



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-159964- -00000-0000

Fecha: 2013-07-05 16:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~82~~ 83

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO

MÉTODOS PARA PREPARAR
GLICOESFINGOLÍPIDOS Y USOS DE LOS MISMOS

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTE **NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY**

DOMICILIO **TAIPEI, TAIWAN, REPUBLICA POPULAR DE**
CHINA

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

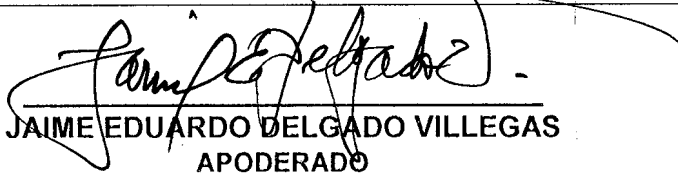


No. 13-159964- -00000-0000

Fecha: 2013-07-05 16:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82 83

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/020388	Fecha 05/01/2012
Publicación Internacional No.		WO2012/094540 A1	Fecha 12/07/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODOS PARA PREPARAR GLICOESFINGOLÍPIDOS Y USOS DE LOS MISMOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY			[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, 10617	No. TELÉFONO
CIUDAD		TAIPEI	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN TW
PAÍS DE RESIDENCIA		TAIWAN, REPUBLICA POPULAR DE CHINA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LIANG,		Pi-Hui	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
ESTADOS UNIDOS	Florida 33137	MIAMI	4400 Biscayne Blvd.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO 2444096
CIUDAD		BOGOTA D.C.	CORREO ELECTRÓNICO mde@mdelaw.com
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		US	61/430,117 05/01/2011

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
1. (33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
2.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

MÉTODOS PARA PREPARAR GLICOESFINGOLÍPIDOS Y USOS DE LOS MISMOS

INVENTOR: Pi-Hui Liang

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud invoca la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. 61/430,117 presentada el 5 de Enero de 2011 titulada " MÉTODOS PARA PREPARAR GLICOESFINGOLÍPIDOS Y USOS DE LOS MISMOS " la cual se incorpora aquí por referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0002] Esta presente invención se refiere a análogos de glicosfingolípidos, intermediarios para la producción de los mismos. En particular, la invención se refiere a procesos novedosos para la preparación de glicosfingolípidos. Más particularmente, la invención se refiere a métodos para la síntesis y el uso de compuestos glicosfingolípidos alfa-vinculados novedosos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Los estudios muestran que las células NKT, una subpoblación única de linfocitos, se caracterizan por la coexpresión de un receptor de antígeno invariante y receptores de NK. Las células NKT humanas (V α 24-J α 18) son activadas por un antígeno glicolípido específico, de una manera CD1d-dependiente. Las moléculas CD1d son heterodímeros, compuestos por una cadena polipeptídica pesada asociada en forma no covalente con una 2-microglobulina, y tienen una similitud estructural substancial con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I. Luego de la activación, las células NKT exhiben una actividad antitumoral independiente del MHC contra las células tumorales en vitro e en vivo a través de diversos mecanismos. Las células NKT V α 24 activadas producen un alto nivel de citoquinas, tales como IFN- γ , salvando de ese modo la inmunidad innata y adaptativa a través de la activación de otras células efectoras que incluyen las células dendríticas (DC), células NK, y células CD8⁺ T. Las NKTs juegan un rol regulatorio en el sistema inmunológico, por lo tanto son objetivos atractivos para la inmunoterapia.

[0004] En la actualidad, el antígeno presentado por CD1d mejor estudiado es el alfa-galactosilceramida (α GalCer, KRN-7000). Inicialmente se atrajo interés cuando

9

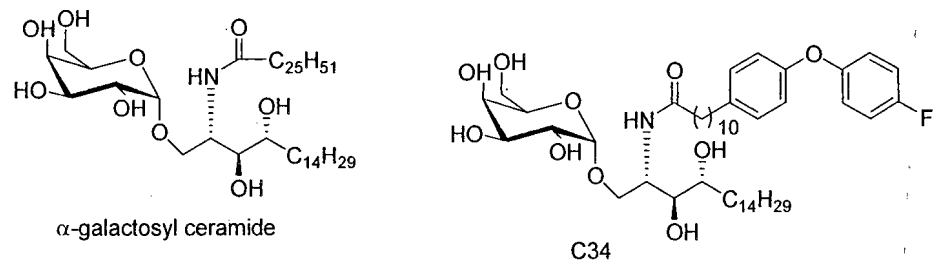
los extractos derivados de la esponja marina, *Agelas mauritianus*, demostraron propiedades anti-tumorales novedosas. Compañía farmacéutica Kirin Beer (US Pat. No. 5849716). Esta actividad potente fue luego encontrada en una familia de glicosfingolípidos alfa vinculados (GSLs), a partir de los cuales α GalCer fue estructuralmente optimizado. Los GSLs consisten en una fracción de azúcar alfa vinculada a una ceramida que se forma por un enlace amida de un ácido graso con una base de cadena larga.

