (0,99 mg, 0,71 μ moles) y TBTA (0,22 mg, 0,41 μ moles) en DMSO (93 μ L) se añade $CHCl_3$ (93 μ L) y MeOH (93 μ L), seguido por una disolución acuosa de $CuSO_4$ 0,25 mM (31 μ L). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a 20 $^{\circ}C$ durante 15 h. Se retiran los volátiles a presión reducida dando un

30

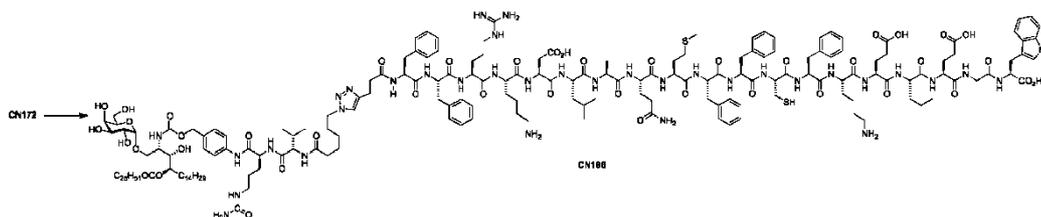
residuo que se centrifuga con una disolución acuosa de EDTA 0,025 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y se seca el sedimento restante bajo alto vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 µm, 250 x 30 mm, 30 °C, 40 mL/min; Fase móvil A = 100:0,1 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,1 de MeOH/TFA; 0-15 min: 50-100 % de B; 15-23 min: 100 % de B; 23-25 min: 100-50 % de B; 25-26 min: 50 % de B) dando el compuesto del título **CN194** (1,00 mg, 50 %, 94,8 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $C_{143}H_{253}N_{26}O_{32}SNa [M+H+Na]^{2+}$ 1451,4306, encontrado 1451,4269.

Ejemplo 23 - CN197



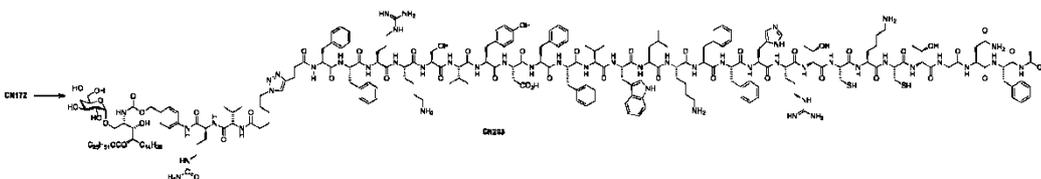
A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKAVGALEGPRNQDWLGVPRQL (7,72 mg, 2,73 µmoles), **CN172** (2,02 mg, 1,44 µmoles) y TBTA (0,42 mg, 0,79 µmoles) en DMSO (186 µL) se añade $CHCl_3$ (186 µL) y MeOH (186 µL), seguido por una disolución acuosa de $CuSO_4$ 0,25 mM (62 µL). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a 20 °C durante 13 h. Se retiran los volátiles a presión reducida dando un residuo que se centrifuga con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (3 x 10 mL) y se seca el sedimento restante bajo alto vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 µm, 250 x 10 mm, 40 °C, 2,0 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-8 min: 80-100 % de B; 8-15 min: 100 % de B; 15-16 min: 100-80 % de B; 16-20 min: 80 % de B) dando el compuesto del título **CN197** (4,90 mg, 80 %, 95,1 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $C_{206}H_{338}N_{47}O_{48} [M+3H]^{3+}$ 1413,5073, encontrado 1413,4989.

Ejemplo 24 - CN196



A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKDLAQMFFCFKELEGW (7,07 mg, 2,80 µmoles), **CN172** (2,02 mg, 1,44 µmoles) y TBTA (0,40 mg, 0,75 µmoles) en DMSO (186 µL) se añade $CHCl_3$ (186 µL) y MeOH (186 µL), seguido por una disolución acuosa de $CuSO_4$ 0,25 mM (62 µL). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a 20 °C durante 48 h. Se retiran los volátiles a presión reducida dando un residuo que se centrifuga con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y se seca el sedimento restante bajo alto vacío. Se disuelve el producto en bruto en DMSO (500 µL) y se trata con TCEP-HCl (6 mg, 0,021 mmoles) durante 18 h, luego se purifica por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 µm, 250 x 10 mm, 40 °C, 2,0 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-8 min: 80-100 % de B; 8-15 min: 100 % de B; 15-16 min: 100-80 % de B; 16-20 min: 80 % de B) dando el compuesto del título **CN197** (2,03 mg, 36 %, 96,2 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $C_{198}H_{306}N_{35}O_{43}S_2 [M+3H]^{3+}$ 1309,0680, encontrado 1309,0685.

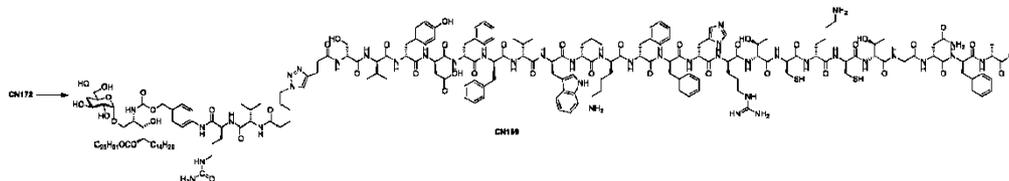
Ejemplo 25 - CN203



A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKSVYDFVWLKFFHRTCKTGNA (5,1 mg, 1,5 µmoles), **CN172** (1,02 mg, 0,73 µmoles) y TBTA (0,21 mg, 0,40 µmoles) en DMSO (90 µL) se añade $CHCl_3$ (90 µL) y MeOH (90 µL), seguido por una disolución acuosa de $CuSO_4$ 0,25 mM (30 µL). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a 20 °C durante 20 h. Se retiran los volátiles a presión reducida dando un residuo que se centrifuga con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (10 mL) y se seca el sedimento restante bajo alto vacío. Se añade una disolución acuosa de TCEP-HCl (4,5 mg, 0,016 mmoles) en agua (90 µL) neutralizada con K_2CO_3 (5 mg) a una disolución del producto en bruto en HFIP

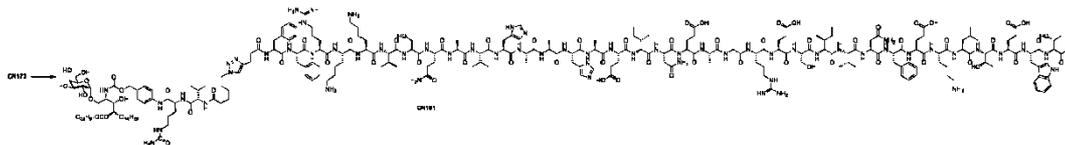
(1,2 mL) y Et₃N (60 µL). Después de 11 h el producto reducido se purifica por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 µm, 250 x 10 mm, 40 °C, 2,0 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-10 min: 80-100 % de B; 10-13 min: 100 % de B; 13-13,5 min: 100-80 % de B; 13,5-17,5 min: 80 % de B) dando el compuesto del título **CN203** (1,1 mg, 31 %, 94,8 % puro por HPLC); HRMS-ESI *m/z* calculado para C₂₄₅H₃₇₀N₄₉O₅₁S₂ M+3H]³⁺ 1626,9024, encontrado 1626,9104.

Ejemplo 26 - CN189



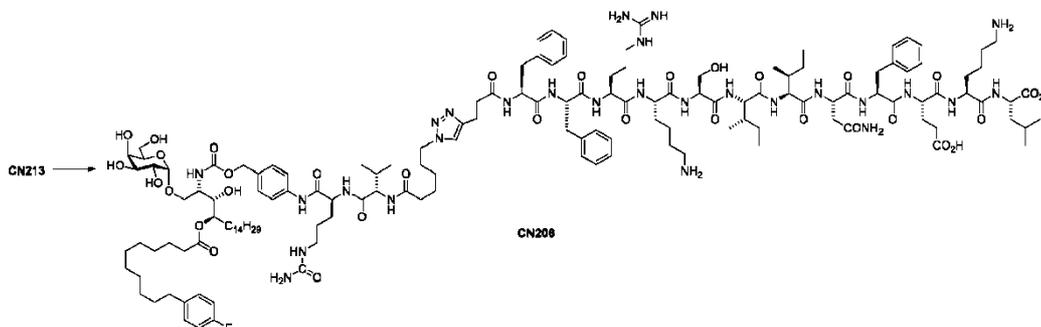
A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-SVYDFVWLKFFHRTCKCTGNFA (1,8 mg, 0,62 µmoles), **CN172** (0,51 mg, 0,36 µmoles) y TBTA (0,38 mg, 0,72 µmoles) en DMSO (30 µL) se añade MeOH (60 µL) y CHCl₃ (45 µL), seguido por una disolución acuosa de CuSO₄ 0,25 mM (15 µL). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a 20 °C durante 48 h. Se retiran los volátiles a presión reducida dando un residuo que se centrifuga con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (10 mL) y se seca el sedimento restante bajo alto vacío. Se disuelve el producto en bruto en DMSO (900 µL) y se trata con TCEP-HCl (10 mg, 0,034 mmoles) durante 18 h, luego se purifica por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 µm, 250 x 10 mm, 40 °C, 2,0 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-8 min: 80-100 % de B; 8-15 min: 100 % de B; 15-16 min: 100-80 % de B; 16-20 min: 80 % de B) dando el compuesto del título **CN189** (0,5 mg, 33 %, 82 % puro por HPLC); HRMS-ESI *m/z* calculado para C₂₁₅H₃₂₈N₄₁O₄₇S₂ M+3H]³⁺ 1434,1248, encontrado 1434,1223.

Ejemplo 27 - CN191



A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKKISQAVHAAHAEINEAGRESIINFEKL-TEWT (5,3 mg, 1,3 µmoles) y **CN172** (1 mg, 0,71 µmoles) en DMSO (140 µL) y MeOH (140 µL) se añade TBTA (0,26 mg, 0,49 µmoles) en CHCl₃ (140 µL), seguido por una disolución acuosa de CuSO₄ 0,25 mM (50 µL). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se concentra la mezcla de reacción pasando una corriente de Ar sobre la mezcla de reacción y se centrifuga el residuo con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (10 mL) y se liofiliza el residuo restante del agua (3 mL). Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 µm, 250 x 30 mm, 30 °C, 40 mL/min; Fase móvil A = 100:0,1 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,1 de MeOH/TFA; 0-15 min: 50-100 % de B; 15-23 min: 100 % de B; 23-25 min: 100-50 % de B; 25-26 min: 50 % de B) dando el compuesto del título **CN191** (2,7 mg, 69 %, 97,6 % puro por HPLC); HRMS-ESI *m/z* calculado para C₂₆₄H₄₂₆N₆₁O₆₉ M+3H]³⁺ 1852,3822, encontrado 1852,3904.

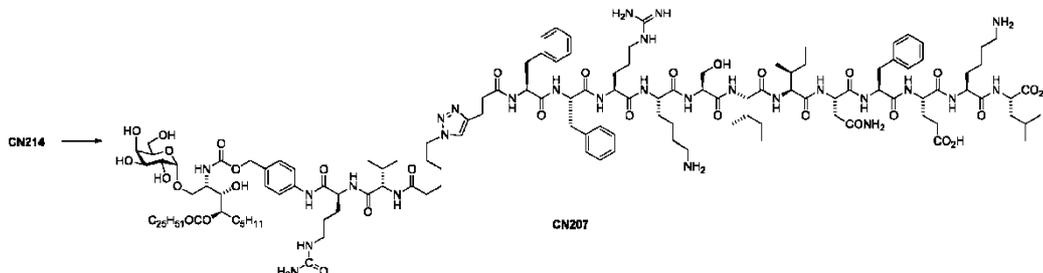
Ejemplo 28 - CN206



A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKSIIINFEKL (6,2 mg, 3,8 µmoles) y **CN213** (2,5 mg, 1,9 µmoles) en DMSO (200 µL) y MeOH (200 µL) se añade TBTA (0,74 mg, 1,4 µmoles) en CHCl₃ (200 µL), seguido por una disolución acuosa de CuSO₄ 0,25 mM (50 µL). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se concentra la mezcla de reacción pasando una corriente de Ar sobre la mezcla de reacción y se centrifuga el residuo con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2

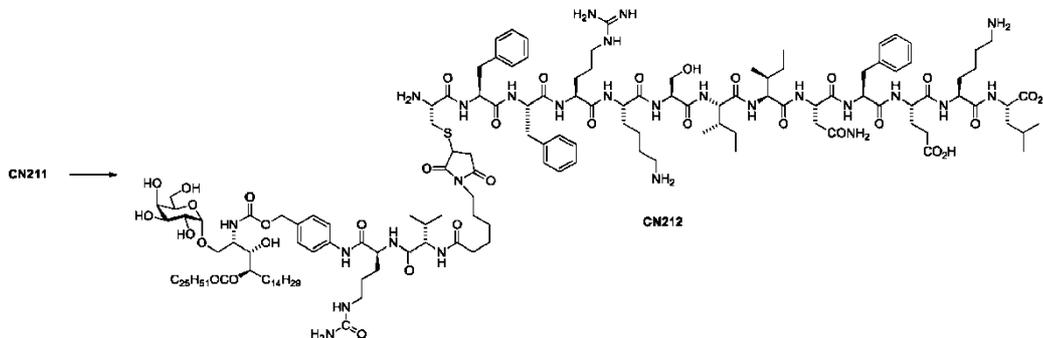
x 10 mL), agua (10 mL) y se liofiliza el residuo restante del agua (3 mL). Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 μ m, 250 x 30 mm, 30 $^{\circ}$ C, 40 mL/min; Fase móvil A = 40:60:0,05 de agua/MeOH/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 MeOH/TFA; 0-14 min: 0-100 % de B; 14-16 min: 100 % de B; 16-16,5 min: 100-0 % de B; 16,5-18 min: 0 % de B) dando el compuesto del título **CN206** (1,24 mg, 22 %, 95,8 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $C_{146}H_{230}FN_{27}O_{33}$ $[M+2H]^{2+}$ 1454,8488, encontrado 1454,8557.

Ejemplo 29 - CN207



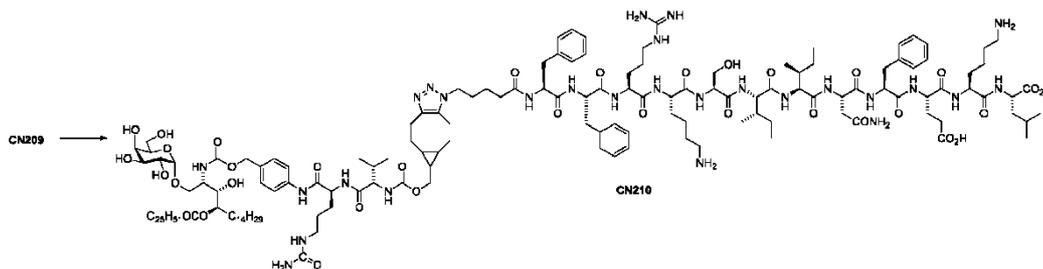
A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKSIIFFEKL (4,8 mg, 3,0 μ moles) y **CN214** (2,0 mg, 1,6 μ moles) en DMSO (200 μ L) y MeOH (200 μ L) se añade TBTA (0,59 mg, 1,1 μ moles) en $CHCl_3$ (200 μ L), seguido por una disolución acuosa de 0,25 mM $CuSO_4$ (50 μ L). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se concentra la mezcla de reacción pasando una corriente de Ar sobre la mezcla de reacción y se centrifuga el residuo con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (10 mL) y se liofiliza el residuo restante del agua (3 mL). Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 μ m, 250 x 30 mm, 30 $^{\circ}$ C, 40 mL/min; Fase móvil A = 40:60:0,05 de agua/MeOH/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 MeOH/TFA; 0-14 min: 0-100 % de B; 14-17 min: 100 % de B; 17-17,5 min: 100-0 % de B; 17,5-19 min: 0 % de B) dando el compuesto del título **CN207** (2,22 mg, 49 %, 94,9 % puro por HPLC); HRMS-ESI m/z calculado para $C_{146}H_{239}N_{27}O_{33}$ $[M+2H]^{2+}$ 1449,8849, encontrado 1449,8951.

Ejemplo 30 - CN212



Se disuelven el péptido CFFRKSIIFFEKL (1,4 mg, 0,85 μ moles) y **CN211** (0,85 mg, 0,58 μ moles) en DMF desoxigenada (75 μ L) bajo Ar y se agita a ta durante 4 h. Después de la concentración del disolvente, se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 μ m, 250 x 10 mm, 40 $^{\circ}$ C, 1,8 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-5 min: 80-100 % de B; 5-15 min: 100 % de B; 15-16 min: 100-80 % de B; 16-20 min: 80 % de B) dando el compuesto del título **CN212**. HRMS-ESI m/z calculado para $C_{157}H_{260}N_{26}O_{35}S$ $[M+2H]^{2+}$: 1550,9542, encontrado 1550,9521.

Ejemplo 31 - CN210

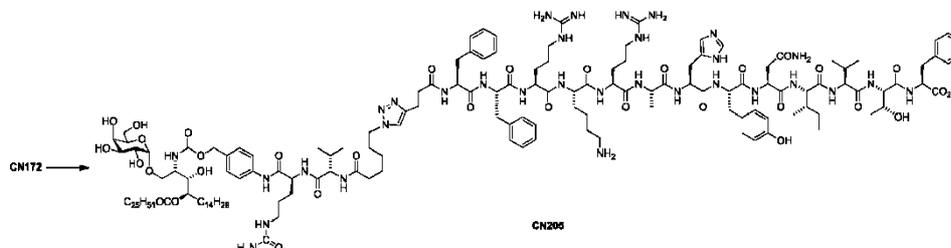


A una disolución con agitación del péptido 5-azidopentanoil-FFRKSIIFFEKL (0,43 mg, 0,26 μ moles) en DMSO (22 μ L) se añade una disolución de **CN209** (0,25 mg, 0,17 μ moles) en $CHCl_3$ /MeOH (1:1, 45 μ L), seguido por agua (8,6 μ L), y se agita la mezcla de reacción a ta durante 24 h. Después de la concentración del disolvente, se purifica

el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(1), 5 μ m, 250 x 10 mm, 40 $^{\circ}$ C, 1,8 mL/min; Fase móvil A = 100:0,05 de agua/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 de MeOH/TFA; 0-5 min: 80-100 % de B; 5-15 min: 100 % de B; 15-16 min: 100-80 % de B; 16-20 min: 80 % de B) dando el compuesto del título **CN210**. HRMS-ESI m/z calculado para $C_{160}H_{263}N_{27}O_{34}$ $[M+2H]^{2+}$: 1553,4840, encontrado 1553,4850.

5

Ejemplo 32 - CN205



A una disolución con agitación del péptido 4-pentinoil-FFRKRHYNIVTF (4,6 mg, 2,6 μ moles), **CN172** (2 mg, 1,4 μ moles) en DMSO (140 μ L) y MeOH (140 μ L) se añade una disolución de TBTA (0,54 mg, 0,99 μ moles) en $CHCl_3$ (140 μ L), seguido por una disolución acuosa de $CuSO_4$ 0,25 mM (50 μ L). Se añade una pequeña cantidad de lámina de cobre (5 mm x 2 mm) y se agita la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se retiran los volátiles a presión reducida dando un residuo que se centrifuga con una disolución acuosa de EDTA 0,05 M (pH 7,7) (2 x 10 mL), agua (10 mL) y se seca el sedimento restante bajo alto vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2), 5 μ m, 250 x 30 mm, 30 $^{\circ}$ C, 40 mL/min; Fase móvil A = 40:60:0,05 de agua/MeOH/TFA; Fase móvil B = 100:0,05 MeOH/TFA; 0-10 min: 0-100 % de B; 10-16 min: 100 % de B; 16-16,5 min: 100-0 % de B; 16,5-18 min: 0 % de B) dando el compuesto del título **CN205** (2,5 mg, 56 %, 96,7 % puro por HPLC). HRMS-ESI m/z calculado para $C_{162}H_{258}N_{32}O_{33}$ $[M+2H]^{2+}$ 1591,4747, encontrado 1591,4823.

Ejemplo 33 – Formulación de compuestos de la divulgación para inyección intravenosa

Los compuestos de la divulgación se formulan análogamente a los métodos informados para α -GalCer. Brevemente, la solubilización de α -GalCer se basa en las proporciones de excipiente descritas por Giaccone et al. (Giaccone, Punt et al. 2002). Así, se añaden 100 μ L de una disolución 10 mg/mL de α -GalCer o un compuesto de la divulgación en 9:1 de THF/MeOH a 1,78 mL de una disolución acuosa de Tween 20 (15,9 mg), sacarosa (177 mg) y L-histidina (23,8 mg). Se liofiliza esta mezcla homogénea y la espuma resultante se almacena bajo Ar a -18 $^{\circ}$ C. Se constituye este material con 1,0 mL de PBS o agua antes de diluciones sucesivas en PBS para lograr disoluciones inyectables finales de α -GalCer o compuestos de la divulgación.

Ejemplo 34 – Cuantificación por HPLC-ESI-EM EM de α -GalCer

Se hace la cuantificación de la cantidad de α -GalCer en diversas muestras de prueba de compuestos de la divulgación por análisis de HPLC-ESI-EM EM usando un espectrómetro de masas en tándem Waters 2795 HPLC y Waters Q-TOF PremierTM. La cromatografía usó una columna Phenomenex Kinetex C18 2,6 mm 3,0 x 50 mm eluyendo con metanol isocrático que contenía formiato de amonio 10 mM + 0,5 % de ácido fórmico a un caudal de 0,2 mL/min. Se monitoriza α -GalCer por monitorización selectiva de reactantes de 898,7 a 696,7 Da. La estimación de la cantidad de α -GalCer se hace por comparación de las integrales del número de iones con una curva patrón realizada el mismo día o por comparación con muestras de prueba enriquecidas con una cantidad conocida de α -GalCer.

El nivel de α -GalCer se determina en muestras formuladas recién reconstituidas, a menos que se establezca de otro modo.

Compuesto	α -GalCer/inyección
CN152	0,05 ng
CN165	0,028 ng
CN166	0,136 ng

Ejemplo 35 - Estudios biológicos

Ratones. Se obtienen parejas reproductoras de las cepas endogámicas C57BL/6 (CD45.2⁺) y B6.SJL-Ptprc^a Pepc^b/BoyJ (CD45.1⁺) de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, y del Animal Resource Centre, Canning Vale,

Western Australia. También se usan la inactivación lang-DTREGFP y lang-EGFP en ratones, que expresan el receptor de la toxina diftérica (DT) humana y/o proteína verde fluorescente (EGFP) potenciada bajo el control del promotor de langerina, ratones CD1d^{-/-}, que carecen de linfocitos iNKT Vα14, ratones TLR2^{-/-} (17), ratones OT-I, que son transgénicos para un TCR que reconoce un epítipo restringido a H-2K^b de OVA de pollo (OVA₂₅₇₋₂₆₄) y ratones OT-II, con un TCR que reconoce el epítipo restringido a I-A^b OVA₃₂₃₋₃₃₉. Para los experimentos de transferencia adoptiva, se cruzan animales OT-I con animales B6.SJL-Ptprc^a Pepc^b/BoyJ, de manera que se podría usar el marcador congénico CD45.1 para discriminar las células transferidas. Todos los ratones se mantienen en la Unidad de Investigación Biomédica del Instituto Malaghan de Investigación Médica. Los experimentos están autorizados por un Comité de Ética Animal Nacional y se realizaron según normas nacionales establecidas.

10 *Administración de compuestos de la divulgación.* Cada compuesto de la divulgación se suministra como producto formulado (véase el Ejemplo 33), y diluido en solución salina tamponada con fosfato (PBS) para inyección (0-2,0 nmoles/ratón) por inyección intravenosa en la vena lateral de la cola. En seres humanos, la dosis terapéutica esperada se encuentra en el intervalo 50-4800 (μg/m²) (Giaccone, Punt et al. 2002). Nota, 0,23 nmoles en un ratón es una dosis equivalente humana de 30 μg/m² para α-GalCer. Son probables dosis más altas para otras vías de administración.

15 Todo el marcado con anticuerpo se realiza sobre hielo en tampón FACS (PBS complementado con 1 % de FCS, 0,05 % de azida de sodio y EDTA 2 mM). No se bloquea la tinción de anticuerpo mediada por FcR específica por incubación durante 10 min con Ab anti-CD16/32 (24G2, preparado internamente a partir de sobrenadante de hibridoma). Se realiza citometría de flujo en un citómetro de flujo BD Biosciences FACSCalibur o BD LSRII SORP con análisis de datos usando el software FlowJo (Tree Star, Inc., OR, EE.UU.).

20 *Fenotipificación de DCs del bazo.* Se usa tinción de anticuerpos y citometría de flujo para examinar la expresión de marcadores de maduración en células dendríticas en el bazo tras la inyección de compuestos de la divulgación. Se preparan preparaciones de esplenocitos por provocación suave de tejido esplénico mediante gasa en medio Dulbecco modificado por Iscove con glutamina 2 mM, 1 % de penicilina-estreptomina, 5 x 2-mercapto-etanol 10⁻⁵ M y 5 % de suero bovino fetal (todos de Invitrogen, Auckland, Nueva Zelanda), seguido por lisis de glóbulos rojos con tampón de lisis RBC (Puregene, Gentra Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.). Se realiza tinción de anticuerpos en PBS 2 % de suero bovino fetal y 0,01 % de azida de sodio. Se usa el anticuerpo monoclonal anti-FcgRII 2.4G2 a 10 mg/mL para inhibir la tinción no específica. Se usan anticuerpos monoclonales (todos de BD Biosciences Pharmingen, San Jose, CA, EE.UU.) para examinar la expresión de los marcadores de maduración CD40, CD80 y CD86 en células dendríticas CD11c+.

25 *Análisis de la proliferación de linfocitos T específicos de péptidos in vivo*

30 Se preparan suspensiones de células de ganglios linfáticos reunidas a partir de animales de un cruce entre ratones OT-I, que expresan un receptor transgénico de linfocitos T (TCR) específico para el epítipo de ovalbúmina SIINFEKL en el contexto de moléculas H-2K^b, y ratones B6.SJL-Ptprc^a Pepc^b/BoyJ, que son congénicos con ratones C57BL/6 para el marcador CD45.1⁺. Las muestras se enriquecen para células CD8⁺ usando perlas magnéticas recubiertas de anticuerpo (Miltenyi), y luego se transfieren a ratones receptores (1 x 10⁴ por ratón). Se inmunizan grupos de animales receptores (n = 5) con compuestos de la divulgación un día después. Las dosis se eligen proporcionando los valores molares equivalentes de péptido SIINFEKL. Los animales de control reciben solución salina tamponada con fosfato. Después de siete días, se recogen muestras de sangre de la vena lateral de la cola y se tiñen directamente *ex vivo* con anticuerpos para TCR Vα2, CD45.1 y CD8 para detectar los linfocitos T CD8⁺ específicos de SIINFEKL por citometría de flujo.

35 *Análisis de citotoxicidad mediada por linfocitos T específicos de péptidos in vivo*

40 Se mide la capacidad citotóxica de respuestas de linfocitos T CD8⁺ inducidos por el ensayo VITAL (Hermans, Silk et al. 2004). Se inmunizan ratones con los compuestos de la divulgación, o PBS, y luego se inyectan por vía intravenosa siete días después con dos poblaciones de esplenocitos singénicos; los cargados con 500 nM, péptido SIINFEKL y marcada con éster succinimidílico de carboxifluoresceína (CFSE) 1,65 nM, o los cargados con péptido y marcados con CellTracker Orange (CTO) 10 μM. Se monitoriza la lisis específica de las dianas cargadas con péptido por citometría de flujo de muestras de sangre o bazo 24 h después. Se calcula el porcentaje medio de supervivencia de dianas pulsadas con péptido (CFSE+) con respecto al de la población de control (CTO+), y se expresa la actividad citotóxica como el porcentaje de lisis específica (100 - porcentaje medio de la supervivencia de dianas pulsadas con péptido).

45 *Análisis de la actividad antitumoral.* Grupos de ratones C57BL/6 (n = 5) reciben una inyección subcutánea en el flanco de 1 x 10⁵ células de melanoma B16.OVA, que expresan un ADNc que codifica la secuencia de ovalbúmina de pollo (OVA). Se tratan los grupos diferentes 7 días después, cuando los tumores se injertan completamente, por inyección intravenosa de uno de lo siguiente; 200 μg de proteína OVA junto con 200 ng de α-GalCer, 200 μg de proteína OVA junto con 200 ng de un compuesto de la divulgación, o PBS. Los ratones se monitorizan para crecimiento tumoral cada 3-4 días, y se calcula el tamaño tumoral para cada grupo como la media de los productos de diámetros bisecantes (± EEM).

Las mediciones se terminan para cada grupo cuando el primer animal desarrolla un tumor que supera 200 mm².

Evaluación de linfocitos T humanos. Se cultivan células mononucleares de sangre periférica de donantes seropositivos para CMV durante 8 d en presencia de α -GalCer, péptido NLVPMVATV, α -GalCer mixto y péptido o el conjugado CN188 en medio completo (IMDM complementado con 5 % de suero AB humano). α -GalCer 500 ng/mL (= 582,5 nM), CN188 y NLVPMVATV usaron el equivalente molar de 582,5 nM.

Se usan citometría de flujo con tetrámero fluorescente HLA-A2/NLVPMVATV (conjugado con PE, Immudex) y anticuerpos para CD3 (Alexa Fluor 700 CD3, Biolegend) y CD8 (APC-H7 CD8, BD) para detectar linfocitos T específicos de péptido. Se determinan proporciones de linfocitos T CD8+ específicos de NLVPMVATV por supresión de dobletes y células muertas (con DAPI), por regulación en la población de linfocitos por dispersión frontal y lateral, y luego seleccionando células CD3 positivas y CD19 (FITC CD19, BD) negativas. Se usa un panel de tinción separado con tetrámero CD1d cargado conjugado con PE para detectar linfocitos iNKT.

Donde se ha hecho la referencia de descripción anterior a números enteros que tienen equivalentes conocidos de los mismos, los equivalentes se incorporan en el presente documento como si se expusieran individualmente.

Aunque la invención se ha descrito a propósito de realizaciones preferidas específicas, se debe entender que la invención como se reivindica no debe ser excesivamente limitada a dichas realizaciones específicas.

Se aprecia que se pueden hacer modificaciones adicionales a la invención como se describe en el presente documento sin apartarse del alcance de la invención.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La invención se refiere a análogos de esfingoglucolípidos y derivados de péptido de los mismos, que son útiles en el tratamiento o la prevención enfermedades o tales como las relacionadas a infección, trastornos atópicos, enfermedades autoinmunitarias o cáncer.

REFERENCIAS

Alexander, J., R. Cargill, et al. (1988). "(Acylxy)alkyl carbamates as novel bioreversible prodrugs for amines: increased permeation through biological membranes." *J Med Chem* 31(2): 318-322.

Alexander, J., J Sidney, et al. (1994) "Development of high potency universal DR-restricted helper epitopes by modification of high affinity DR-blocking peptides." *Immunity* 1 (9), 751-61.

Amblard, M., J. A. Fehrentz, et al. (2006). "Methods and protocols of modern solid phase Peptide synthesis." *Mol Biotechnol* 33(3): 239-254.

Amsberry, K. L. and R. T. Borchardt (1991). "Amine prodrugs which utilize hydroxy amide lactonization. I. A potential redox-sensitive amide prodrug." *Pharm Res* 8(3): 323-330.

Amsberry, K. L., A. E. Gerstenberger, et al. (1991). "Amine prodrugs which utilize hydroxy amide lactonization. II. A potential esterase-sensitive amide prodrug." *Pharm Res* 8(4): 455-461.

Atherton, E., H. Fox, et al. (1978). "A mild procedure for solid phase peptide synthesis: use of fluorenylmethoxycarbonylamino-acids." *Journal of the Chemical Society. Chemical Communications*(13): 537-539.

Atwell, G. J., B. M. Sykes, et al. (1994). "Relationships between structure and kinetics of cyclization of 2-aminoaryl amides: potential prodrugs of cyclization-activated aromatic mustards." *J Med Chem* 37(3): 371-380.

Baadsgaard, H. and W. D. Treadwell (1955). "Zur Kenntnis der komplexen Wolframcyanide K₄[W(CN)₈], 2H₂O und K₃[W(CN)₈], H₂O." *Helvetica Chimica Acta* 38(7): 1669-1679.

Baek, D. J., J.-H. Seo, et al. (2011). "The 3-Deoxy Analogue of α -GalCer: Disclosing the Role of the 4-Hydroxyl Group for CD1d-Mediated NKT Cell Activation." *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2(7): 544-548.

Banchet-Cadeddu, A., E. Henon, et al. (2011). "The stimulating adventure of KRN 7000." *Org Biomol Chem* 9(9): 3080-3104.

Bendelac, A., P. B. Savage, et al. (2007). "The biology of NKT cells." *Annu Rev Immunol* 25: 297-336.

Berinstein, N. L., M. Karkada, et al. (2012). "First-in-man application of a novel therapeutic cancer vaccine formulation with the capacity to induce multi-functional T cell responses in ovarian, breast and prostate cancer patients." *Journal of translational medicine* 10, 156.

Bettinotti, M. P., C. J. Kim, et al. (1998). "Stringent allele/epitope requirements for MART-1/Melan A immunodominance: implications for peptide-based immunotherapy." *J Immunol* 161(2): 877-889.

- Borg, N. A., K. S. Wun, et al. (2007). "CD1d-lipid-antigen recognition by the semi-invariant NKT T-cell receptor." *Nature* 448(7149): 44-49.
- Brossart, P., K. S. Heinrich, et al. (1999). "Identification of HLA-A2-restricted T-cell epitopes derived from the MUC1 tumor antigen for broadly applicable vaccine therapies." *Blood* 93(12): 4309-4317.
- 5 Butler, R. N., C. B. O'Regan, et al. (1978). "Reactions of fatty acids with amines. Part 2. Sequential thermal reactions of stearic (octadecanoic) acid with some 1,2- and 1,3-aminoalcohols and bis-amines." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* 1(4): 373-377.
- Cai, H., Z. H. Huang, et al. (2011). "Towards a fully synthetic MUC1-based anticancer vaccine: efficient conjugation of glycopeptides with mono-, di-, and tetravalent lipopeptides using click chemistry." *Chemistry* 17(23): 6396-6406.
- 10 Campos, L. M., K. L. Killops, et al. (2008). "Development of Thermal and Photochemical Strategies for Thiol-Ene Click Polymer Functionalization." *Macromolecules* 41(19): 7063-7070.
- Carpino, L. A., S. A. Triolo, et al. (1989). "Reductive lactonization of strategically methylated quinone propionic acid esters and amides." *The Journal of Organic Chemistry* 54(14): 3303-3310.
- 15 Chang, J. (2006). "Efficient amplification of melanoma-specific CD8+ T cells using artificial antigen presenting complex." *Exp Mol Med* 38(6): 591-598.
- Chaudhary, A., M. Girgis, et al. (2003). "Using mixed anhydrides from amino acids and isobutyl chloroformate in N-acylations: a case study on the elucidation of mechanism of urethane formation and starting amino acid liberation using carbon dioxide as the probe." *Tetrahedron Lett* 44(29): 5543-5546.
- 20 Chen, G., J. Schmieg, et al. (2004). "Efficient synthesis of alpha-C-galactosyl ceramide immunostimulants: use of ethylene-promoted olefin cross-metathesis." *Org Lett* 6(22): 4077-4080.
- Choi, J. K., D. C. Ha, et al. (1989). ".alpha.-acylamino radical cyclizations: application to the synthesis of a tetracyclic substructure of gelsemine." *The Journal of Organic Chemistry* 54(2): 279-290.
- Ciesielski, M. J., D. Kozbor, et al. (2008). "Therapeutic effect of a T helper cell supported CTL response induced by a survivin peptide vaccine against murine cerebral glioma." *Cancer Immunol Immunother* 57(12): 1827-1835.
- 25 Davidson, E. J., R. L. Faulkner, et al. (2004). "Effect of TA-CIN (HPV 16 L2E6E7) booster immunisation in vulval intraepithelial neoplasia patients previously vaccinated with TA-HPV (vaccinia virus encoding HPV 16/18 E6E7)." *Vaccine* 22(21-22): 2722-2729.
- de Araujo, A. D., J. M. Palomo, et al. (2006). "Diels-Alder ligation of peptides and proteins." *Chemistry* 12(23): 6095-6109.
- 30 Deng, S., J. Mattner, et al. (2011). "Impact of sugar stereochemistry on natural killer T cell stimulation by bacterial glycolipids." *Org Biomol Chem* 9(22): 7659-7662.
- Dere, R. T. and X. Zhu (2008). "The first synthesis of a thioglycoside analogue of the immunostimulant KRN7000." *Org Lett* 10(20): 4641-4644.
- 35 Dirksen, A., T. M. Hackeng, et al. (2006). "Nucleophilic catalysis of oxime ligation." *Angew Chem Int Ed Engl* 45(45): 7581-7584.
- Dommerholt, J.; Schmidt, S. et al. (2010). "Readily accessible bicyclononynes for bioorthogonal labeling and three-dimensional imaging of living cells." *Angew Chem Int Ed* 49: 9422-9425.
- 40 Dondoni, A. (2008). "The emergence of thiol-ene coupling as a click process for materials and bioorganic chemistry." *Angew Chem Int Ed* 47: 8995 - 8997
- Drefahl, G. and H.-H. Hörhold (1961). "Aminoalkohole, XV. Stereoselektive Darstellung und konfigurative Zuordnung der diastereomeren DL-3-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(1) (zum Mechanismus der Ringschlußreaktion von Aminoalkoholen mit Benzimidssäureester)." *Chemische Berichte* 94(6): 1641-1656.
- 45 Du, W., S. S. Kulkarni, et al. (2007). "Efficient, one-pot syntheses of biologically active alpha-linked glycolipids." *Chem Commun (Camb)*(23): 2336-2338.
- Dubowchik, G. M., R. A. Firestone, et al. (2002). "Cathepsin B-labile dipeptide linkers for lysosomal release of doxorubicin from internalizing immunoconjugates: model studies of enzymatic drug release and antigen-specific in vitro anticancer activity." *Bioconjug Chem* 13(4): 855-869.

- Ebensen, T., C. Link, et al. (2007). "A pegylated derivative of alpha-galactosylceramide exhibits improved biological properties." *J Immunol* 179(4): 2065-2073.
- Enomoto, N., E. Hyde, et al. (2012). "Allergen-specific CTL require perforin expression to suppress allergic airway inflammation." *J Immunol* 188 (4), 1734-41.
- 5 Fang, G. M., J. X. Wang, et al. (2012). "Convergent chemical synthesis of proteins by ligation of Peptide hydrazides." *Angew Chem Int Ed Engl* 51 (41): 10347-10350.
- Farrand, K. J., N. Dickgreber, et al. (2009). "Langerin+ CD8alpha+ dendritic cells are critical for cross-priming and IL-12 production in response to systemic antigens." *J Immunol* 183 (12), 7732-42.
- 10 Fields, G. B. and R. L. Noble (1990). "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids." *Int J Pept Protein Res* 35(3): 161-214.
- Friedrichs, B., S. Siegel, et al. (2006). "Survivin-derived peptide epitopes and their role for induction of antitumor immunity in hematological malignancies." *Leuk Lymphoma* 47(6): 978-985.
- Fujii, S., K. Shimizu, et al. (2003). "Activation of natural killer T cells by alpha-galactosylceramide rapidly induces the full maturation of dendritic cells in vivo and thereby acts as an adjuvant for combined CD4 and CD8 T cell immunity to a coadministered protein." *J Exp Med* 198(2): 267-279.
- 15 Gangwar, S., G. M. Pauletti, et al. (1997). "Synthesis of a Novel Esterase-Sensitive Cyclic Prodrug of a Hexapeptide Using an (Acylalkoxy)alkoxy Promoiety." *The Journal of Organic Chemistry* 62(5): 1356-1362.
- Geoghegan, K. F. and J. G. Stroh (1992). "Site-directed conjugation of nonpeptide groups to peptides and proteins via periodate oxidation of a 2-amino alcohol. Application to modification at N-terminal serine." *Bioconjug Chem* 3(2): 138-146.
- 20 Giaccone, G., C. J. Punt, et al. (2002). "A phase I study of the natural killer T-cell ligand alpha-galactosylceramide (KRN7000) in patients with solid tumors." *Clin Cancer Res* 8(12): 3702-3709.
- Greenwald, R. B., Y. H. Choe, et al. (2000). "Drug delivery systems based on trimethyl lock lactonization: poly(ethylene glycol) prodrugs of amino-containing compounds." *J Med Chem* 43(3): 475-487.
- 25 Greenwald, R. B., A. Pendri, et al. (1999). "Drug delivery systems employing 1,4- or 1,6-elimination: poly(ethylene glycol) prodrugs of amine-containing compounds." *J Med Chem* 42(18): 3657-3667.
- Hackenberger, C. P. and D. Schwarzer (2008). "Chemoselective ligation and modification strategies for peptides and proteins." *Angew Chem Int Ed Engl* 47(52): 10030-10074.
- 30 Hatakeyama, T., N. Nakagawa, et al. (2009). "Iron-Catalyzed Negishi Coupling Toward an Effective Olefin Synthesis." *Organic letters* 11(20): 4496-4499.
- Hermans, I. F., J. D. Silk, et al. (2003). "NKT cells enhance CD4+ and CD8+ T cell responses to soluble antigen in vivo through direct interaction with dendritic cells." *J Immunol* 171(10): 5140-5147.
- Hermans, I. F., J. D. Silk, et al. (2004). "The VITAL assay: a versatile fluorometric technique for assessing CTL- and NKT-mediated cytotoxicity against multiple targets in vitro and in vivo." *J Immunol Methods* 285(1): 25-40.
- 35 Hong, S., M. T. Wilson, et al. (2001). "The natural killer T-cell ligand alpha-galactosylceramide prevents autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice." *Nat Med* 7(9): 1052-1056.
- Howell, A. R., R. C. So, et al. (2004). "Approaches to the preparation of sphinganine." *Tetrahedron* 60(50): 11327-11347.
- 40 Huarte, E., P. Sarobe, et al. (2002). "Enhancing immunogenicity of a CTL epitope from carcinoembryonic antigen by selective amino acid replacements." *Clin Cancer Res* 8(7): 2336-2344.
- Hudlicky, T., F. F. Koszyk, et al. (1980). "Cyclopentene annulation via intramolecular addition of diazoketones to 1,3-dienes. Applications to the synthesis of cyclopentanoid terpenes." *The Journal of Organic Chemistry* 45(25): 5020-5027.
- 45 Iha, R. K., B. A. van Horn, et al. (2010). "Complex, degradable polyester materials via ketoxime ether-based functionalization: Amphiphilic, multifunctional graft copolymers and their resulting solution-state aggregates." *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 48(16): 3553-3563.
- Isidro-Llobet, A., M. Alvarez, et al. (2009). "Amino acid-protecting groups." *Chem Rev* 109(6): 2455-2504.