[0005] Tras la activación mediante α GalCer, las células NKT liberan citoquinas proinflamatorias (Th1) e inmunomoduladoras (Th2). La producción de citoquinas T_H1 se cree que se correlaciona con actividades antitumorales, antivirales/antibacterianas mientras que la producción de citoquinas T_H2 se cree que domina enfermedades autoinmunes. α GalCer ha sido el objeto de pruebas clínicas por su potencial anti-cáncer, pero se terminó durante la fase I. La naturaleza no específica del perfil de citoquinas inducidas por α GalCer, tanto Th1 como Th2, las hace menos efectivas para un tratamiento terapéutico. Esta interpretación ha alentado a muchos grupos a focalizarse en la búsqueda de compuestos los cuales aumenten la selectividad hacia tanto la respuesta de las citoquinas T_H1 como T_H2 . Wong y otros han sintetizado una serie de glicolípidos que tienen grupos aromático en la cadena lateral acilo y encontrado que estas moléculas desvía el perfil de liberación de citoquinas hacia una respuesta T_H1 (J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9022-9023. US 2007/0238871). El experimento *in vivo* en ratones con tumores agresivos de cáncer en pulmones (línea celular TC1) y tumores de cáncer de mamas (línea celular 4T1) ha mostrado que el ratón que tenía cáncer de pulmones tratado con los nuevos glicolípidos prolongó su tiempo de supervivencia en forma significativa comparado con aquellos tratados con α GalCer. En los ratones que tenían cáncer de mamas, el tratamiento con los nuevos glicolípidos inhibió la velocidad de crecimiento de los tumores en un 75% de los grupos sin tratar con α -GalCer, comparado con un 50% de inhibición en ratones tratados con α -GalCer (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007, 104, 10299-10304).

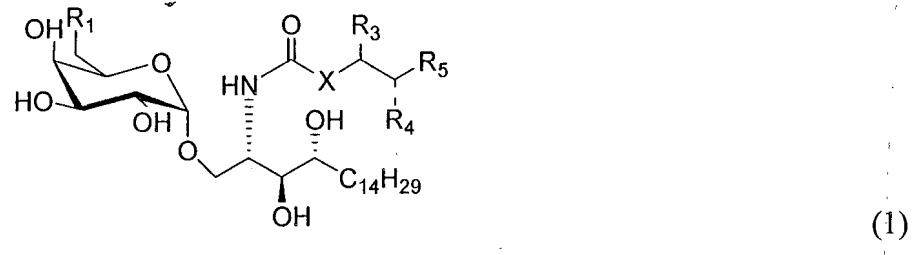
[0006] Por lo tanto existe una necesidad de medios eficaces para la síntesis de alfa-glicosfingolípidos, tales como compuestos α GalCer, así como también una necesidad de la síntesis de compuestos alfa-glicosfingolípidos novedosos con efectos inmunomoduladores.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] La presente invención proporciona métodos novedosos para sintetizar galactosilesfingolípidos, que incluyen compuestos novedosos relacionados con α -galactosil ceramidas y análogos activos de las mismas, tales como C34.

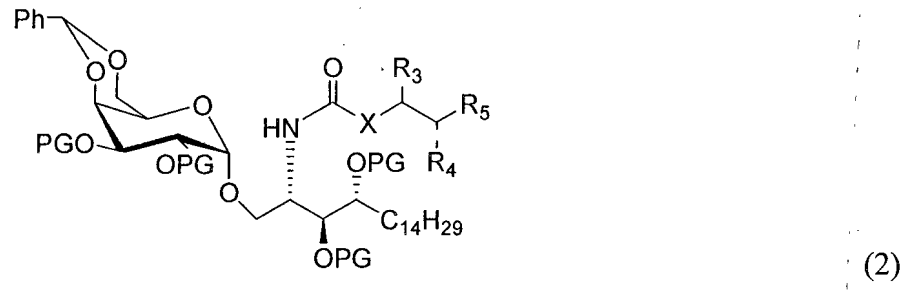


[0008] La invención proporciona, en una materialización, un compuesto representado por la estructura de la fórmula (1):



en donde $R_1=OH, NH_2, NHCOR_2$; $R_2 = H$ o un alquilo, alquenilo, o alquilo terminando en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; X=grupo alquilo, alquenilo; $R_3, R_4=H, OH$; $R_5=$ arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido.