- Jager, E., H. Hohn, et al. (2002). "Peptide-specific CD8+ T-cell evolution in vivo: response to peptide vaccination with Melan-A/MART-1." *Int J Cancer* 98(3): 376-388.
- Johansen, S. K., H. T. Kornø, et al. (1999). "Synthesis of Carbasugars from Aldonolactones: Ritter-Type Epoxide Opening in the Synthesis of Polyhydroxylated Aminocyclopentanes." *Synthesis* 1999(01): 171,177.
- 5 Karbach, J., S. Gnjatic, et al. (2010). "Tumor-reactive CD8+ T-cell responses after vaccination with NY-ESO-1 peptide, CpG 7909 and Montanide ISA-51: association with survival." *Int J Cancer* 126(4): 909-918.
- Kawano, T., J. Cui, et al. (1997). "CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides." *Science* 278(5343): 1626-1629.
- 10 Kiick, K. L., E. Saxon, et al. (2002). "Incorporation of azides into recombinant proteins for chemoselective modification by the Staudinger ligation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(1): 19-24.
- Kinjo, Y., P. Illarionov, et al. (2011). "Invariant natural killer T cells recognize glycolipids from pathogenic Gram-positive bacteria." *Nature Immunology*: 1-10.
- Lee, A., K. J. Farrand, et al. (2006). "Novel synthesis of alpha-galactosyl-ceramides and confirmation of their powerful NKT cell agonist activity." *Carbohydr Res* 341(17): 2785-2798.
- 15 Leonard, N. M.; Brunckova, J. (2010). "In situ formation of N-trifluoroacetoxy succinimide (TFA-NHS): one-pot formation of succinimidyl esters, N-trifluoroacetyl amino acid succinimidyl esters, and N-maleoyl amino acid succinimidyl esters." *J Org Chem* 76: 9169-9174.
- Levy, A., J. Pitcovski, et al. (2007). "A melanoma multiepitope polypeptide induces specific CD8+ T-cell response." *Cell Immunol* 250(1-2): 24-30.
- 20 Li, Y., E. Girardi, et al. (2010). "The Vα14 invariant natural killer T cell TCR forces microbial glycolipids and CD1d into a conserved binding mode." *Journal of Experimental Medicine* 207(11): 2383-2393.
- Li, X., Fujio, M. et al. (2010). "Design of a potent CD1d-binding NKT cell ligand as a vaccine adjuvant." *PNAS* 107(29): 13010-13015.
- 25 Li, Z., Y. Oka, et al. (2008). "Identification of a WT1 protein-derived peptide, WT1, as a HLA-A 0206-restricted, WT1-specific CTL epitope." *Microbiol Immunol* 52(11): 551-558.
- Liu, C.-F., C. Rao, et al. (1996). "Orthogonal Ligation of Unprotected Peptide Segments through Pseudoproline Formation for the Synthesis of HIV-1 Protease Analogs." *Journal of the American Chemical Society* 118(2): 307-312.
- 30 Liu, C.-F. and J. P. Tam (1994). "Chemical Ligation Approach To Form a Peptide Bond between Unprotected Peptide Segments. Concept and Model Study." *Journal of the American Chemical Society* 116(10): 4149-4153.
- Lu, X.-L., Z.-H. Liang, et al. (2006). "Induction of the Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 2 Antigen-specific Cytotoxic T Lymphocytes Using Human Leukocyte Antigen Tetramer-based Artificial Antigen-presenting Cells." *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 38(3): 157-163.
- 35 Lu, X., L. Song, et al. (2006). "Synthesis and evaluation of an alpha-C-galactosylceramide analogue that induces Th1-biased responses in human natural killer T cells." *Chembiochem* 7(11): 1750-1756.
- Majireck, M. M. and S. M. Weinreb (2006). "A study of the scope and regioselectivity of the ruthenium-catalyzed [3 + 2]-cycloaddition of azides with internal alkynes." *J Org Chem* 71(22): 8680-8683.
- Morita, M., K. Motoki, et al. (1995). "Structure-activity relationship of alpha-galactosylceramides against B16-bearing mice." *J Med Chem* 38(12): 2176-2187.
- 40 Motoki, K., M. Morita, et al. (1995). "Immunostimulatory and antitumor activities of monoglycosylceramides having various sugar moieties." *Biol Pharm Bull* 18(11): 1487-1491.
- Nicolaou, M. G., C.-S. Yuan, et al. (1996). "Phosphate Prodrugs for Amines Utilizing a Fast Intramolecular Hydroxy Amide Lactonization." *The Journal of Organic Chemistry* 61 (24): 8636-8641.
- 45 Noppen, C., F. Levy, et al. (2000). "Naturally processed and concealed HLA-A2.1-restricted epitopes from tumor-associated antigen tyrosinase-related protein-2." *Int J Cancer* 87(2): 241-246.
- O'Reilly, C. and P. V. Murphy (2011). "Synthesis of alpha-S-glycosphingolipids based on uronic acids." *Org Lett* 13(19): 5168-5171.

- Parekh, V. V., M. T. Wilson, et al. (2005). "Glycolipid antigen induces long-term natural killer T cell anergy in mice." *J Clin Invest* 115(9): 2572-2583.
- Park, J. J., J. H. Lee, et al. (2008). "Synthesis of all stereoisomers of KRN7000, the CD1d-binding NKT cell ligand." *Bioorg Med Chem Lett* 18(14): 3906-3909.
- 5 Petersen, T. R., D. Sika-Paotonu, et al. (2010). "Potent anti-tumor responses to immunization with dendritic cells loaded with tumor tissue and an NKT cell ligand." *Immunol Cell Biol* 88(5): 596-604.
- Plettenburg, O., V. Bodmer-Narkevitch, et al. (2002). "Synthesis of alpha-galactosyl ceramide, a potent immunostimulatory agent." *J Org Chem* 67(13): 4559-4564.
- 10 Presolski, S. I. ; Hong, V. et al. (2010). "Tailored ligand acceleration of the Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction: practical and mechanistic implications." *J Am Chem Soc* 132: 14570-14576.
- Pu, J. and R. W. Franck (2008). "C-Galactosylceramide Diastereomers via Sharpless Asymmetric Epoxidation Chemistry." *Tetrahedron* 64(37): 8618-8629.
- Raju, R., B. F. Castillo, et al. (2009). "Synthesis and evaluation of 3"- and 4"-deoxy and -fluoro analogs of the immunostimulatory glycolipid, KRN7000." *Bioorg Med Chem Lett* 19(15): 4122-4125.
- 15 Rostovtsev, V. V., L. G. Green, et al. (2002). "A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes." *Angew Chem Int Ed Engl* 41(14): 2596-2599.
- Sakurai, K. and D. Kahne (2010). "Design and Synthesis of Functionalized Trisaccharides as p53-Peptide Mimics." *Tetrahedron Lett* 51(29): 3724-3727.
- 20 Saxon, E. and C. R. Bertozzi (2000). "Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction." *Science* 287(5460): 2007-2010.
- Schmitz, M., P. Diestelkoetter, et al. (2000). "Generation of survivin-specific CD8+ T effector cells by dendritic cells pulsed with protein or selected peptides." *Cancer Res* 60(17): 4845-4849.
- Schneider, G., L. Hackler, et al. (1985). "Ritter-reaction on steroids: Ring expansion of steroid oxethans into dihydrooxazines." *Tetrahedron* 41(16): 3377-3386.
- 25 Semmling, V., V. Lukacs-Kornek, et al. (2010). "Alternative cross-priming through CCL17-CCR4-mediated attraction of CTLs toward NKT cell-licensed DCs." *Nat Immunol* 11(4): 313-320.
- Silk, J. D., I. F. Hermans, et al. (2004). "Utilizing the adjuvant properties of CD1d-dependent NKT cells in T cell-mediated immunotherapy." *J Clin Invest* 114(12): 1800-1811.
- 30 Soellner, M. B., A. Tam, et al. (2006). "Staudinger ligation of peptides at non-glycyl residues." *J Org Chem* 71(26): 9824-9830.
- Speiser, D. E. and P. Romero (2010). "Molecularly defined vaccines for cancer immunotherapy, and protective T cell immunity." *Semin Immunol* 22(3): 144-154.
- Tam, A., M. B. Soellner, et al. (2007). "Water-soluble phosphinothiols for traceless staudinger ligation and integration with expressed protein ligation." *J Am Chem Soc* 129(37): 11421-11430.
- 35 Tashiro, T., R. Nakagawa, et al. (2008). "RCAI-61, the 6'-O-methylated analog of KRN7000: its synthesis and potent bioactivity for mouse lymphocytes to produce interferon- γ in vivo." *Tetrahedron Lett* 49(48): 6827-6830.
- Trappeniers, M., S. Goormans, et al. (2008). "Synthesis and in vitro evaluation of alpha-GalCer epimers." *ChemMedChem* 3(7): 1061-1070.
- 40 Tupin, E., A. Nicoletti, et al. (2004). "CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis." *J Exp Med* 199(3): 417-422.
- Uchimura, A., T. Shimizu, et al. (1997). "Immunostimulatory activities of monoglycosylated α -D-pyranosylceramides." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 5(12): 2245-2249.
- Veerapen, N., M. Brigl, et al. (2009). "Synthesis and biological activity of alpha-galactosyl ceramide KRN7000 and galactosyl (alpha1-->2) galactosyl ceramide." *Bioorg Med Chem Lett* 19(15): 4288-4291.
- 45 Widdison, W. C., S. D. Wilhelm, et al. (2006). "Semisynthetic maytansine analogues for the targeted treatment of cancer." *J Med Chem* 49(14): 4392-4408.

Wills-Karp, M., (1999). "Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness." Annual review of immunology 17, 255-81.

Wingender, G., P. Rogers, et al. (2011). "Invariant NKT cells are required for airway inflammation induced by environmental antigens." J Exp Med 208(6): 1151-1162.

5 Wipf, P. and J. G. Pierce (2006). "Expedient synthesis of the alpha-C-glycoside analogue of the immunostimulant galactosylceramide (KRN7000)." Org Lett 8(15): 3375-3378.

Wu, T.-N., K.-H. Lin, et al. (2011). "Avidity of CD1d-ligand-receptor ternary complex contributes to T-helper 1 (Th1) polarization and anticancer efficacy." Proc Natl Acad Sci USA 108(42): 17275-17280.

10 Zeng, D., Y. Liu, et al. (2003). "Activation of natural killer T cells in NZB/W mice induces Th1-type immune responses exacerbating lupus." J Clin Invest 112(8): 1211-1222.

Zhang, L., X. Chen, et al. (2005). "Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides." J Am Chem Soc 127(46): 15998-15999.

Listado de secuencias

<110> Callaghan Innovation Research Limited

15

<120> Compuestos conjugados

<130> IRL1034PC

20

<150> NZ604085

<151> 06-12-2012

<160> 414

25

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 1

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val
1 5 10

<210> 2

<211> 9

ES 2 748 162 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Inmunogén sintético

<400> 2

Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val
1 5

10 <210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 3

Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1 5 10

20 <210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 4

30 Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1 5

<210> 5
<211> 18
<212> PRT
35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5 <400> 5

Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln
1 5 10 15

Gln Leu

<210> 6

<211> 14

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 6

Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val Ile Leu Gly Val Leu
1 5 10

<210> 7

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Inmunogén sintético

<400> 7

Ala Ala Arg Ala Val Phe Leu Ala Leu
1 5

30 <210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 8

5 Ala Cys Asp Pro His Ser Gly His Phe Val
1 5 10

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15 <400> 9

Ala Cys Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser
1 5 10 15

<210> 10

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 10

Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln
1 5 10 15

Leu

<210> 11

30 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 748 162 T3

<223> Inmunogén sintético

<400> 11

Ala Glu Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr
1 5 10

5

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 12

Ala Glu Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu
1 5 10

15

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 13

Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu
1 5

<210> 14

<211> 14

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

ES 2 748 162 T3

<400> 14

Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg
1 5 10

<210> 15

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Inmunogén sintético

<400> 15

Ala Glu Pro Ile Asn Ile Gln Thr Trp
1 5

15 <210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 16

Ala Phe Leu Pro Trp His Arg Leu Phe
1 5

25

<210> 17

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 17

35

Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala
1 5 10

<210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Inmunogén sintético

 10 <400> 18

 Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu
 1 5

 <210> 19
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Inmunogén sintético

 20 <400> 19

 Ala Leu Asp Val Tyr Asn Gly Leu Leu
 1 5

 <210> 20
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Inmunogén sintético

 <400> 20

 Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val
 1 5

 35 <210> 21

ES 2 748 162 T3

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 21

Ala Leu Gly Gly His Pro Leu Leu Gly Val
1 5 10

10

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 22

Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu
1 5

20

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 23

Ala Leu Lys Asp Val Glu Glu Arg Val
1 5

<210> 24

<211> 9

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 24

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys
1 5

<210> 25

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Inmunogén sintético

<400> 25

Ala Leu Leu Glu Ile Ala Ser Cys Leu
1 5

20 <210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Inmunogén sintético

<400> 26

Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys
1 5

30 <210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 27

5

Ala Leu Pro Tyr Trp Asn Phe Ala Thr Gly
1 5 10

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 28

Ala Leu Ser Val Met Gly Val Tyr Val
1 5

<210> 29

<211> 10

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 29

Ala Leu Trp Pro Trp Leu Leu Met Ala Thr
1 5 10

<210> 30

30

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 30

Ala Leu Trp Pro Trp Leu Leu Met Ala
1 5

5

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 31

Ala Leu Tyr Val Asp Ser Leu Phe Phe Leu
1 5 10

15

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 32

Ala Asn Asp Pro Ile Phe Val Val Leu
1 5

25

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 33

ES 2 748 162 T3

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 37

10

Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg
1 5 10

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

20

<400> 38

Ala Thr Gly Phe Lys Gln Ser Ser Lys Ala Leu Gln Arg Pro Val Ala
1 5 10 15

Ser

<210> 39

<211> 9

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 39

Ala Val Cys Pro Trp Thr Trp Leu Arg
1 5

<210> 40

ES 2 748 162 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 40

Ala Trp Ile Ser Lys Pro Pro Gly Val
1 5

10

<210> 41

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 41

Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser Val Ser Ala Asn Arg Ser
1 5 10 15

20

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 42

Cys Ala Thr Trp Lys Val Ile Cys Lys Ser Cys Ile Ser Gln Thr Pro
1 5 10 15

Gly

<210> 43

ES 2 748 162 T3

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 43

	Cys	Glu	Phe	His	Ala	Cys	Trp	Pro	Ala	Phe	Thr	Val	Leu	Gly	Glu
10	1				5					10					15

<210> 44

<211> 22

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

20

<400> 44

	Cys	Leu	Ser	Arg	Arg	Pro	Trp	Lys	Arg	Ser	Trp	Ser	Ala	Gly	Ser	Cys
	1				5					10					15	
		Pro	Gly	Met	Pro	His	Leu									
					20											

<210> 45

<211> 9

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 45

	Cys	Met	Thr	Trp	Asn	Gln	Met	Asn	Leu
	1				5				

<210> 46

ES 2 748 162 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 46

Cys Gln Trp Gly Arg Leu Trp Gln Leu
1 5

10

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 47

Cys Thr Ala Cys Arg Trp Lys Lys Ala Cys Gln Arg
1 5 10

20

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 48

Asp Pro Ala Arg Tyr Glu Phe Leu Trp
1 5

<210> 49

<211> 25

35

<212> PRT

ES 2 748 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 49

Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu His Val Ile Lys Ser Asp Leu Val Asn
1 5 10 15

Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val
20 25

<210> 50

10

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 50

Asp Val Thr Phe Asn Ile Ile Cys Lys Lys Cys Gly
1 5 10

20

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 51

Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1 5 10

30

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

ES 2 748 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 52

Glu Ala Asp Pro Thr Gly His Ser Tyr
1 5

<210> 53

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 53

Glu Ala Phe Ile Gln Pro Ile Thr Arg
1 5

20

<210> 54

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 54

Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Glu Lys
1 5 10 15

Ser Arg Trp Ser Gly Ser His Gln Phe Glu Gln Leu Ser
20 25

30

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

ES 2 748 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 55

Glu Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val Ile
1 5 10

<210> 56

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 56

Glu Glu Lys Leu Ile Val Val Leu Phe
1 5

20

<210> 57

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 57

Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met
1 5 10

30

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 58

5

Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys
1 5

<210> 59

<211> 13

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 59

Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn
1 5 10

<210> 60

<211> 16

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 60

Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys
1 5 10 15

<210> 61

30

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 61

Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu
1 5 10

5 <210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 62

Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg
1 5

15

<210> 63

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 63

25

Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
1 5 10

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 64

ES 2 748 162 T3

Glu Thr Val Ser Glu Gln Ser Asn Val
1 5

<210> 65

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 65

Glu Val Asp Pro Ala Ser Asn Thr Tyr
1 5

<210> 66

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 66

Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr
1 5

25 <210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 67

Glu Val Asp Pro Ile Gly His Val Tyr
1 5

35

ES 2 748 162 T3

<210> 68
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Inmunogén sintético

 <400> 68
 10 Glu Val Ile Ser Cys Lys Leu Ile Lys Arg
 1 5 10

 <210> 69
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Inmunogén sintético

 20 <400> 69
 Glu Val Tyr Asp Gly Arg Glu His Ser Ala
 1 5 10

 <210> 70
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Inmunogén sintético

 30 <400> 70
 Glu Tyr Leu Gln Leu Val Phe Gly Ile
 1 5

 <210> 71
 35 <211> 9

ES 2 748 162 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 71

Glu Tyr Leu Ser Leu Ser Asp Lys Ile
1 5

10 <210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 72

Glu Tyr Ser Lys Glu Cys Leu Lys Glu Phe
1 5 10

20

<210> 73

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 73

30

Glu Tyr Val Ile Lys Val Ser Ala Arg Val Arg Phe
1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

5 <400> 74

Phe Ile Ala Ser Asn Gly Val Lys Leu Val
1 5 10

<210> 75

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 75

Phe Ile Asn Asp Glu Ile Phe Val Glu Leu
1 5 10

<210> 76

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Inmunogén sintético

<400> 76

Phe Leu Asp Glu Phe Met Glu Gly Val
1 5

30 <210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

ES 2 748 162 T3

<223> Inmunogén sintético

<400> 77

Phe Leu Glu Gly Asn Glu Val Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 78

Phe Leu Phe Leu Leu Phe Phe Trp Leu
1 5

15

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 79

Phe Leu Ile Ile Trp Gln Asn Thr Met
1 5

<210> 80

<211> 21

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

ES 2 748 162 T3

<400> 80

Phe Leu Leu His His Ala Phe Val Asp Ser Ile Phe Glu Gln Trp Leu
1 5 10 15

Gln Arg His Arg Pro
20

<210> 81

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Inmunogén sintético

<400> 81

Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu Pro Val Thr Lys Ala Glu
1 5 10 15

15 <210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 82

Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val
1 5 10

25

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 83

Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val
1 5

<210> 84

5

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Inmunogén sintético

<400> 84

Phe Met Asn Lys Phe Ile Tyr Glu Ile
1 5

15

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 85

Phe Met Val Glu Asp Glu Thr Val Leu
1 5

25

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 86

Phe Pro Ser Asp Ser Trp Cys Tyr Phe
1 5
106

35

ES 2 748 162 T3

Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met
1 5 10 15

Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala
20 25 30

Gln Asp Ala Pro Pro Leu
35

<210> 90

<211> 15

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 90

Gly Asp Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val
1 5 10 15

<210> 91

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Inmunogén sintético

<400> 91

Gly Glu Leu Ile Gly Ile Leu Asn Ala Ala Lys Val Pro Ala Asp
1 5 10 15

25

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 92

Gly Phe Lys Gln Ser Ser Lys Ala Leu
1 5

5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 93

Gly Leu Ala Ser Phe Lys Ser Phe Leu Lys
1 5 10

15

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 94

Gly Leu Cys Thr Leu Val Ala Met Leu
1 5

25

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 95

ES 2 748 162 T3

Gly Leu Pro Pro Asp Val Gln Arg Val
1 5

<210> 96

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 96

Gly Leu Tyr Asp Gly Met Glu His Leu Leu
1 5 10

<210> 97

15 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 97

Gly Arg Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr
1 5 10 15

25 <210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 98

Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln
1 5

35

<210> 99

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 99

10 Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu
1 5 10 15

<210> 100

<211> 13

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

20

<400> 100

Ala Lys Phe Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Ala Ala
1 5 10

<210> 101

<211> 19

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 101

Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile
1 5 10 15

Arg Leu Thr

ES 2 748 162 T3

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 102
10 Gly Val Leu Val Gly Val Ala Leu Ile
1 5

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 103
20 Gly Val Tyr Asp Gly Arg Glu His Thr Val
1 5 10

<210> 104
<211> 9
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético
30

<400> 104
His Leu Phe Gly Tyr Ser Trp Tyr Lys
1 5

35 <210> 105
<211> 12

ES 2 748 162 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 105

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu
1 5 10

10 <210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 106

His Leu Ser Thr Ala Phe Ala Arg Val
1 5

20

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 107

His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val
1 5

30

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

5 <400> 108

His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu Val Ile Asn Lys
1 5 10 15

<210> 109

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 109

His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg
1 5 10

<210> 110

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Inmunogén sintético

<400> 110

Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys
1 5 10

30 <210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

ES 2 748 162 T3

<223> Inmunogén sintético

<400> 111

Ile Gly Arg Ile Ala Glu Cys Ile Leu Gly Met Asn Pro Ser Arg
1 5 10 15

5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 112

Ile Ile Ser Ala Val Val Gly Ile Leu
1 5

15

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 113

Ile Leu Ala Lys Phe Leu His Trp Leu
1 5

30

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 114

Ile Leu Asp Ser Ser Glu Glu Asp Lys
1 5

<210> 115

5

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Inmunogén sintético

<400> 115

Ile Leu Asp Thr Ala Gly Arg Glu Glu Tyr
1 5 10

15

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 116

Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu
1 5

25

<210> 117

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 117

35

Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly
1 5 10

ES 2 748 162 T3

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

10 <400> 118

Ile Leu Thr Val Ile Leu Gly Val Leu
1 5

<210> 119
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

20 <400> 119

Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Phe Ser
1 5

<210> 120
25 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Inmunogén sintético

<400> 120

Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val
1 5

35 <210> 121

ES 2 748 162 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 121

Ile Met Ile Gly Val Leu Val Gly Val
1 5

10

<210> 122

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 122

20

Ile Asn Lys Thr Ser Gly Pro Lys Arg Gly Lys His Ala Trp Thr His
1 5 10 15

Arg Leu Arg Glu
20

<210> 123

<211> 9

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 123

Ile Ser Gly Gly Pro Arg Ile Ser Tyr
1 5

ES 2 748 162 T3

<210> 124

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 124

Ile Ser Pro Asn Ser Val Phe Ser Gln Trp Arg Val Val Cys Asp Ser
1 5 10 15

10

Leu Glu Asp Tyr Asp
20

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

20

<400> 125

Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala Gly
1 5 10 15

Arg

<210> 126

<211> 9

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 126

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val
1 5
119

ES 2 748 162 T3

<210> 127
<211> 11
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

10 <400> 127
Ile Thr Lys Lys Val Ala Asp Leu Val Gly Phe
1 5 10

<210> 128
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético
20

<400> 128
Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val
1 5

<210> 129
25 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Inmunogén sintético

<400> 129
Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Met
1 5

35 <210> 130

ES 2 748 162 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 130

Lys Cys Asp Ile Cys Thr Asp Glu Tyr
1 5

10

<210> 131

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 131

Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr
1 5 10

20

<210> 132

<211> 12

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 132

Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile
1 5 10

<210> 133

<211> 9

35

<212> PRT

ES 2 748 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 133

Lys Glu Leu Glu Gly Ile Leu Leu Leu
1 5

<210> 134

10

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 134

Lys His Ala Trp Thr His Arg Leu Arg Glu Arg Lys Gln Leu Val Val
1 5 10 15

Tyr Glu Glu Ile
20

20

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 135

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu
1 5

30

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 136

Lys Ile Phe Ser Glu Val Thr Leu Lys
1 5

<210> 137

10

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 137

Lys Ile Phe Tyr Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met
1 5 10

20

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 138

Lys Ile Phe Tyr Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr
1 5 10 15

30

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 139

5 Lys Ile Leu Asp Ala Val Val Ala Gln Lys
1 5 10

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15 <400> 140

Lys Ile Asn Lys Asn Pro Lys Tyr Lys
1 5

<210> 141

<211> 31

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 141

Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala
1 5 10 15

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr
20 25 30

<210> 142

30 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 145

5 Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His
 1 5 10 15

<210> 146

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15 <400> 146

Lys Ser Ser Glu Lys Ile Val Tyr Val Tyr Met Lys Leu Asn Tyr Glu
1 5 10 15

Val Met Thr Lys
 20

<210> 147

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 147

Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp Gln Val

1 5

30 <210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 148

5

Lys Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu
1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 149

Lys Val His Pro Val Ile Trp Ser Leu
1 5

<210> 150

<211> 9

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 150

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 151

30

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 151

Lys Tyr Asp Cys Phe Leu His Pro Phe
1 5

5 <210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 152

Lys Tyr Val Gly Ile Glu Arg Glu Met
1 5

15

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 153

Leu Ala Ala Leu Pro His Ser Cys Leu
1 5

25

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 154

ES 2 748 162 T3

Leu Gly Phe Lys Val Thr Leu Pro Pro Phe Met Arg Ser Lys Arg Ala
1 5 10 15

Ala Asp Phe His
20

<210> 158

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 158

Leu Gly Pro Gly Arg Pro Tyr Arg
1 5

<210> 159

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 159

Leu His His Ala Phe Val Asp Ser Ile Phe
1 5 10

25 <210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 160

ES 2 748 162 T3

Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
1 5

<210> 161

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 161

Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 162

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 162

Leu Lys Leu Ser Gly Val Val Arg Leu
1 5

25 <210> 163

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 163

Leu Leu Ala Asn Gly Arg Met Pro Thr Val Leu Gln Cys Val Asn
1 5 10 15

35

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 164

10

Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu Arg Leu
1 5 10

<210> 165

<211> 14

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

20

<400> 165

Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met
1 5 10

<210> 166

<211> 25

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 166

Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala
1 5 10 15

Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln
20 25

ES 2 748 162 T3

<210> 167
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 167
10 Leu Leu Phe Gly Leu Ala Leu Ile Glu Val
1 5 10

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 168
20 Leu Leu Gly Ala Thr Cys Met Phe Val
1 5

<210> 169
<211> 9
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético
30
<400> 169

Leu Leu Gly Pro Gly Arg Pro Tyr Arg
1 5

<210> 170
35 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 170

Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val
1 5

10 <210> 171

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 171

Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu Pro Val Thr Lys Ala Glu
1 5 10

20

<210> 172

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 172

30

Leu Leu Leu Asp Asp Leu Leu Val Ser Ile
1 5 10

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

5 <400> 173

Leu Leu Leu Leu Thr Val Leu Thr Val
1 5

<210> 174

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 174

Leu Leu Trp Ser Phe Gln Thr Ser Ala
1 5

<210> 175

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Inmunogén sintético

<400> 175

Leu Leu Tyr Lys Leu Ala Asp Leu Ile
1 5

30 <210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 176

Leu Met Leu Gln Asn Ala Leu Thr Thr Met
1 5 10

5

<210> 177

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 177

Leu Pro Ala Val Val Gly Leu Ser Pro Gly Glu Gln Glu Tyr
1 5 10

15

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 178

Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu
1 5

<210> 179

<211> 9

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

ES 2 748 162 T3

<400> 179

Leu Pro Arg Trp Pro Pro Pro Gln Leu
1 5

<210> 180

5

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Inmunogén sintético

<400> 180

Leu Pro Ser Ser Ala Asp Val Glu Phe
1 5

15

<210> 181

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 181

Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His
1 5 10

25

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 182

Leu Ser Arg Leu Ser Asn Arg Leu Leu
1 5
137

35

<210> 183
 <211> 15
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Inmunogén sintético

10 <400> 183

Leu	Thr	Asp	Leu	Gln	Pro	Tyr	Met	Arg	Gln	Phe	Val	Ala	His	Leu
1				5					10					15

<210> 184
 <211> 13
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Inmunogén sintético

20 <400> 184

Leu	Trp	Trp	Val	Asn	Asn	Gln	Ser	Leu	Pro	Val	Ser	Pro
1				5					10			

<210> 185
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Inmunogén sintético

<400> 185

Leu	Tyr	Ala	Thr	Val	Ile	His	Asp	Ile
1				5				

35 <210> 186

ES 2 748 162 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 186

Leu Tyr Ser Ala Cys Phe Trp Trp Leu
1 5

10

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 187

Leu Tyr Val Asp Ser Leu Phe Phe Leu
1 5

20

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 188

Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr
1 5 10

<210> 189

<211> 9

35

<212> PRT

ES 2 748 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 189

Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val
1 5

<210> 190

10

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 190

Met Ile Phe Glu Lys His Gly Phe Arg Arg Thr Thr Pro Pro
1 5 10

20

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 191

Met Lys Leu Asn Tyr Glu Val Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys Val Thr
1 5 10 15

Leu Pro Pro Phe
20

30

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 192

Met Leu Ala Val Ile Ser Cys Ala Val
1 5

<210> 193

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 193

Met Leu Leu Ala Val Leu Tyr Cys Leu
1 5

20

<210> 194

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 194

Met Leu Met Ala Gln Glu Ala Leu Ala Phe Leu
1 5 10

30

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 195

5

Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala
1 5

<210> 196

<211> 20

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 196

Met Pro Arg Glu Asp Ala His Phe Ile Tyr Gly Tyr Pro Lys Lys Gly
1 5 10 15

His Gly His Ser
20

<210> 197

<211> 9

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 197

Met Ser Leu Gln Arg Gln Phe Leu Arg
1 5

<210> 198

30

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 198

5 Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro Arg
1 5

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15 <400> 199

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
1 5

<210> 200

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 200

Asn Pro Pro Ser Met Val Ala Ala Gly Ser Val Val Ala Ala Val
1 5 10 15

<210> 201

30 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 201

Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val Ser Ala Ser Gly
 1 5 10

5 <210> 202

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 202

Asn Ser Asn His Val Ala Ser Gly Ala Gly Glu Ala Ala Ile Glu Thr
 1 5 10 15

Gln Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ile Val
 20 25

15

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 203

Asn Ser Gln Pro Val Trp Leu Cys Leu
 1 5

25

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 204

Asn Thr Tyr Ala Ser Pro Arg Phe Lys
1 5

5 <210> 205

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 205

Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe
1 5

15

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 206

Asn Tyr Lys Arg Cys Phe Pro Val Ile
1 5

25

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 207

ES 2 748 162 T3

Asn Tyr Asn Asn Phe Tyr Arg Phe Leu
1 5

<210> 208

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 208

Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly
1 5 10 15

Val Thr Ser Ala
20

<210> 209

15 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 209

Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg
1 5 10

25 <210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 210

ES 2 748 162 T3

Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr
1 5 10

<210> 211

<211> 13

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 211

Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln
1 5 10

<210> 212

15

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Inmunogén sintético

<400> 212

Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg
20 25

25

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 213

ES 2 748 162 T3

Pro Leu Leu Glu Asn Val Ile Ser Lys
1 5

5 <210> 214
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 214

Pro Leu Pro Pro Ala Arg Asn Gly Gly Leu
1 5 10

15 <210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 215

Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val
1 5

25 <210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 216

Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser Ala Val
1 5

35

ES 2 748 162 T3

<210> 217

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 217

10

Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu Glu Tyr
 1 5 10 15

<210> 218

<211> 9

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

20

<400> 218

Pro Val Thr Trp Arg Arg Ala Pro Ala
 1 5

<210> 219

25

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Inmunogén sintético

<400> 219

Pro Tyr Tyr Phe Ala Ala Glu Leu Pro Pro Arg Asn Leu Pro Glu Pro
 1 5 10 15

35

<210> 220

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 220

Gln Cys Ser Gly Asn Phe Met Gly Phe
1 5

10 <210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 221

Gln Cys Thr Glu Val Arg Ala Asp Thr Arg Pro Trp Ser Gly Pro
1 5 10 15

20

<210> 222

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 222

Gln Gly Ala Met Leu Ala Ala Gln Glu Arg Arg Val Pro Arg Ala Ala
1 5 10 15

30

Glu Val Pro Arg
20

<210> 223

<211> 9

ES 2 748 162 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 223

Gln Gly Gln His Phe Leu Gln Lys Val
1 5

10 <210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 224

Gln Leu Ala Val Ser Val Ile Leu Arg Val
1 5 10

20 <210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 225

30 Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
1 5 10 15

<210> 226

<211> 8

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>
 <223> Inmunogén sintético

5 <400> 226

Gln Gln Ile Thr Lys Thr Glu Val
 1 5

<210> 227
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Inmunogén sintético

15 <400> 227

Gln Arg Pro Tyr Gly Tyr Asp Gln Ile Met
 1 5 10

<210> 228
 20 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Inmunogén sintético

<400> 228

Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn Gly Thr Phe
 1 5 10

30 <210> 229
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 229

Arg Ala Gly Leu Gln Val Arg Lys Asn Lys
1 5 10

5

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 230

Arg Glu Pro Phe Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Ile Arg
1 5 10 15

15

<210> 231

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 231

Arg Glu Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu
1 5 10

<210> 232

<211> 9

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

ES 2 748 162 T3

<400> 232

Arg Ile Ala Glu Cys Ile Leu Gly Met
1 5

<210> 233

5

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Inmunogén sintético

<400> 233

Arg Lys Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg
1 5 10 15

15

<210> 234

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 234

Arg Lys Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala
1 5 10 15

25

<210> 235

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 235

35

Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala
1 5 10

ES 2 748 162 T3

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

10 <400> 236

Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val
1 5

<210> 237
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

20 <400> 237

Arg Leu Met Lys Gln Asp Phe Ser Val
1 5

<210> 238
25 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Inmunogén sintético

<400> 238

Arg Leu Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys
1 5

35 <210> 239

ES 2 748 162 T3

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 239

Arg Leu Ser Ser Cys Val Pro Val Ala
1 5

10 <210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 240

Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val
1 5

20 <210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Inmunogén sintético

30 <400> 241

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val
1 5

<210> 242
<211> 15
<212> PRT

35

ES 2 748 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 242

Arg Met Pro Thr Val Leu Gln Cys Val Asn Val Ser Val Val Ser
1 5 10 15

<210> 243

10

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 243

Arg Asn Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys Ser
1 5 10

20

<210> 244

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 244

Arg Asn Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His Val Gly Thr
1 5 10 15

Gln Cys Ala Leu Thr Arg Arg
20

30

<210> 245

<211> 15

<212> PRT

ES 2 748 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 245

Arg Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile
1 5 10 15

<210> 246

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 246

Arg Pro His Val Pro Glu Ser Ala Phe
1 5

20

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Inmunogén sintético

<400> 247

Arg Gln Lys Arg Ile Leu Val Asn Leu
1 5

30

<210> 248

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 248

5 Arg Ser Asp Ser Gly Gln Gln Ala Arg Tyr
1 5 10

<210> 249

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15 <400> 249

Arg Thr Lys Gln Leu Tyr Pro Glu Trp
1 5

<210> 250

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 250

Arg Val Ile Lys Asn Ser Ile Arg Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 251

30 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 251

Arg Val Arg Phe Phe Phe Pro Ser Leu
1 5

5 <210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 252

Arg Tyr Gln Leu Asp Pro Lys Phe Ile
1 5

15

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 253

Ser Ala Phe Pro Thr Thr Ile Asn Phe
1 5

25

<210> 254

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 254

ES 2 748 162 T3

Ser Ala Trp Ile Ser Lys Pro Pro Gly Val
1 5 10

<210> 255

<211> 9

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 255

Ser Ala Tyr Gly Glu Pro Arg Lys Leu
1 5

<210> 256

15

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Inmunogén sintético

<400> 256

Ser Glu Ile Trp Arg Asp Ile Asp Phe
1 5

25

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 257

Ser Glu Leu Phe Arg Ser Gly Leu Asp Ser Tyr
1 5 10

35

ES 2 748 162 T3

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 258
10 Ser Glu Ser Ile Lys Lys Lys Val Leu
1 5

<210> 259
<211> 8
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 259
20 Ser Glu Ser Leu Lys Met Ile Phe
1 5

<210> 260
<211> 9
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético
30
<400> 260

Ser Phe Ser Tyr Thr Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 261
35 <211> 9

ES 2 748 162 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 261

Ser His Glu Thr Val Ile Ile Glu Leu
1 5

10 <210> 262

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 262

Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1 5

20

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 263

30

Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser Leu Ala Val
1 5 10

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

5 <400> 264

Ser Leu Phe Glu Gly Ile Asp Ile Tyr Thr
1 5 10

<210> 265

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 265

Ser Leu Phe Pro Asn Ser Pro Lys Trp Thr Ser Lys
1 5 10

<210> 266

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Inmunogén sintético

<400> 266

Ser Leu Phe Arg Ala Val Ile Thr Lys
1 5

30 <210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

ES 2 748 162 T3

<223> Inmunogén sintético

<400> 267

Ser Leu Gly Trp Leu Phe Leu Leu Leu
1 5

5

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 268

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys
1 5

15

<210> 269

<211> 14

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 269

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe
1 5 10

<210> 270

<211> 9

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

ES 2 748 162 T3

<400> 270

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 271

5

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Inmunogén sintético

<400> 271

Ser Leu Pro Tyr Trp Asn Phe Ala Thr Gly
1 5 10

15

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 272

Ser Leu Ser Lys Ile Leu Asp Thr Val
1 5

25

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 273

Ser Leu Tyr Lys Phe Ser Pro Phe Pro Leu
1 5 10
166

35

ES 2 748 162 T3

<210> 274
<211> 10
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

10 <400> 274

Ser Leu Tyr Ser Phe Pro Glu Pro Glu Ala
1 5 10

<210> 275
<211> 8
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

20 <400> 275

Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile
1 5

<210> 276
25 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Inmunogén sintético

<400> 276

Ser Pro Arg Trp Trp Pro Thr Cys Leu
1 5

35 <210> 277

ES 2 748 162 T3

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 277

Ser Pro Ser Ser Asn Arg Ile Arg Asn Thr
1 5 10

10

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 278

Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr
1 5

20

<210> 279

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 279

Ser Arg Phe Gly Gly Ala Val Val Arg
1 5

<210> 280

<211> 13

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 280

Ser Ser Ala Leu Leu Ser Ile Phe Gln Ser Ser Pro Glu
1 5 10

<210> 281

10

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 281

Ser Ser Asp Tyr Val Ile Pro Ile Gly Thr Tyr
1 5 10

20

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 282

Ser Ser Lys Ala Leu Gln Arg Pro Val
1 5

30

<210> 283

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 748 162 T3

<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 283

5 Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala
1 5

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

15 <400> 284

Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val
1 5

<210> 285
<211> 9
20 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

25 <400> 285

Ser Val Ala Ser Thr Ile Thr Gly Val
1 5

<210> 286
30 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 286

Ser Val Asp Tyr Phe Phe Val Trp Leu
1 5

5 <210> 287

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 287

Ser Val Ser Glu Ser Asp Thr Ile Arg Ser Ile Ser Ile Ala Ser
1 5 10 15

15

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 288

Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu
1 5

25

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 289

ES 2 748 162 T3

Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Phe
1 5

<210> 290

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 290

Ser Tyr Leu Gln Asp Ser Asp Pro Asp Ser Phe Gln Asp
1 5 10

<210> 291

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 291

Thr Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe
1 5

25 <210> 292

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 292

ES 2 748 162 T3

Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu
1 5

<210> 296

<211> 9

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 296

Thr Leu Met Ser Ala Met Thr Asn Leu
1 5

<210> 297

15

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Inmunogén sintético

<400> 297

Thr Leu Asn Asp Glu Cys Trp Pro Ala
1 5

25

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 298

Thr Leu Pro Gly Tyr Pro Pro His Val
1 5

35

ES 2 748 162 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 302

Thr Pro Arg Leu Pro Ser Ser Ala Asp Val Glu Phe
1 5 10

10 <210> 303

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 303

Thr Ser Cys Ile Leu Glu Ser Leu Phe Arg Ala Val Ile Thr Lys
1 5 10 15

20

<210> 304

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 304

Thr Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr
1 5 10

30

<210> 305

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

5 <400> 305

Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His His Met Val Lys Ile Ser Gly
1 5 10 15

<210> 306

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 306

Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro Ile Pro Glu
1 5 10 15

Pro Glu

20 <210> 307

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 307

Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg
1 5 10

30

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 308

5

Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser Asn Leu
1 5

<210> 309

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 309

Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu
1 5

<210> 310

<211> 13

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 310

Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn Leu Ser Leu Ser Cys
1 5 10

<210> 311

30

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 311

Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu
1 5

5 <210> 312

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 312

Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu
1 5 10 15

15

<210> 313

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 313

Val Gly Gln Asp Val Ser Val Leu Phe Arg Val Thr Gly Ala Leu Gln
1 5 10 15

25

<210> 314

<211> 12

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35 <400> 314

ES 2 748 162 T3

Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gln Leu
 1 5 10

<210> 315

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 315

Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val
 1 5 10

<210> 316

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 316

Val Leu Asp Gly Leu Asp Val Leu Leu
 1 5

25 <210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 317

Val Leu Phe Tyr Leu Gly Gln Tyr
 1 5

35

ES 2 748 162 T3

<210> 318
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Inmunogén sintético

 <400> 318
 Val Leu His Trp Asp Pro Glu Thr Val
 1 5
 10

 <210> 319
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Inmunogén sintético

 20 <400> 319
 Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly
 1 5 10

 <210> 320
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Inmunogén sintético
 30

 <400> 320
 Val Leu Leu Gln Ala Gly Ser Leu His Ala
 1 5 10

 <210> 321
 35 <211> 10

ES 2 748 162 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 321

Val Leu Pro Asp Val Phe Ile Arg Cys Val
1 5 10

10 <210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 322

Val Leu Pro Asp Val Phe Ile Arg Cys
1 5

20

<210> 323

<211> 9

<212> **PRT**

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 323

Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys
1 5

30

<210> 324

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>
 <223> Inmunogén sintético

5 <400> 324

Val Leu Tyr Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Val
 1 5 10

<210> 325
 <211> 26
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Inmunogén sintético

15 <400> 325

Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu
 1 5 10 15

Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg
 20 25

<210> 326
 20 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Inmunogén sintético

<400> 326

Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr
 1 5 10

30 <210> 327
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>
<223> Inmunogén sintético

5 <400> 327
Val Arg Ile Gly His Leu Tyr Ile Leu
1 5

<210> 328
<211> 9
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

15 <400> 328
Val Ser Ser Phe Phe Ser Tyr Thr Leu
1 5

<210> 329
20 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> Inmunogén sintético

<400> 329
Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly Ile
1 5

30 <210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 330

Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val
1 5

5

<210> 331

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 331

Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly
1 5

15

<210> 332

<211> 9

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 332

Val Tyr Phe Phe Leu Pro Asp His Leu
1 5

<210> 333

<211> 18

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

ES 2 748 162 T3

<400> 333

Trp Glu Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val Tyr Met Lys
1 5 10 15