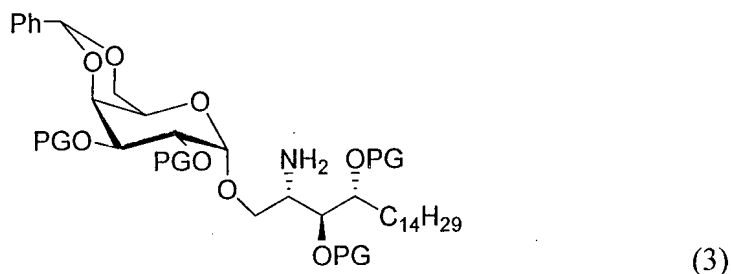
[0009] En una materialización de la invención, el compuesto de la fórmula 1 puede ser obtenido mediante un proceso que incluye, *entre otros*, el paso de extraer el grupo protector bencilideno e hidrogenar el compuesto representado por la estructura de la fórmula (2):



en donde PG es un grupo protector de hidroxilo.

[0010] En otra materialización, el grupo protector de hidroxilo puede ser bencilo.

[0011] En una materialización de la invención, el compuesto de la fórmula 2 donde $X = (CH_2)_8$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = 4\text{-F-fenoxi-fenil}$, puede ser obtenido mediante un proceso el cual incluye, *entre otros*, el paso de formación del enlace amida entre compuestos de la fórmula (3) y fórmula (4).

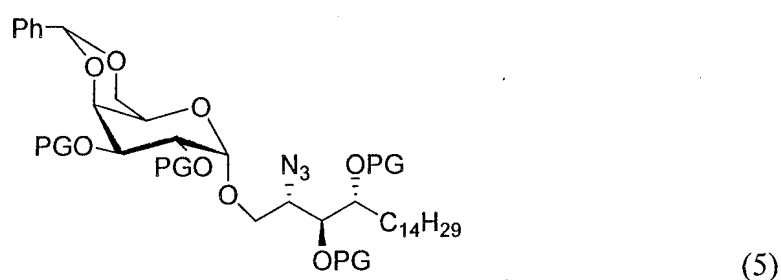


en donde, en una materialización, PG es bencilo

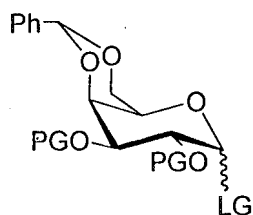


en donde en una materialización, $X = \text{grupo alquilo, alqueniilo}$, $R_3 = H, OH$, $R_4 = H, OH$, $R_5 = \text{arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido}$.

[0012] En una materialización de la invención, el compuesto de la fórmula (3), en donde R es bencilo, puede ser obtenido mediante un proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: reducir el grupo azida de un compuesto representado por la estructura de la fórmula (5):

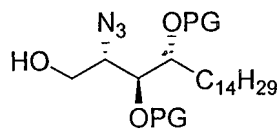


[0013] En una materialización de la invención, el compuesto de la fórmula 5, en donde PG es bencilo, puede ser obtenido mediante un proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: hacer reaccionar un compuesto representado por la estructura de la fórmula (6)



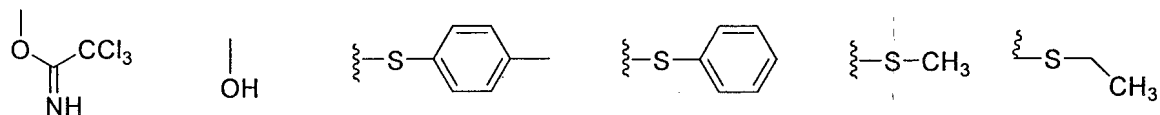
(6)

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

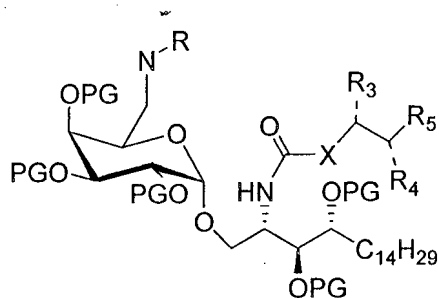


(7)

en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, para formar un enlace alfa glicosídico, obteniendo de ese modo el compuesto de la fórmula (5). En otra materialización, el grupo saliente de la fórmula (6) puede ser cualquiera de:



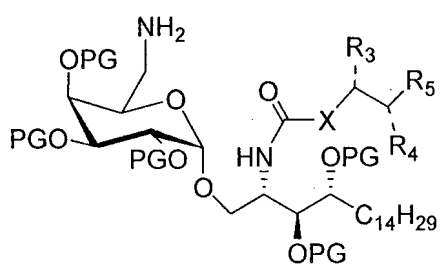
En una materialización de la invención, el compuesto de la fórmula 1 puede ser obtenido mediante un proceso que incluye, *entre otros*, el paso de extraer el grupo protector bencilideno e hidrogenar el compuesto representado por la estructura de la fórmula (8):



(8)

en donde PG es el grupo protector de hidroxilo. En otra materialización, el PG puede ser, *entre otros*, bencilo.

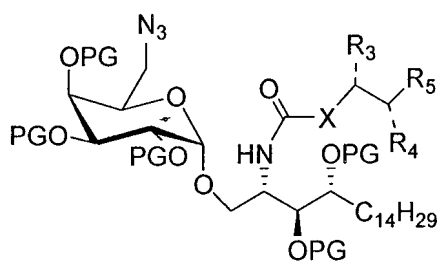
[0014] En una materialización de la invención, el compuesto de la fórmula (8) puede ser obtenido mediante un proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: hacer reaccionar un compuesto representado por la estructura de la fórmula (9) con un compuesto representado por ácido alcanoico, ácido arilo, ácido arilalcanoico, ácido alcanoico sustituido con arilo, y ácido heterocíclico.



(9)

en donde PG es un grupo protector de hidroxilo.

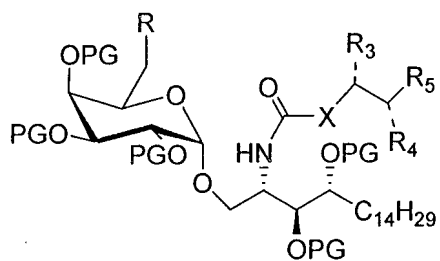
[0015] En una materialización de la invención, el compuesto (9) puede ser obtenido a partir del proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: reducir la azida de un compuesto representado por la estructura de la fórmula (10)



(10)

en donde PG es el grupo protector de hidroxilo.

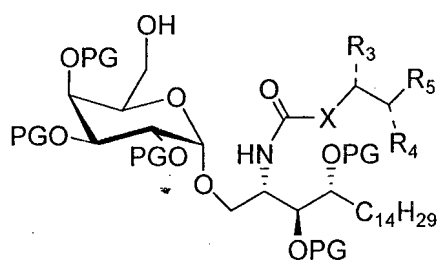
[0016] En una materialización de la invención, el compuesto (10) puede ser obtenido a partir del proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: sustituir un compuesto representado por la estructura de la fórmula (11)



(11)

en donde R es el grupo saliente, obteniendo de esa manera el compuesto de la fórmula (11).

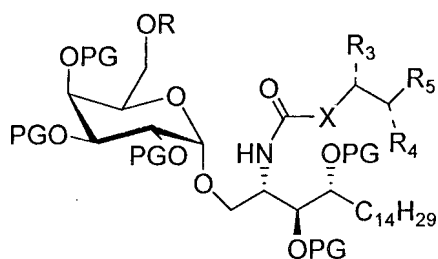
[0017] En otra materialización, el R puede ser, *entre otros*, metanosulfonilo o toluensulfonilo. En una materialización de la invención, el compuesto de la fórmula (11) puede ser obtenido mediante un proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: llevar a cabo una sustitución del resto del hidroxilo del compuesto representado por la estructura de la fórmula (12)



(12)

[0018] En otra materialización, la sustitución puede llevarse a cabo en presencia de base y cloruro de metanosulfonilo o cloruro de toluensulfonilo.

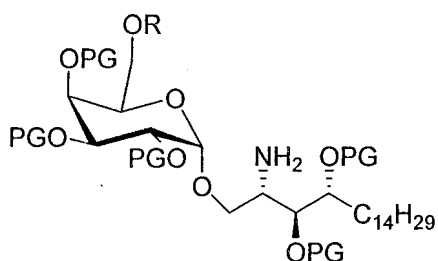
[0019] En una materialización de la invención, el compuesto (12) puede ser obtenido a partir del proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: hidrólisis del compuesto representado por la estructura de la fórmula (13)



(13)

en donde R es el grupo protector de hidroxilo, en una materialización, R es éster de alquilo. En otra materialización, R es acetato.