Arg Lys

<210> 334

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Inmunogén sintético

<400> 334

Trp Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Ile
1 5

15 <210> 335

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 335

Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp
1 5 10 15

25

<210> 336

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 336

Trp Gln Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe
1 5

<210> 337

5

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Inmunogén sintético

<400> 337

Trp Arg Arg Ala Pro Ala Pro Gly Ala
1 5

15

<210> 338

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 338

Tyr Ala Cys Phe Val Ser Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser
1 5 10 15

25

<210> 339

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 339

ES 2 748 162 T3

Tyr Phe Ser Lys Lys Glu Trp Glu Lys Met Lys Ser Ser Glu Lys Ile
1 5 10 15

Val Tyr Val Tyr
20

<210> 340

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 340

Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
1 5

<210> 341

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 341

Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Val
1 5

25

<210> 342

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 342

ES 2 748 162 T3

Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile
1 5 10

<210> 343

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 343

Tyr Leu Gln Leu Val Phe Gly Ile Glu Val
1 5 10

<210> 344

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 344

Tyr Leu Ser Gly Ala Asn Leu Asn Leu
1 5

25 <210> 345

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 345

Tyr Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys
1 5 10

35

ES 2 748 162 T3

<210> 346
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 346
10 Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val
1 5

<210> 347
<211> 10
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

20 <400> 347
Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile
1 5 10

<210> 348
<211> 8
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

30 <400> 348
Tyr Arg Pro Arg Pro Arg Arg Tyr
1 5

<210> 349
35 <211> 15

ES 2 748 162 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Inmunogén sintético

<400> 349

Tyr	Ser	Val	Tyr	Phe	Asn	Leu	Pro	Ala	Asp	Thr	Ile	Tyr	Thr	Asn
1				5					10					15

10 <210> 350

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 350

Tyr	Ser	Trp	Arg	Ile	Asn	Gly	Ile	Pro	Gln	Gln	His	Thr	Gln	Val
1				5					10					15

20 <210> 351

<211> 10

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30 <400> 351

Tyr	Val	Asp	Phe	Arg	Glu	Tyr	Glu	Tyr	Tyr
1				5					10

<210> 352

<211> 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>
<223> Inmunogén sintético

5 <400> 352

Tyr Tyr Trp Pro Arg Pro Arg Arg Tyr
1 5

<210> 353
<211> 9
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

15 <400> 353

Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Phe Ser
1 5

<210> 354
20 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> Inmunogén sintético

<400> 354

Ser Val Asp Tyr Phe Phe Val Trp Leu
1 5

30 <210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 355

Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val
1 5

5

<210> 356

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 356

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
1 5

15

<210> 357

<211> 9

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 357

Gly Leu Cys Thr Leu Val Ala Met Leu
1 5

<210> 358

<211> 9

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

ES 2 748 162 T3

<400> 358

Ser Val Ala Ser Thr Ile Thr Gly Val
1 5

<210> 359

5

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Inmunogén sintético

<400> 359

Val Met Ala Gly Asp Ile Tyr Ser Val
1 5

15

<210> 360

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 360

Ala Leu Ala Asp Gly Val Gln Lys Val
1 5

25

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

<400> 361

ES 2 748 162 T3

Leu Leu Gly Ala Thr Cys Met Phe Val
1 5

<210> 362

<211> 9

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 362

Ser Val Phe Ala Gly Val Val Gly Val
1 5

<210> 363

15

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Inmunogén sintético

<400> 363

Ala Leu Phe Asp Gly Asp Pro His Leu
1 5

25

<210> 364

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 364

Tyr Val Asp Pro Val Ile Thr Ser Ile
1 5

35

ES 2 748 162 T3

<210> 365
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 365

10 Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val
1 5

<210> 366
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Inmunogén sintético

<400> 366

20 Leu Ala Ala Leu Pro His Ser Cys Leu
1 5

<210> 367
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Inmunogén sintético

30

<400> 367

Ser Gln Asp Asp Ile Lys Gly Ile Gln Lys Leu Tyr Gly Lys Arg Ser
1 5 10 15

<210> 368
<211> 10

35

ES 2 748 162 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Inmunogén sintético

<400> 368

	Phe	Leu	Pro	Ser	Asp	Phe	Phe	Pro	Ser	Val
	1				5					10

10

<210> 369
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Inmunogén sintético

<400> 369

	Phe	Leu	Pro	Ser	Asp	Phe	Phe	Pro	Ser	Val
	1				5					10

20

<210> 370
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Inmunogén sintético

<400> 370

	Thr	Leu	Gly	Glu	Phe	Leu	Lys	Leu	Asp	Arg	Glu	Arg	Ala	Lys	Asn
	1				5					10					15

30

<210> 371
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Inmunogén sintético

5 <400> 371

Thr Phe Ser Tyr Val Asp Pro Val Ile Thr Ser Ile Ser Pro Lys Tyr
1 5 10 15

Gly Met Glu Thr
20

<210> 372

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 372

Ala Met Thr Gln Leu Leu Ala Gly Val
1 5

<210> 373

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Inmunogén sintético

<400> 373

Lys Val Phe Ala Gly Ile Pro Thr Val
1 5

30 <210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>
<223> Inmunogén sintético

5 <400> 374

Ala Ile Ile Asp Gly Val Glu Ser Val
1 5

<210> 375
<211> 9
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

15 <400> 375

Gly Leu Trp His His Gln Thr Glu Val
1 5

<210> 376
20 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> Inmunogén sintético

<400> 376

Asn Leu Asp Thr Leu Met Thr Tyr Val
1 5

30 <210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>

ES 2 748 162 T3

<223> Inmunogén sintético

<400> 377

Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
1 5

5

<210> 378

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 378

Leu Thr Phe Gly Asp Val Val Ala Val
1 5

15

<210> 379

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 379

Thr Met Leu Ala Arg Leu Ala Ser Ala
1 5

25

<210> 380

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

35

ES 2 748 162 T3

<400> 380

Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val
1 5

<210> 381

5 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Inmunogén sintético

<400> 381

Met His Gln Lys Arg Thr Ala Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro
1 5 10 15
Arg Lys Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp
20 25 30

15

<210> 382

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 382

25 Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile
1 5 10

<210> 383

<211> 20

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

35 <400> 383

ES 2 748 162 T3

His Asp Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg
 1 5 10 15

Arg Glu Val Tyr
 20

<210> 384

<211> 25

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 384

Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp
 1 5 10 15

Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn
 20 25

<210> 385

15 <211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Inmunogén sintético

<400> 385

Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val Cys
 1 5 10 15

Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile
 20 25

25 <210> 386

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 386

Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr
1 5 10 15

5 Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu
20 25

<210> 387

<211> 25

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15 <400> 387

His Tyr Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn
1 5 10 15

Lys Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg
20 25

<210> 388

<211> 32

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 388

Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ile Arg Cys Ile Asn Cys Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu Lys
20 25 30

<210> 389

ES 2 748 162 T3

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 389

Arg Cys Ile Asn Cys Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg
1 5 10 15

His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr
20 25 30

10

<210> 390

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 390

Asp Lys Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg
1 5 10 15

Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu
20 25 30

20

<210> 391

<211> 35

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 391

ES 2 748 162 T3

Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln
1 5 10 15

Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser
20 25 30

Glu Glu Glu
35

<210> 392

<211> 35

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

10

<400> 392

Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu
1 5 10 15

Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn
20 25 30

Ile Val Thr
35

<210> 393

15

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Inmunogén sintético

<400> 393

Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys
1 5 10 15

Cys Lys Cys Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val
20 25 30

Asp Ile Arg
35

<210> 394
 <211> 35
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Inmunogén sintético

10 <400> 394

Thr	Leu	Arg	Leu	Cys	Val	Gln	Ser	Thr	His	Val	Asp	Ile	Arg	Thr	Leu
1				5					10					15	
Glu	Asp	Leu	Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Gly	Ile	Val	Cys	Pro	Ile	Cys	Ser
			20					25					30		
Gln	Lys	Pro													
		35													

<210> 395
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Inmunogén sintético

20 <400> 395

Ala	Leu	Pro	Phe	Gly	Phe	Ile	Leu	Val
1				5				

<210> 396
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Inmunogén sintético

ES 2 748 162 T3

<400> 396

Thr Leu Ala Asp Phe Asp Pro Arg Val
1 5

<210> 397

5

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Inmunogén sintético

<400> 397

Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val
1 5

15

<210> 398

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 398

Ser Ile Met Thr Tyr Asp Phe His Gly Ala
1 5 10

25

<210> 399

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 399

35

Ala Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu
1 5 10 15

ES 2 748 162 T3

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

10 <400> 400

Phe Leu Tyr Asp Asp Asn Gln Arg Val
1 5

<210> 401
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Inmunogén sintético

20 <400> 401

Tyr Leu Ile Glu Leu Ile Asp Arg Val
1 5

<210> 402
25 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Inmunogén sintético

<400> 402

Asn Leu Met Glu Gln Pro Ile Lys Val
1 5

35 <210> 403

ES 2 748 162 T3

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 403

Phe Leu Ala Glu Asp Ala Leu Asn Thr Val
1 5 10

10

<210> 404

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 404

Ala Leu Met Glu Gln Gln His Tyr Val
1 5

20

<210> 405

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

30

<400> 405

Ile Leu Asp Asp Ile Gly His Gly Val
1 5

<210> 406

<211> 9

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

5

<400> 406

Lys Leu Asp Val Gly Asn Ala Glu Val
1 5

<210> 407

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Inmunogén sintético

<400> 407

Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe Tyr
1 5

20

<210> 408

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 408

Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu Pro Phe
1 5 10

30

<210> 409

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 748 162 T3

<220>

<223> Inmunogén sintético

<400> 409

5

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
1 5

<210> 410

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

15

<400> 410

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
1 5

<210> 411

<211> 23

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunogén sintético

25

<400> 411

Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu Lys Phe Phe His Arg Thr Cys
1 5 10 15

Lys Cys Thr Gly Asn Phe Ala
20

<210> 412

30

<211> 15

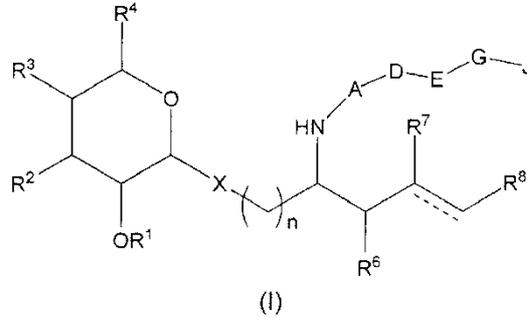
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:

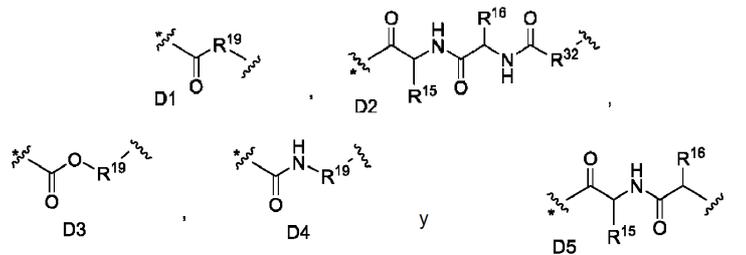
A. un compuesto de la fórmula (I):



5 en donde:

A es un grupo conector auto-inmolativo;

D se selecciona del grupo que consiste en:



10 en donde * indica un punto de unión del grupo D al grupo A;

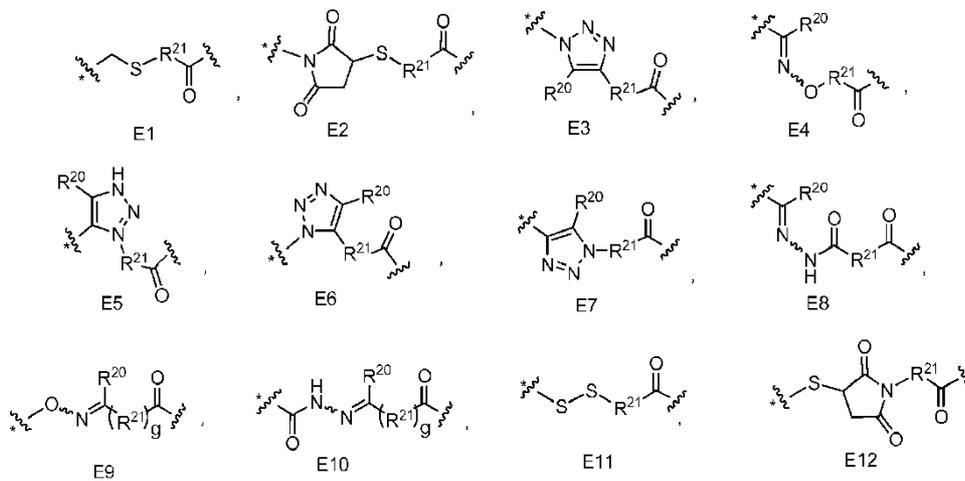
R¹⁵ es una cadena lateral de uno de los siguientes aminoácidos: L-lisina, L-citulina, L-arginina, L-glutamina o L-treonina;

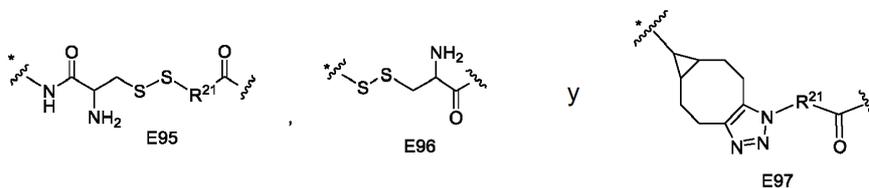
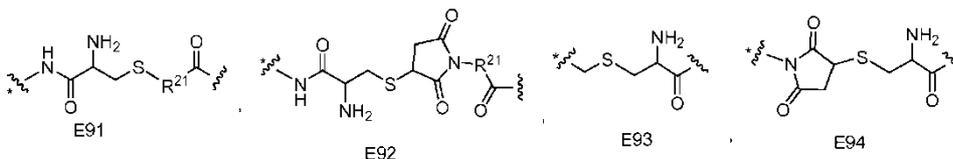
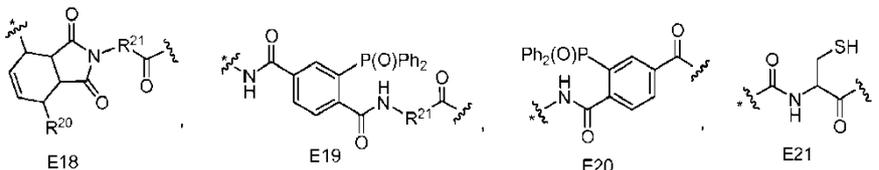
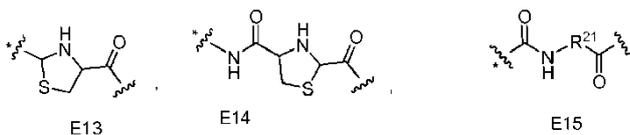
R¹⁶ es una cadena lateral de un aminoácido hidrófobo;

R¹⁹ es un grupo alquileo;

15 R³² es un grupo alquileo o un grupo O-alquileo en donde el O está unido al grupo carbonilo de D2;

E se selecciona del grupo que consiste en:





- 5 en donde * indica un punto de unión del grupo E al grupo D;
 R^{20} es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R^{21} es un grupo alquileo;
g es 0 cuando R^{20} es H o g es 1 cuando R^{20} es alquilo C_1-C_6 ;
- 10 a condición de que E sea E18 solo cuando D sea D1, D2 o D3 y a condición de que E sea E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E15, E20, E21, E93, E94 o E96 solo cuando D sea D1, D2, D3 o D4; y a condición de que E sea E91, E92 o E95 solo cuando D sea D5 y a condición de que E sea E97 solo cuando D sea D2;
- G está ausente o G es una secuencia de aminoácidos de hasta 6 aminoácidos, unida mediante su extremo N al grupo E y mediante su extremo C al grupo J;
- 15 J es un antígeno peptídico, opcionalmente sustituido en sus extremos N y/o C con hasta 6 aminoácidos seleccionados del grupo de restos flanqueantes naturales para el antígeno, y opcionalmente terminado con NH_2 en el extremo C de manera que se proporcione una amida de extremo C, y unido al grupo G mediante su extremo N o, en donde G está ausente, unido al grupo E mediante su extremo N;
- 20 R^1 es H o glucosilo, a condición de que si R^1 es glucosilo entonces R^2 y R^3 sean ambos OH y R^4 sea CH_2OH ;
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F y OR^{10} ; a condición de que si R^2 es H, F u OR^{10} , entonces R^1 sea H, R^3 sea OH y R^4 sea CH_2OH ;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F y OR^{10} ; a condición de que si R^3 es H, F u OR^{10} , entonces R^1 sea H, R^2 sea OH y R^4 sea CH_2OH ;
- 25 R^4 es CH_3 , CH_2OH , CH_2OCOR^{11} , CH_2OR^{10} , CH_2OR^{11} , CH_2OSO_3H , CH_2SH , CH_2SR^{11} , CH_2SOR^{11} , $CH_2SO_2R^{11}$, $CH_2PO_3H_2$, $CH_2OP(O)(OH)_2$, $CH_2OP(O)(OH)(OR^{11})$, $CH_2OP(O)(OR^{11})_2$, CO_2H , CH_2NHCOR^{11} , $CH_2NHCO_2R^{11}$, $CH_2NHCONH_2$, $CH_2NHCONHR^{11}$, $CH_2NHCON(R^{11})_2$, $CH_2N(R^{11})_2$, $CH_2NHSO_2R^{11}$; a condición de que si R^4 es distinto de CH_2OH , entonces R^1 es H y R^2 y R^3 son OH;
- R^6 es OR^{12} , OH o H;
- 30 R^7 es OR^{12} , OH o H; a condición de que al menos uno de R^6 y R^7 sea OR^{12} ; en donde cuando R^6 es OR^{12} , R^7 es H, R^8 es alquilo C_1-C_{15} y X es O, ----- indica un doble enlace opcional que une el carbono adyacente a R^7 con el carbono adyacente a R^8 ;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₅ que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada, en donde la cadena de carbono incorpora opcionalmente uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, uno o más átomos de oxígeno y/o un grupo arilo opcionalmente sustituido terminal o no terminal;

R¹⁰ es glucosilo;

5 R¹¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o aralquilo;

10 R¹² es acilo C₆-C₃₀ que tiene una cadena de carbono lineal o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo en las posiciones 2 y/o 3 del grupo acilo y/o un grupo arilo de extremo de cadena opcionalmente sustituido y que opcionalmente incorpora uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, y/o uno o más grupos arileno opcionalmente sustituidos y en donde la cadena de carbono se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de deuterio; en donde los sustituyentes opcionales en los grupos arilo y arileno se pueden seleccionar de halógeno, ciano, dialquilamino, C₁-C₆ amida, nitro, alcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₆ y tioalquilo C₁-C₆;

X es O, CH₂ o S;

n es 1 cuando X es O o S; o n es 0 o 1 cuando X es CH₂;

15 en donde donde X es CH₂, entonces lo siguiente debe ser todo cierto: la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros en la fórmula (I) es α-D-galacto; R¹ es H; R² y R³ son ambos OH; R⁴ es CH₂OH, CH₂OR¹⁰ o CH₂OR¹¹; y:

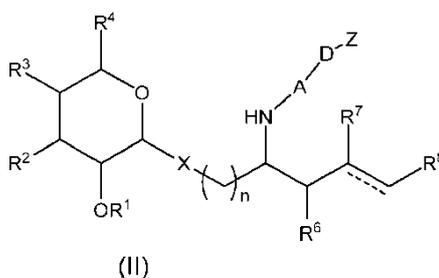
20 o bien R⁶ es OH y R⁷ es OR¹² y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 es (2S, 3S, 4R), (2S, 3S, 4S), (2R, 3S, 4S), (2R, 3S, 4R) o (2S, 3R, 4S); o R⁶ es OR¹² y R⁷ es H, y R⁸ es C₁₃H₂₇ y la estereoquímica en los átomos de carbono 2 y 3 es (2S, 3S);

en donde donde X es S, entonces lo siguiente debe ser todo cierto: la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros en la fórmula (I) es α-D-galacto; R¹ es H; R² y R³ son ambos OH; R⁴ es CH₂OH, CH₂OR¹⁰, CH₂OR¹¹ o CO₂H; y:

25 o bien R⁶ es OH y R⁷ es OR¹² y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 y 4 es (2S, 3S, 4R); o R⁶ es OR¹² y R⁷ es H y la estereoquímica en los átomos de carbono 2 y 3 es (2S, 3S);

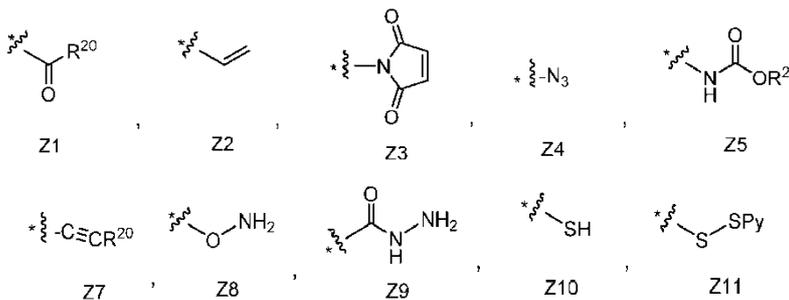
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

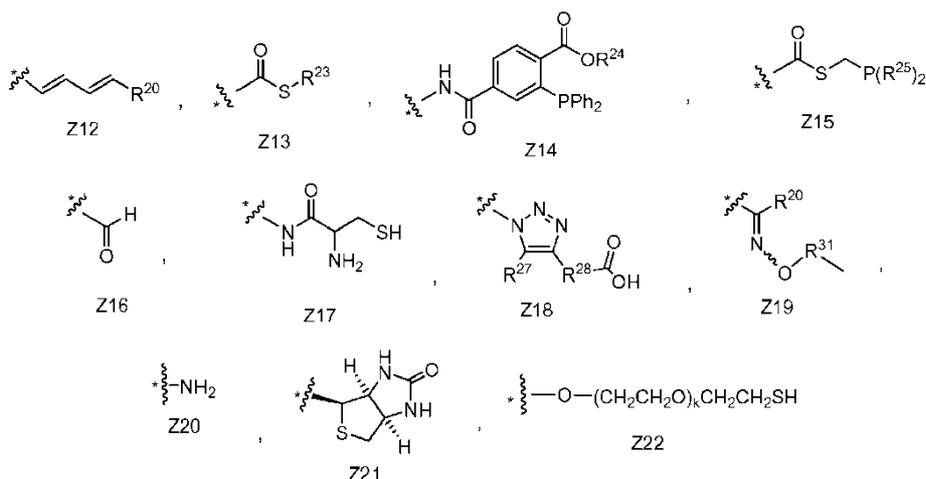
B. un compuesto de la fórmula (II):



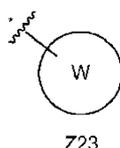
30 en donde A, D, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R³², y n son todos como se define en la reivindicación 1A;

Z se selecciona del grupo que consiste en:





y



5

en donde * indica un punto de unión del grupo Z al grupo D, excepto como se define para Z23;

R²⁰ es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I);

R²³ es arilo, aralquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

R²⁴ es alquilo C₁-C₆;

10 R²⁵ es *p*-C₆H₄L en donde L es H, metoxi, COOH, C(O)NHCH₂COOH o CH₂CH₂NMe₂;

R²⁶ es aralquilo;

R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;

R²⁸ es alquileno;

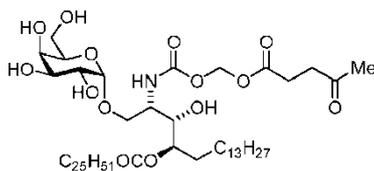
R³¹ es (CH₂CH₂O)_k

15 k es un número entero desde 2 hasta 100;

20 W es un anillo de ciclooctinilo opcionalmente sustituido; o W es un sistema de anillos bicíclicos o tricíclicos condensados que comprende un anillo de ciclooctinilo opcionalmente sustituido condensado con uno o más grupos arilo o uno o más grupos cicloalquilo; en donde el anillo de ciclooctinilo contiene opcionalmente un átomo de N dentro del anillo, átomo de N que se sustituye opcionalmente con un grupo acilo; y en donde el anillo de ciclooctinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi y aralquilo, en donde la parte de arilo de este grupo se sustituye opcionalmente con un ácido carboxílico; y en donde * o uno de los sustituyentes opcionales comprende un punto de unión de Z23 al grupo D;

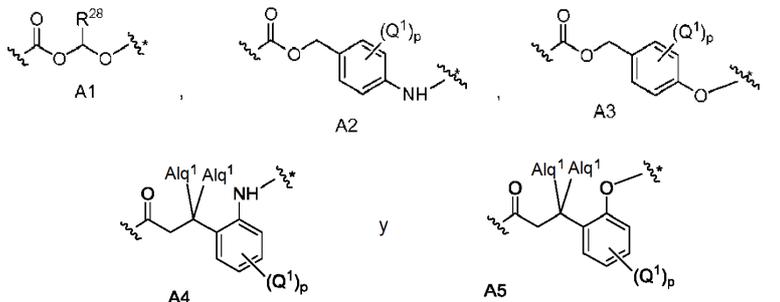
25 a condición de que Z sea Z1, Z2, Z3, Z4, Z7, Z8, Z9, Z10, Z11, Z13, Z15, Z16, Z17 o Z18 solo cuando D sea D1, D2, D3 o D4 y a condición de que Z sea Z12 solo cuando D sea D1, D2 o D3 y a condición de que Z sea Z5 o Z20 solo cuando D sea D5, y a condición de que Z sea Z21, Z22 o Z23 solo cuando D sea D2;

excluyendo el compuesto que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1A o reivindicación 1B, en donde A se selecciona del grupo que consiste en:



5

en donde * indica un punto de unión del grupo A al grupo D;

cada Q¹, el mismo o diferente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, arilo; o, junto con el anillo al que se une, forma un grupo arilo bicíclico condensado;

p es un número entero desde 1 hasta 4;

10 Alq¹ es alquilo C₁-C₄ de cadena lineal; y

R²⁸ es H o alquilo C₁-C₆;

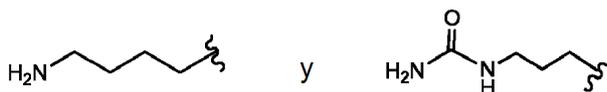
a condición de que A sea A1 solo cuando D sea D1 y a condición de que A sea A2 solo cuando D sea D2, D3 o D5 y a condición de que A sea A3 solo cuando D sea D1, D3 o D4 y a condición de que A sea A4 solo cuando D sea D2, D3 o D5 y a condición de que A sea A5 solo cuando D sea D1, D3 o D4.

15 3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde A es A1 o A2, por ejemplo, en donde A es A1 en donde R²⁸ es H, o en donde A es A2 en donde Q¹ es H.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde D es D1, D2 o D5.

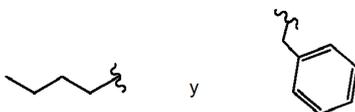
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

20

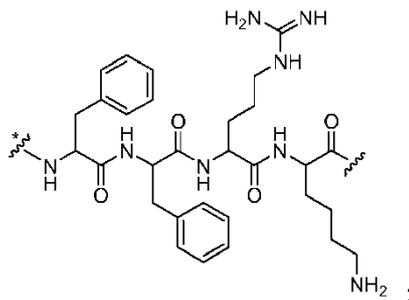


y/o

R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en:



6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1A y 2 a 5, en donde G es



25

en donde * indica un punto de unión de grupo G al grupo E.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1A y 2 a 5, en donde J se selecciona del grupo que consiste en:

5 AMLGTHTMEV (SEQ ID NO:1), MLGTHTMEV (SEQ ID NO:2), EAAGIGILTV (SEQ ID NO:3), AAGIGILTV (SEQ ID NO:4), AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO:5), AAGIGILTVILGVL (SEQ ID NO:6), AARAVFLAL (SEQ ID NO:7),
 ACDPHSGHFV (SEQ ID NO:8), ACYEFLWGPRLVETS (SEQ ID NO:9), ADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO:10),
 AEEAAGIGILT (SEQ ID NO:11), AEEAAGIGIL (SEQ ID NO:12), AELVHFLLL (SEQ ID NO:13), AELVHFLLLKYRAR
 (SEQ ID NO:14), AEPINIQTW (SEQ ID NO:15), AFLPWHRFL (SEQ ID NO:16), AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID
 NO:17), ALCRWGLLL (SEQ ID NO:18), ALDVYNGLL (SEQ ID NO:19), ALFDIESKV (SEQ ID NO:20),
 10 ALGGHPLLGV (SEQ ID NO:21), ALIHHNTHL (SEQ ID NO:22), ALKDVEERV (SEQ ID NO:23), ALLAVGATK (SEQ
 ID NO:24), ALLEIASCL (SEQ ID NO:25), ALNFPGSQK (SEQ ID NO:26), ALPYWNFATG (SEQ ID NO:27),
 ALSVMGVVY (SEQ ID NO:28), ALWPWLLMAT (SEQ ID NO:29), ALWPWLLMA (SEQ ID NO:30), ALYVDSLFFL
 (SEQ ID NO:31), ANDPIFVVL (SEQ ID NO:32), APPAYEKLSAEQ (SEQ ID NO:33), APRGPHGGAASGL (SEQ ID
 NO:34), APRGVRMAV (SEQ ID NO:35), ARGPESRLL (SEQ ID NO:36), ASGPGGGAPR (SEQ ID NO:37),
 15 ATGFKQSSKALQRPVAS (SEQ ID NO:38), AVCPWTWLR (SEQ ID NO:39), AWISKPPGV (SEQ ID NO:40),
 AYVCGIQNSVSANRS (SEQ ID NO:41), CATWKVICKSCISQTPG (SEQ ID NO:42), CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID
 NO:43), CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL (SEQ ID NO:44), CMTWNQMNL (SEQ ID NO:45), CQWGRLWQL (SEQ
 ID NO:46), CTACRWKACQR (SEQ ID NO:47), DPARYEFLW (SEQ ID NO:48),
 DTGFYTLHVIKSDLVNEEATGQFRV (SEQ ID NO:49), DVTFNIICKCG (SEQ ID NO:50), EAAGIGILTV (SEQ ID
 NO:51), EADPTGHSY (SEQ ID NO:52), EAFIQPITR (SEQ ID NO:53), EDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLS
 (SEQ ID NO:54), EEAAGIGILTVI (SEQ ID NO:55), EEKLIVLVF (SEQ ID NO:56), EFLAMPFATPM (SEQ ID NO:57),
 20 EGDCAPEEK (SEQ ID NO:58), EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO:59), EKIQKAFDDIAKYFSK (SEQ ID NO:60),
 ELTLGFLK (SEQ ID NO:61), ELVRRILSR (SEQ ID NO:62), ESRLLLEFYLAMPF (SEQ ID NO:63), ETVSEQSNV
 (SEQ ID NO:64), EVDPASNTY (SEQ ID NO:65), EVDPIGHLY (SEQ ID NO:66), EVDPIGHVY (SEQ ID NO:67),
 EVISCKLIK (SEQ ID NO:68), EYDGREHSA (SEQ ID NO:69), EYLQLVFGI (SEQ ID NO:70), EYLSLSDKI (SEQ
 ID NO:71), EYSKECLKEF (SEQ ID NO:72), EYVIKVSARVRF (SEQ ID NO:73), FIASNGVKLV (SEQ ID NO:74),
 25 FINDEIFVEL (SEQ ID NO:75), FLDEFMEGV (SEQ ID NO:76), FLEGNEVGKTY (SEQ ID NO:77), FLFFLFFWL (SEQ
 ID NO:78), FLIIWQNTM (SEQ ID NO:79), FLLHHAFVDSIFEQWLQRHRP (SEQ ID NO:80), FLLLYRAREPVTKAE
 (SEQ ID NO:81), FLTPKKLQCV (SEQ ID NO:82), FLWGPRLV (SEQ ID NO:83), FMNKFIYEI (SEQ ID NO:84),
 FMVEDETVL (SEQ ID NO:85), FPSDSWCYF (SEQ ID NO:86), FRSGLDYSV (SEQ ID NO:87), FSWAMDLDPKGA
 (SEQ ID NO:88), GARGPESRLLLEFYLAMPFATPMEAEARRSLAQDAPPL (SEQ ID NO:89), GDNQIMPKAGLLIIV
 (SEQ ID NO:90), GELIGILNAAKVPAD (SEQ ID NO:91), GFKQSSKAL (SEQ ID NO:92), GLASFKSFLK (SEQ ID
 NO:93), GLCTLVAML (SEQ ID NO:94), GLPPDVQRV (SEQ ID NO:95), GLYDGMHELI (SEQ ID NO:96),
 30 GRAMLGTHTMEVTVY (SEQ ID NO:97), GVALQTMKQ (SEQ ID NO:98), GVGSPYVSRLLGICL (SEQ ID NO:99),
 AKFVAAWTLKAAA (SEQ ID NO:100), GVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO:101), GVLVGVALI (SEQ ID NO:102),
 35 GUYDGREHTV (SEQ ID NO:103), HLFYGSWYK (SEQ ID NO:104), HLIRVEGNL RVE (SEQ ID NO:105),
 HLSTAFARV (SEQ ID NO:106), HLYQGCQVV (SEQ ID NO:107), HQQYFYKIPILVINK (SEQ ID NO:108),
 HTMEVTVYHR (SEQ ID NO:109), IALNFPGSQK (SEQ ID NO:110), IGRIAEICILGMNPSR (SEQ ID NO:111),
 IISAVVIL (SEQ ID NO:112), ILAKFLHWL (SEQ ID NO:113), ILDSSEEDK (SEQ ID NO:114), ILDTAGREEY (SEQ
 ID NO:115), ILHNGAYSL (SEQ ID NO:116), ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO:117), ILTVILGVL (SEQ ID NO:118),
 40 IMDQVPFVS (SEQ ID NO:119), IMDQVPFVS (SEQ ID NO:120), IMIGVLGV (SEQ ID NO:121),
 INKTSGPKRGKHAWTHRLRE (SEQ ID NO:122), ISGGPRISY (SEQ ID NO:123), ISPNVFSQWRVVCDSLEDYD
 (SEQ ID NO:124), ISQAVHAAHAEINEAGR (SEQ ID NO:125), ITDQVPFSV (SEQ ID NO:126), ITKKVADLVGF (SEQ
 ID NO:127), KASEKIFYV (SEQ ID NO:128), KAVYNFATM (SEQ ID NO:129), KCDICTDEY (SEQ ID NO:130),
 45 KEFTVSGNILT (SEQ ID NO:131), KEFTVSGNILT (SEQ ID NO:132), KELEGILL (SEQ ID NO:133),
 KHAWTHRLRERKQLWYEEI (SEQ ID NO:134), KIFGSLAFL (SEQ ID NO:135), KIFSEVTLK (SEQ ID NO:136),
 KIFYVYMKRKYEAM (SEQ ID NO:137), KIFYVYMKRKYEAMT (SEQ ID NO:138), KILDAVVAQK (SEQ ID NO:139),
 KINKNPYK (SEQ ID NO:140), KISQAVHAAHAEINEAGRESIINFELTEWT (SEQ ID NO:141),
 KLLTQHVFQENYLEY (SEQ ID NO:142), KMDAEPHEL (SEQ ID NO:143), KNCEPVVNPAPPAYEKLSAE (SEQ ID
 NO:144), KRYFKLSHLQMSRKH (SEQ ID NO:145), KSSEKIVYVYMKLNIEVMTK (SEQ ID NO:146),
 50 KTWGQYWQV (SEQ ID NO:147), KVAELVHFL (SEQ ID NO:148), KVHPVIWSL (SEQ ID NO:149), KVLEYVIK
 (SEQ ID NO:150), KYDCFLHPF (SEQ ID NO:151), KYVGIEREM (SEQ ID NO:152), LAALPHSCL (SEQ ID NO:153),
 LAAQERRVPR (SEQ ID NO:154), LAGIGILTV (SEQ ID NO:155), LAMPFATPM (SEQ ID NO:156),
 LGFKVTLPPFMRSKRAADFH (SEQ ID NO:157), LGPGRPYR (SEQ ID NO:158), LHAFVDSIF (SEQ ID NO:159),
 LIYRRRLMK (SEQ ID NO:160), LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO:161), LKLSGVVRL (SEQ ID NO:162),
 55 LLANGRMPTVLQCVN (SEQ ID NO:163), LLDGTATLRL (SEQ ID NO:164), LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO:165),
 LLEFYLAMPFATPMEAEARRSLAQ (SEQ ID NO:166), LLFGLALIEV (SEQ ID NO:167), LLGATCMFV (SEQ ID
 NO:168), LLGPGRPYR (SEQ ID NO:169), LLGRNSFEV (SEQ ID NO:170), LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO:171),
 LLLDDLLVSI (SEQ ID NO:172), LLLLVTLTV (SEQ ID NO:173), LLWSFQTS (SEQ ID NO:174), LLYKLADLI (SEQ
 ID NO:175), LMLQNALTTM (SEQ ID NO:176), LPVVVGLSPGEQY (SEQ ID NO:177), LPHSSSHWL (SEQ ID
 NO:178), LPRWPPPQL (SEQ ID NO:179), LPSSADVEF (SEQ ID NO:180), LSHLQMSRKH (SEQ ID NO:181),
 60 LSRLSNRLL (SEQ ID NO:182), LTDLQPYMRQFVAHL (SEQ ID NO:183), LWVNNQSLPVPSP (SEQ ID NO:184),
 LYATVIHDI (SEQ ID NO:185), LYSACFWWL (SEQ ID NO:186), LYVDSLFFL (SEQ ID NO:187), MEVDPIGHLY
 (SEQ ID NO:188), MIAVFLPIV (SEQ ID NO:189), MIFEKHGFRRTTPP (SEQ ID NO:190),
 MKNLYEVMTKLGFKVTLPF (SEQ ID NO:191), MLAVISCAV (SEQ ID NO:192), MLLAVLYCL (SEQ ID NO:193),
 65 MLMAQEALAF (SEQ ID NO:194), MPFATPMEA (SEQ ID NO:195), MPREDAHFYGYPKKGHGHS (SEQ ID

NO:196), MSLQRQFLR (SEQ ID NO:197), MVKISGGPR (SEQ ID NO:198), NLVPMVATV (SEQ ID NO:199),
 NPPSMVAAGSVVAAV (SEQ ID NO:200), NSIVKSITVSASG (SEQ ID NO:201), NSNHVASGAGEAAIETQSSSSSEIIV
 (SEQ ID NO:202), NSQPVWLCL (SEQ ID NO:203), NTYASPRFK (SEQ ID NO:204), NYARTEDFF (SEQ ID
 5 NO:205), NYKRCFPVI (SEQ ID NO:206), NYNNFYRFL (SEQ ID NO:207), PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID
 NO:208), PFATPMEALARR (SEQ ID NO:209), PGSTAPPAHGVT (SEQ ID NO:210), PGTRVRAMAIYKQ (SEQ ID
 NO:211), PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR (SEQ ID NO:212), PLEENVISK (SEQ ID NO:213), PLPPARNGGL
 (SEQ ID NO:214), PLQPEQLQV (SEQ ID NO:215), PLTSIISAV (SEQ ID NO:216), PRALAETSYVKVLEY (SEQ ID
 NO:217), PVTWRRAPA (SEQ ID NO:218), PYYFAAELPPRNLP (SEQ ID NO:219), QCSGNFMGF (SEQ ID
 10 NO:220), QCTEVRADTRPWSGP (SEQ ID NO:221), QGAMLAAQERRVPRAAEVPR (SEQ ID NO:222),
 QGQHFLQKV (SEQ ID NO:223), QLAVSVILRV (SEQ ID NO:224), QNILLSNAPLGPQFP (SEQ ID NO:225),
 QQITKTEV (SEQ ID NO:226), QRPYGYDQIM (SEQ ID NO:227), QYSWFVNGTF (SEQ ID NO:228), RAGLQVRKNK
 (SEQ ID NO:229), REPFTKAEMLSVIR (SEQ ID NO:230), REPVTKAEML (SEQ ID NO:231), RIAECILGM (SEQ ID
 NO:232), RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO:233), RKVAELVHFLLLKYRA (SEQ ID NO:234), RLLEFYLAMPFA
 (SEQ ID NO:235), RLLQETELV (SEQ ID NO:236), RLMKQDFSV (SEQ ID NO:237), RLPRIFCSC (SEQ ID NO:238),
 15 RLSSCPVA (SEQ ID NO:239), RLVDFFLLV (SEQ ID NO:240), RMPEAAPPV (SEQ ID NO:241),
 RMPTVLQCVNVSWS (SEQ ID NO:242), RNGYRALMDKS (SEQ ID NO:243), RNGYRALMDKSLHVGTCALTRR
 (SEQ ID NO:244), RPGLLGASVLGLDDI (SEQ ID NO:245), RPHVPESAF (SEQ ID NO:246), RQKRILVNL (SEQ ID
 NO:247), RSDSGQQARY (SEQ ID NO:248), RTKQLYPEW (SEQ ID NO:249), RVIKNSIRLTL (SEQ ID NO:250),
 RVRFFFPSL (SEQ ID NO:251), RYQLDPKFI (SEQ ID NO:252), SAFPTTINF (SEQ ID NO:253), SAWISKPPGV
 (SEQ ID NO:254), SAYGEPRKL (SEQ ID NO:255), SEIWRDIDF (SEQ ID NO:256), SELFRSGLDSY (SEQ ID
 20 NO:257), SESIKKKVL (SEQ ID NO:258), SESLKMIF (SEQ ID NO:259), SFSYTLTSL (SEQ ID NO:260), SHETVIEL
 (SEQ ID NO:261), SIINFEKL (SEQ ID NO:262), SLADTNSLAV (SEQ ID NO:263), SLFEGIDIYT (SEQ ID NO:264),
 SLFPNSPKWTSK (SEQ ID NO:265), SLFRAVITK (SEQ ID NO:266), SLGWLFLL (SEQ ID NO:267), SLLMWITQC
 (SEQ ID NO:268), SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO:269), SLLQHLIGL (SEQ ID NO:270), SLPYWNFATG (SEQ ID
 25 NO:271), SLSKILDTV (SEQ ID NO:272), SLYKFSPFPL (SEQ ID NO:273), SLYSFPPEPEA (SEQ ID NO:274),
 SNDGPTLI (SEQ ID NO:275), SPRWWPTCL (SEQ ID NO:276), SPSSNRIRNT (SEQ ID NO:277), SQKTYQGSY
 (SEQ ID NO:278), SRFGGAVVR (SEQ ID NO:279), SSALLSIFQSSPE (SEQ ID NO:280), SSDYVIPIGTY (SEQ ID
 NO:281), SSKALQRPV (SEQ ID NO:282), SSPGCQPPA (SEQ ID NO:283), STAPPVHNV (SEQ ID NO:284),
 SVASTITGV (SEQ ID NO:285), SVDYFFVWL (SEQ ID NO:286), SVSESDTIRSISIAS (SEQ ID NO:287),
 30 SVYDFFVWL (SEQ ID NO:288), SYLDGSIHF (SEQ ID NO:289), SYLQSDPDSFQD (SEQ ID NO:290),
 TFPDLESEF (SEQ ID NO:291), TGRAMLGTHTMEVTYH (SEQ ID NO:292), TLDSQVMSL (SEQ ID NO:293),
 TLDWLLQTPK (SEQ ID NO:294), TLEEITGYL (SEQ ID NO:295), TLMSAMTNL (SEQ ID NO:296), TLNDECWPA
 (SEQ ID NO:297), TPLGYPHPV (SEQ ID NO:298), TLYQDDTLTLQAAG (SEQ ID NO:299), TMKQICKKEIRRLHGY
 (SEQ ID NO:300), TMNGSKSPV (SEQ ID NO:301), TPRLPSSADVEF (SEQ ID NO:302), TSCILESLFRAVITK (SEQ
 35 ID NO:303), TSEKRPFCAY (SEQ ID NO:304), TSYVKVLHMHVKISG (SEQ ID NO:305), TTEWVETTARELPIPEPE
 (SEQ ID NO:306), TVSGNILTIR (SEQ ID NO:307), TYACFVSNL (SEQ ID NO:308), TYLPTNASL (SEQ ID NO:309),
 TYRPGVNLNLSLSC (SEQ ID NO:310), VAELVHFL (SEQ ID NO:311), VFGIELMEVDPIGHL (SEQ ID NO:312),
 VGQDVSVLFRVTGALQ (SEQ ID NO:313), VIFSKASSLQL (SEQ ID NO:314), VISNDVCAQV (SEQ ID NO:315),
 VLDGLDVLL (SEQ ID NO:316), VLFYLGQY (SEQ ID NO:317), VLHWDPETV (SEQ ID NO:318), VLLKEFTVSG
 (SEQ ID NO:319), VLLQAGSLHA (SEQ ID NO:320), VLPDVFIRC (SEQ ID NO:321), VLPDVFIRC (SEQ ID
 40 NO:322), VLRENTSPK (SEQ ID NO:323), VLYRYGSFSV (SEQ ID NO:324), VPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR
 (SEQ ID NO:325), VPLDCVLYRY (SEQ ID NO:326), VRIGHLYL (SEQ ID NO:327), VSSFFSYTL (SEQ ID NO:328),
 VVLGVVFGI (SEQ ID NO:329), VVPCEPEV (SEQ ID NO:330), VVVGAVGVG (SEQ ID NO:331), VYFFLPDHL
 (SEQ ID NO:332), WEKMKASEKIFYVYMKRK (SEQ ID NO:333), WLPFGFILI (SEQ ID NO:334),
 45 WNRQLYPEWTEAQRD (SEQ ID NO:335), WQYFFPVIF (SEQ ID NO:336), WRRAPAPGA (SEQ ID NO:337),
 YACFVSNLATGRNNS (SEQ ID NO:338), YFSKKEWEKMKSSSEKIVYVY (SEQ ID NO:339), YLEPGPVT (SEQ ID
 NO:340), YLEPGPVT (SEQ ID NO:341), YLNDHLEPWI (SEQ ID NO:342), YLQLVFGIEV (SEQ ID NO:343),
 YLSGANLNL (SEQ ID NO:344), YLVPQQGFFC (SEQ ID NO:345), YMDGTMSQV (SEQ ID NO:346), YMIMVKCMI
 (SEQ ID NO:347), YRPRPRRY (SEQ ID NO:348), YSVYFNLPADTIYTN (SEQ ID NO:349), YSWRINGIPQQHTQV
 (SEQ ID NO:350), YVDFREY EY (SEQ ID NO:351), YYWPRPRRY (SEQ ID NO:352), IMDQVPFFS (SEQ ID
 50 NO:353), SVDYFFVWL (SEQ ID NO:354), ALFDIESKV (SEQ ID NO:355), NLVPMVATV (SEQ ID NO:356) y
 GLCTLVAML (SEQ ID NO:357), SVASTITGV (SEQ ID NO:358), VMAGDIYSV (SEQ ID NO:359), ALADGVQKV
 (SEQ ID NO:360), LLGATCMFV (SEQ ID NO:361), SVFAGVVG (SEQ ID NO:362), ALFDGDPHL (SEQ ID
 NO:363), YVDPVITSI (SEQ ID NO:364), STAPPVHNV (SEQ ID NO:365), LAALPHSCL (SEQ ID NO:366),
 55 SQDDIKGIQKLYGKRS (SEQ ID NO:367), FLPSDFFPV (SEQ ID NO:368), FLPSDFFPV (SEQ ID NO:369),
 TLGEFLKDRERAKN (SEQ ID NO:370), TFSYVDPVITSISPQYGMET (SEQ ID NO:371), AMTQLLAGV (SEQ ID
 NO:372), KVFAIPTV (SEQ ID NO:373), AIIDGVESV (SEQ ID NO:374), GLWHHQTEV (SEQ ID NO:375),
 NLDTLMTYV (SEQ ID NO:376), KIQEILTQV (SEQ ID NO:377), LTFGDVVAV (SEQ ID NO:378), TMLARLASA (SEQ
 ID NO:379), IMDQVPFFS (SEQ ID NO:380), MHQKRTAMFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHD (SEQ ID NO:381),
 60 LPQLCTELQTTI (SEQ ID NO:382), HDIILECVYCKQQLLRREYV (SEQ ID NO:383),
 KQQLLRREYVDFAFRDLICIVYRDGN (SEQ ID NO:384), RDLICIVYRDGNPYAVCDKCLKFYSKI (SEQ ID NO:385),
 DKCLKFYSKISEYRHYCYSLYGTTL (SEQ ID NO:386), HYCYSLYGTTLQYQYNKPLCDLLIR (SEQ ID NO:387),
 YGTTLEQQYNKPLCDLLIRINCQKPLCPEEK (SEQ ID NO:388), RCINQKPLCPEEKQRHLDDKQRFHNIIRGRWT
 (SEQ ID NO:389), DKKQRFHNIIRGRWTGRMCCRSSRTRRETQL (SEQ ID NO:390),
 65 MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEE (SEQ ID NO:391),
 LYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIIVT (SEQ ID NO:392),

5 GQAEPDRAHYNIVTFCKCDSTLRLCVQSTHVDIR (SEQ ID NO:393), TLRLCVQSTHVDIRLEDLLMGLGIVCPICSQKP (SEQ ID NO:394), ALPFGFILV (SEQ ID NO:395), TLADFDPRV (SEQ ID NO:396), IMDQVPFSV (SEQ ID NO:397), SIMTYDFHGA (SEQ ID NO:398), AQYIKANSKFIGITEL (SEQ ID NO:399), FLYDDNQRV (SEQ ID NO:400), YLIELDRV (SEQ ID NO:401), NLMEQPIKV (SEQ ID NO:402), FLAEDALNTV (SEQ ID NO:403), ALMEQQHYV (SEQ ID NO:404), ILDDIGHGV (SEQ ID NO:405), KLDVGNAEV (SEQ ID NO:406), TFEFTSFFY (SEQ ID NO:407), SWPDGAELPF (SEQ ID NO:408), GILGFVFTL (SEQ ID NO:409), ILRGSVAHK (SEQ ID NO:410), SVYDFFVWLKFFHRTCKTGNFA (SEQ ID NO:411), DLAQMFFCFKELEGW (SEQ ID NO:412), AVGALEGPRNQDWLGVPRQL (SEQ ID NO:413) y RAHYNIVTF (SEQ ID NO:414).

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X es O.

10 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde n es 1, la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros de la fórmula (I) es α -D-galacto, R^6 es OH y R^7 es OR^{12} , o

n es 0, X es CH_2 , la estereoquímica del anillo de azúcar de 6 miembros es α -D-galacto, R^6 es OH y R^7 es OR^{12} , o

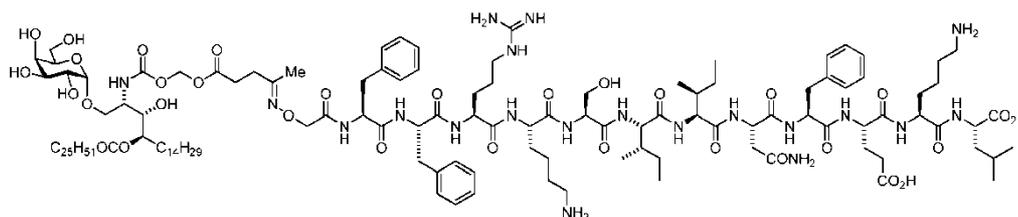
X es O, R^6 es OR^{12} , R^7 es H, R^8 es alquilo C_1 - C_{15} y ----- es un doble enlace que une el carbono adyacente a R^7 con el carbono adyacente a R^8 , y la estereoquímica en los átomos de carbono 2, 3 es (2S, 3S).

15 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^8 es alquilo C_1 - C_{15} , y/o R^{11} es alquilo, y/o

R^{12} es acilo que tiene una cadena de carbono lineal desde 6 hasta 30 átomos de carbono de longitud.

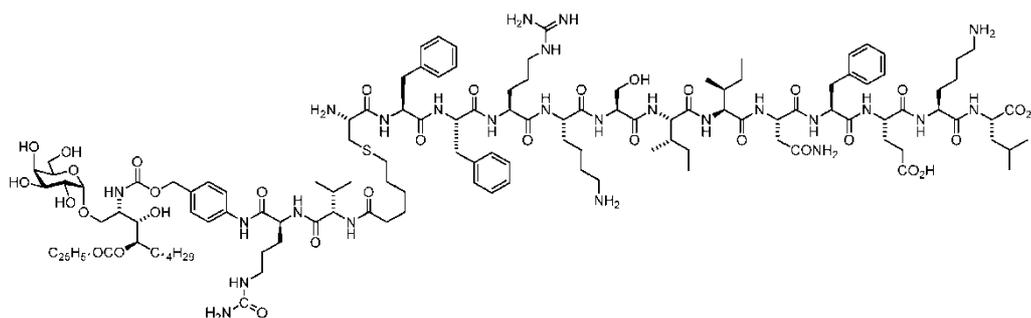
11. Un compuesto según la reivindicación 1A seleccionado del grupo que consiste en:

(a)

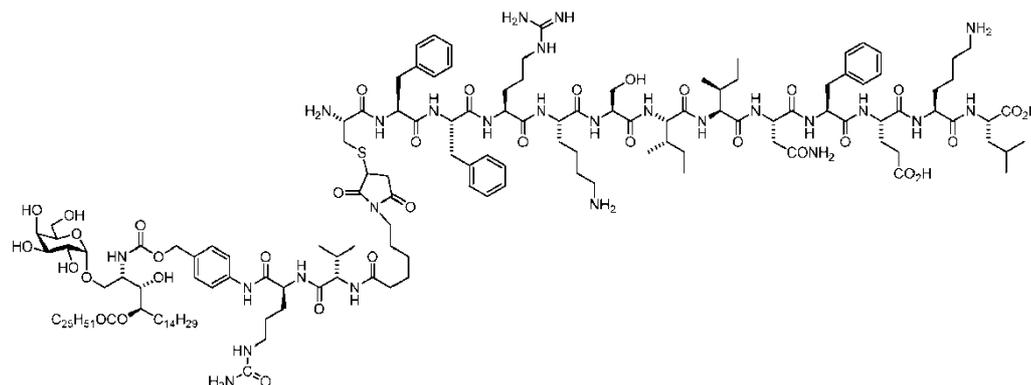


20

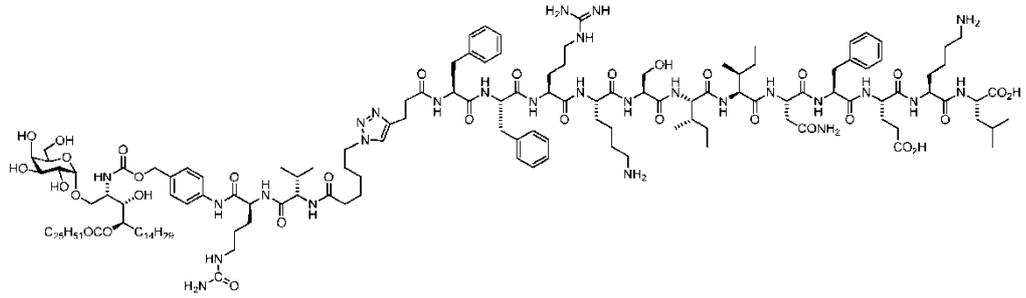
(b)



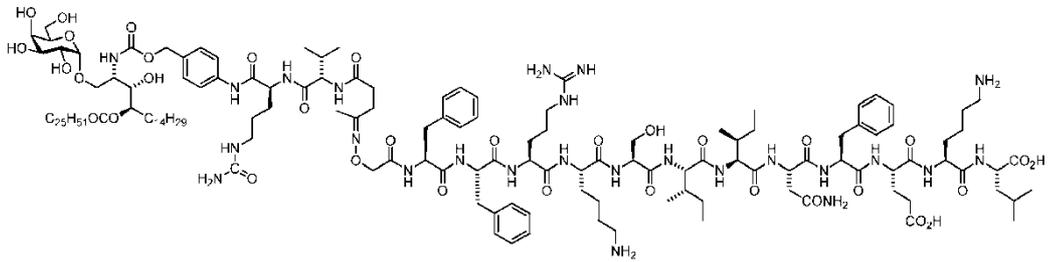
(c)



(d)

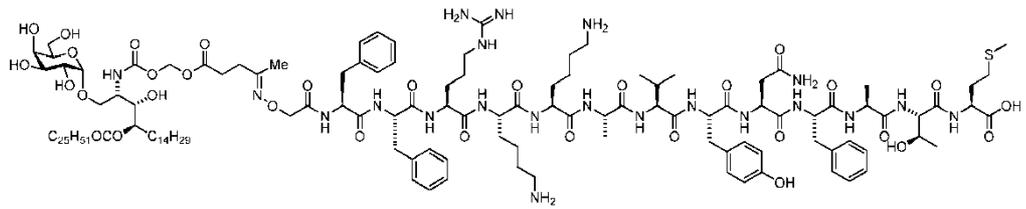


(e)

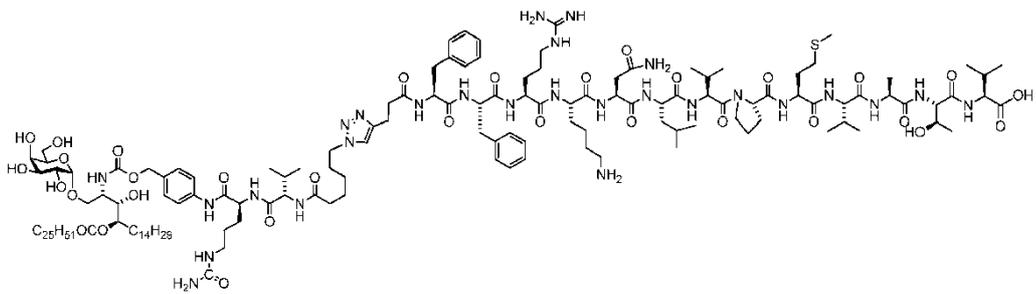


5

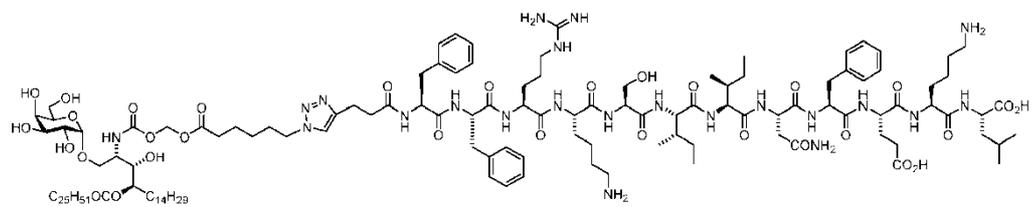
(f)



(g)

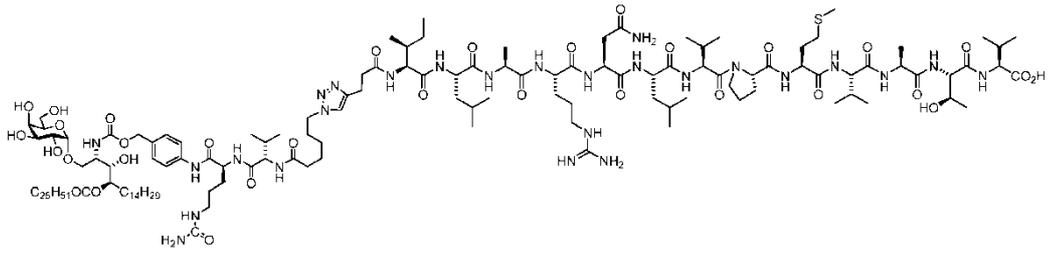


(h)

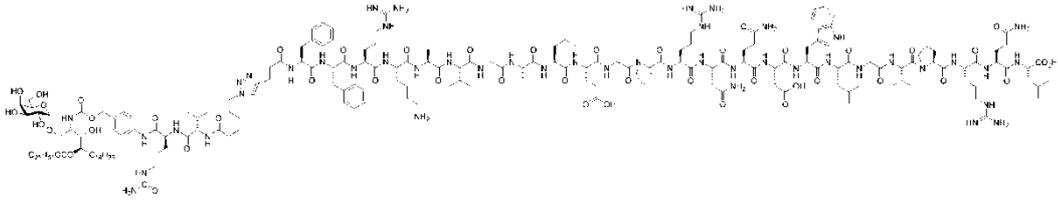


10

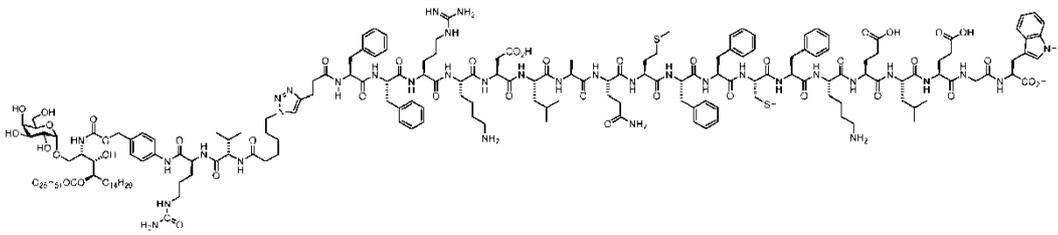
(i)



(j)

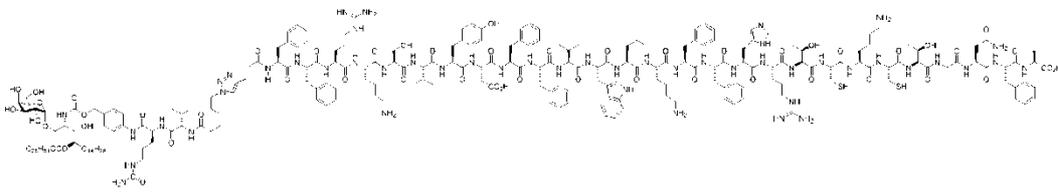


(k)

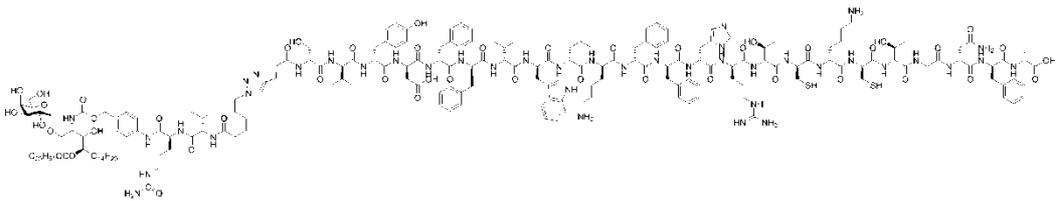


5

(l)

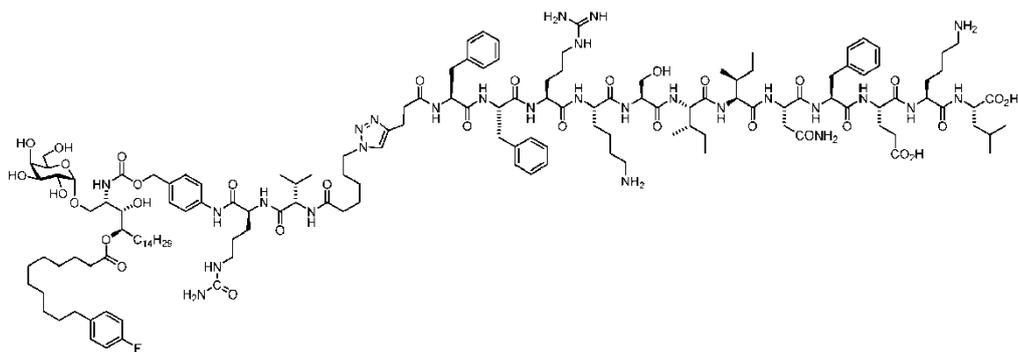


(m)

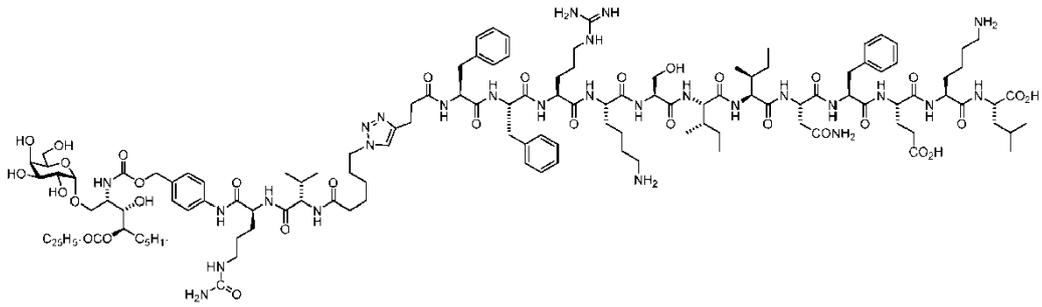


10

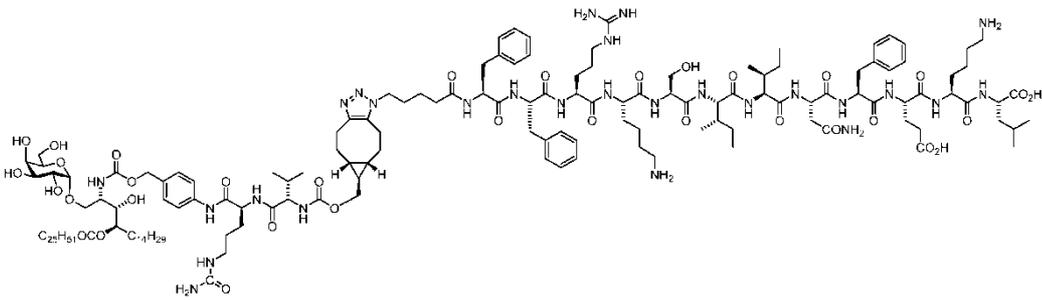
(n)



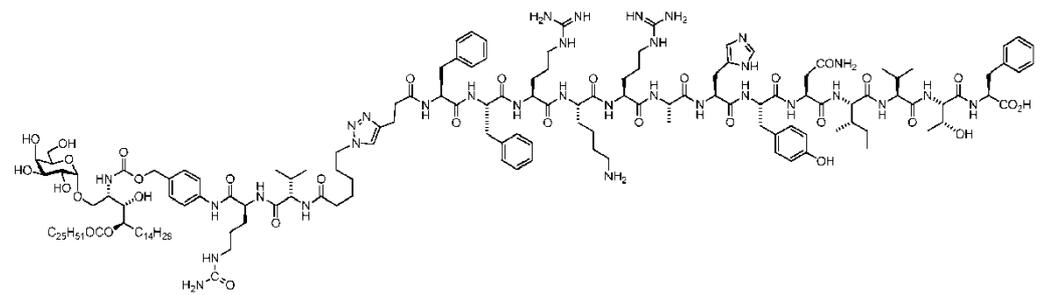
(o)



(p)



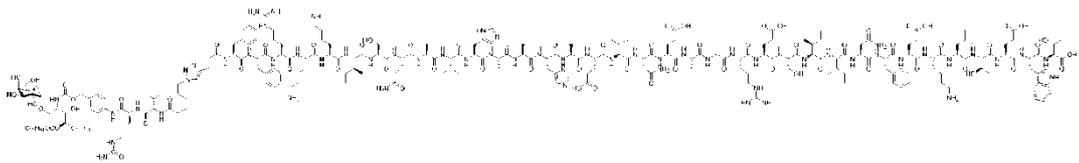
(q)



5

y

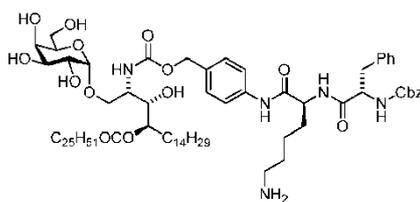
(r)



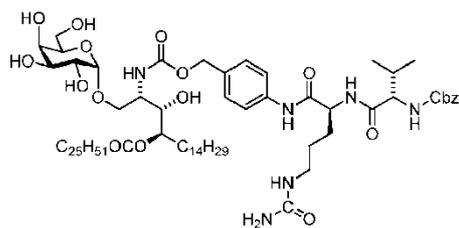
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. Un compuesto según la reivindicación 1B, seleccionado del grupo que consiste en:

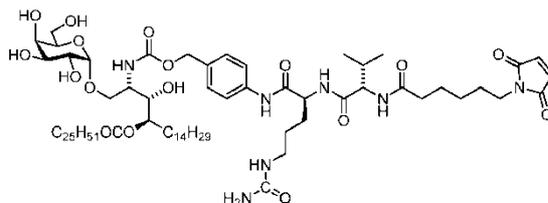
(aa)



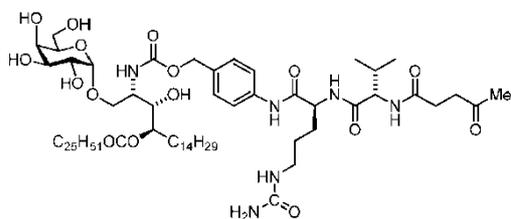
(bb)



(cc)

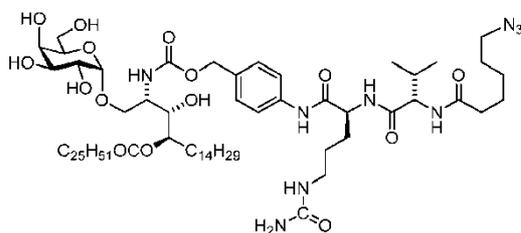


(dd)

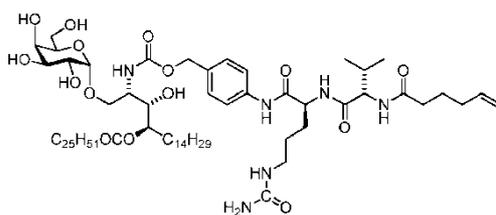


5

(ee)

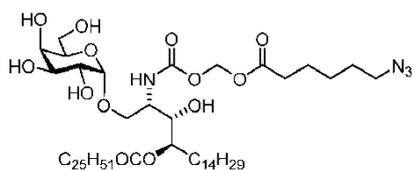


(ff)

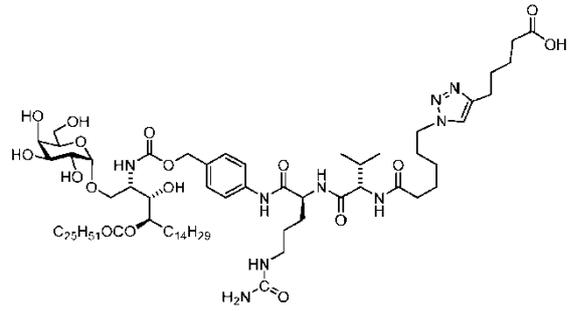


10

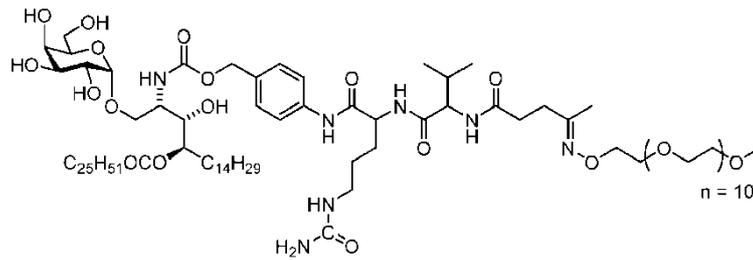
(gg)



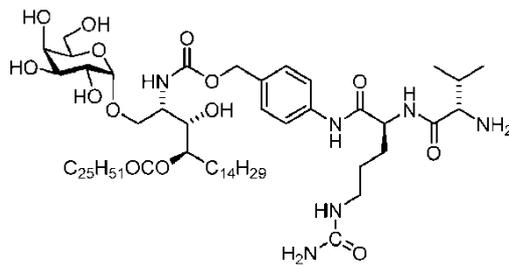
(hh)



(ii)

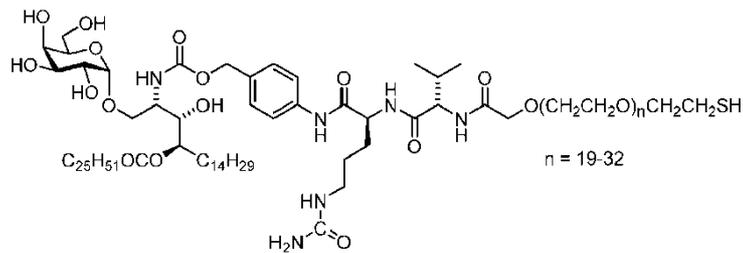


(jj)

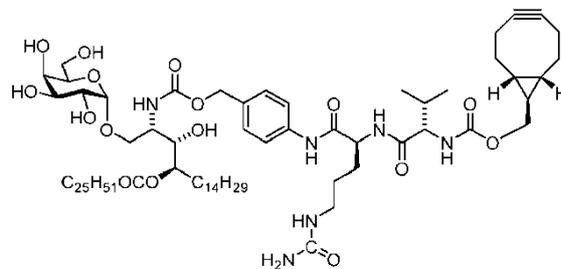


5

(kk)

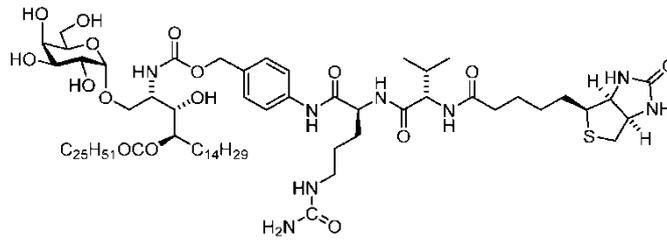


(ll)

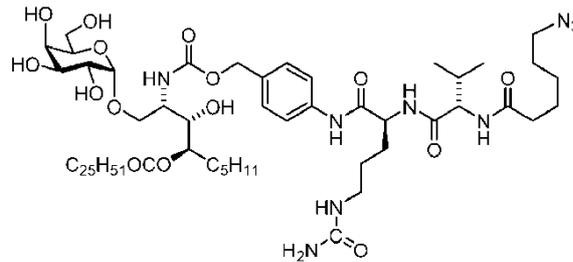


10

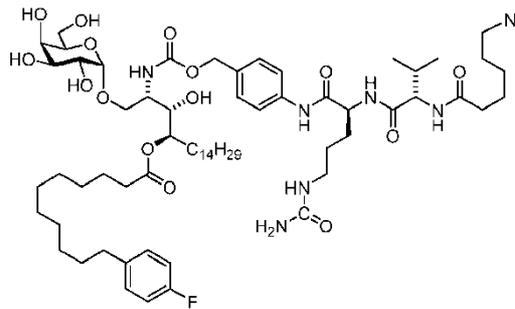
(mm)



(nn)

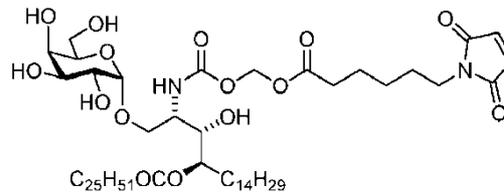


(oo)



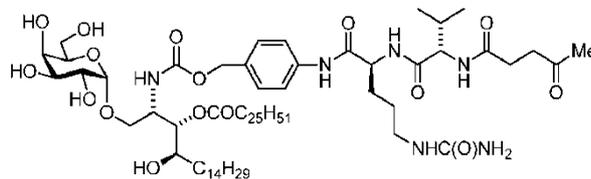
5

(pp)



y

(qq)



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en donde la composición farmacéutica es una vacuna que opcionalmente comprende un antígeno.

15 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa, un trastorno atópico, una enfermedad autoinmunitaria, diabetes o cáncer en un paciente que requiere tratamiento.

Figura 1

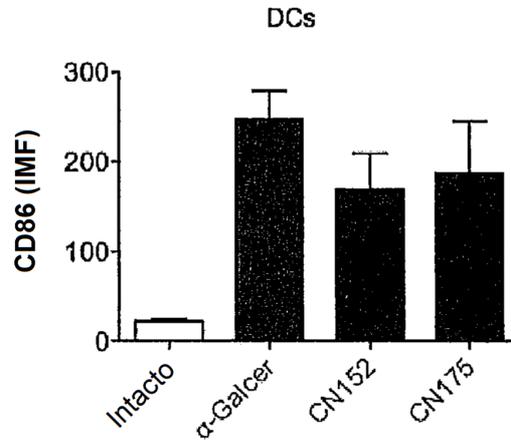


Figura 2

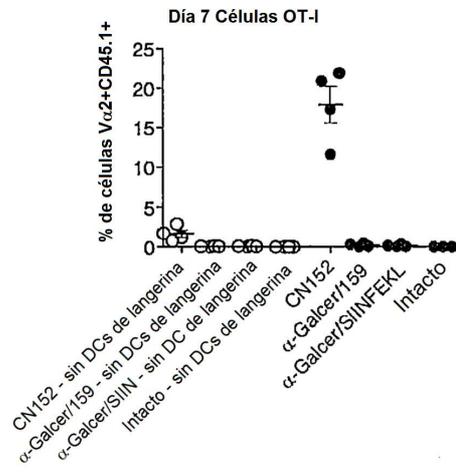


Figura 3

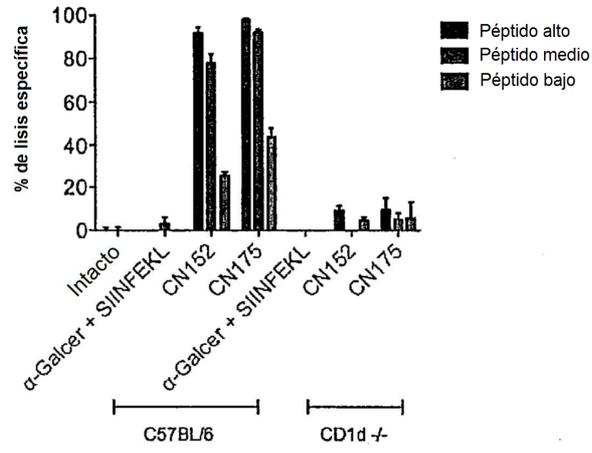


Figura 4

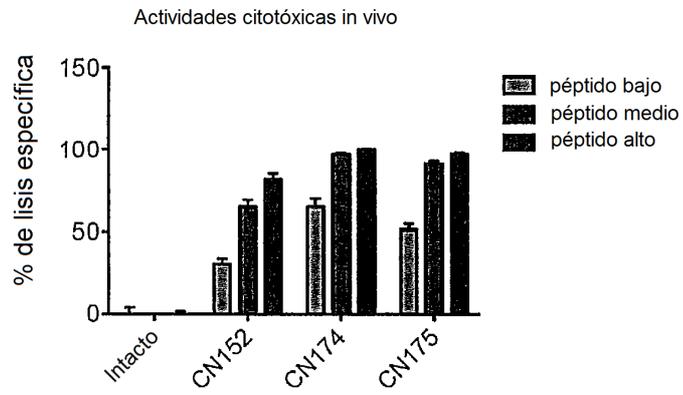


Figura 5

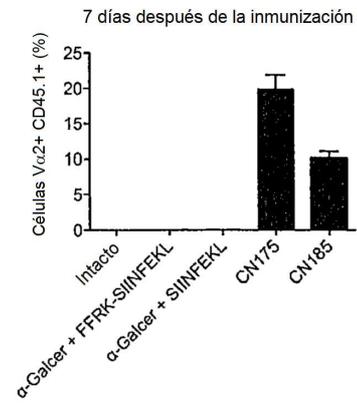


Figura 6

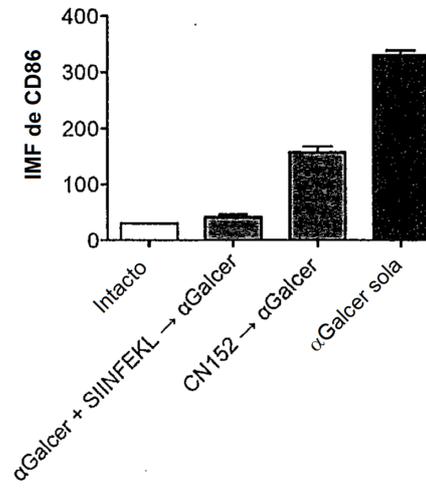


Figura 7

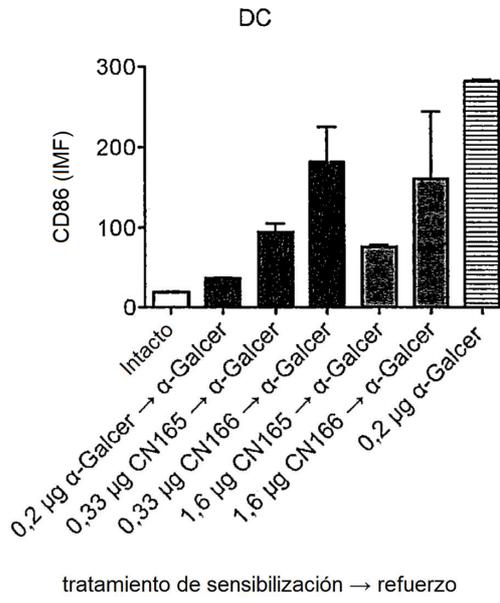


Figura 8

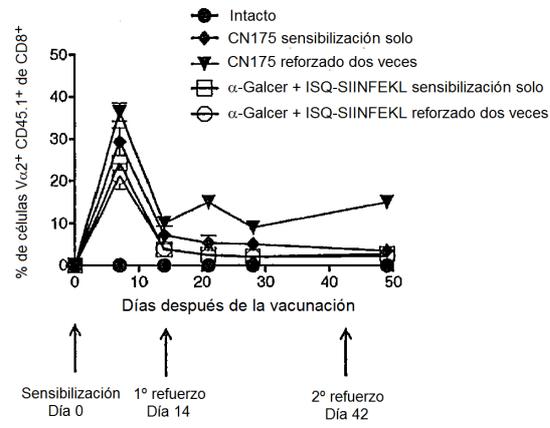


Figura 9

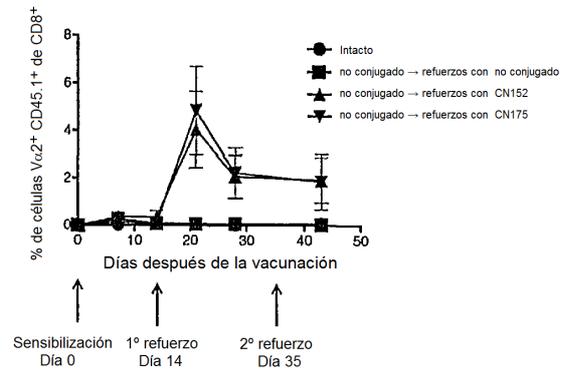


Figura 10

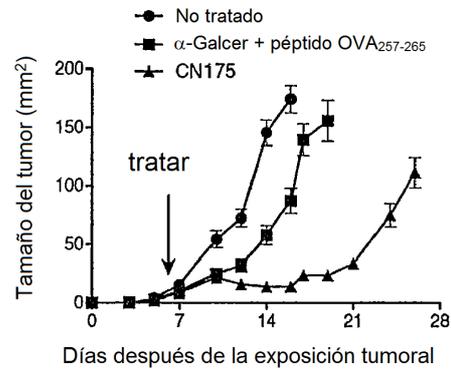


Figura 11

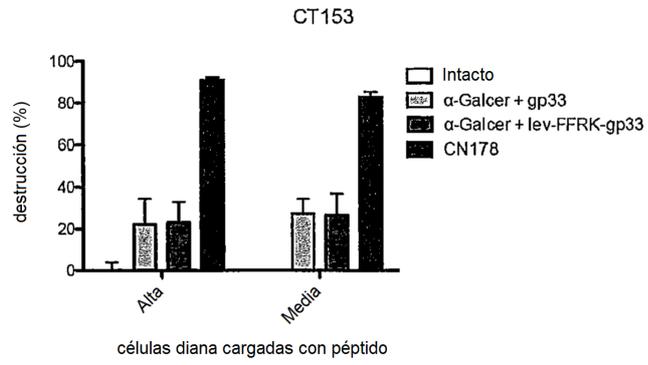


Figura 12

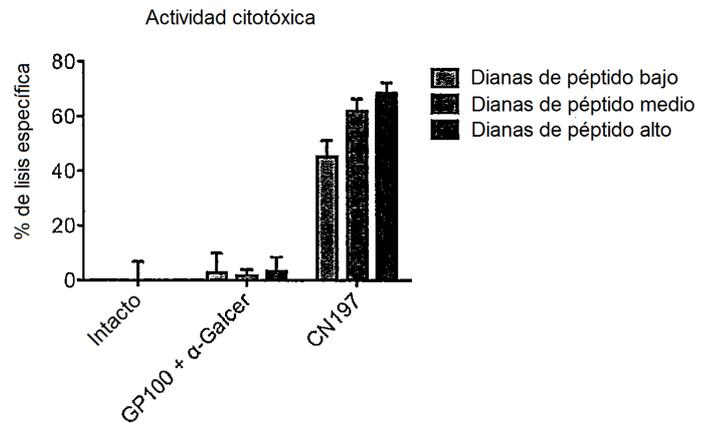


Figura 13

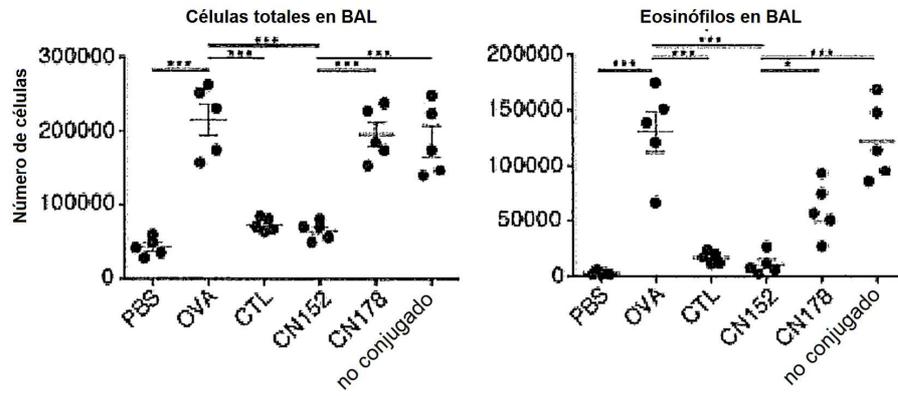


Figura 14