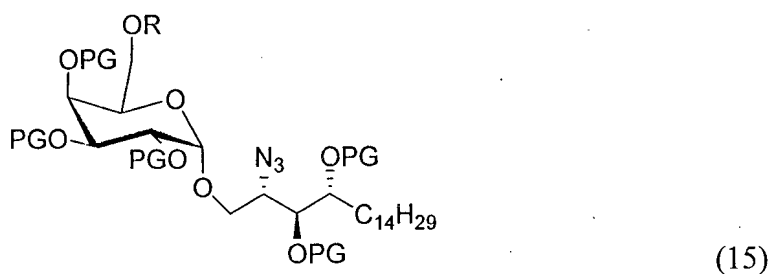
[0020] En una materialización de la invención, el compuesto (13) puede ser obtenido a partir del proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: formación del enlace amida del compuesto representado por la estructura de la fórmula (14),



(14)

y el compuesto representado por la estructura de la fórmula (4).

[0021] En una materialización de la invención, el compuesto (14) puede ser obtenido a partir del proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: reducir la azida de un compuesto representado por la estructura de la fórmula (15).

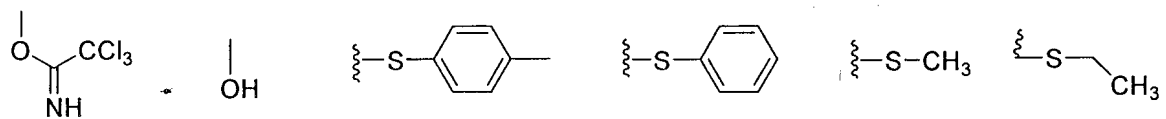


[0022] En una materialización de la invención, el compuesto (15) puede ser obtenido a partir del proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: hacer reaccionar un compuesto representado por la estructura de la fórmula (16)

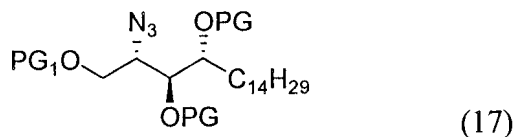


en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, LG es un grupo saliente, y R es éster, con un compuesto representado por la estructura de la fórmula (7), en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, para formar un enlace alfa glicosídico, obteniendo de ese modo el compuesto de la fórmula (15).

[0023] En otra materialización, el grupo saliente puede ser cualquiera de:



[0024] En una materialización de la invención, el compuesto de la fórmula (17) puede ser obtenido mediante el proceso que incluye, *entre otros*, el paso de: extraer el grupo protector de hidroxilo PG1, obteniendo de esa manera el compuesto de la fórmula (17), en donde el PG1 puede ser, *entre otros*, tritilo.



[0025] Estos y otros aspectos serán evidentes a partir de la siguiente descripción de la

materialización preferida tomada en conjunto con los siguientes dibujos, aunque pueda verse afectada por variaciones y modificaciones en la misma sin alejarse del espíritu y alcance de los conceptos novedosos de la descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0026] Los siguientes dibujos forman parte de la presente especificación y se los incluye para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente descripción, en donde las invenciones pueden ser mejor comprendidas por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las materializaciones específicas presentadas aquí.

[0027] La Fig 1 es una ilustración esquemática que muestra la síntesis de **C34**, **A15-21**. **Esquema 1**. Reactivos y condiciones: (a) TiN_3 , K_2CO_3 , CuSO_4 , DCM, MeOH, H_2O ; (b) cloruro de tritilo, trietilamina, tolueno; (c) BnCl , NaH, DMF, Tolueno; (d) HCl, tolueno, MeOH; (e) **A5**, $\text{Me}_2\text{S}_2\text{-Tf}_2\text{O}$, THF, 4 Å MS; (f) LiAlH_4 , THF; (g) RCO_2H , HBTU, NMM, DCM; (h) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , MeOH, DCM.

[0028] La Fig 2 es una ilustración esquemática que muestra la síntesis del compuesto **A23-A25**. **Esquema 2**. Reactivos y condiciones: (a) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 (80 psi), MeOH, DCM, AcOH; (b) RCO_2H , HBTU, NMM, DCM MeOH.

[0029] La Fig 3 es una ilustración esquemática que muestra la síntesis de la fórmula (4). **Esquema 3**.

[0030] La Fig 4 es una ilustración esquemática que muestra la síntesis de compuestos **C5-C7**. **Esquema 4**. Reactivos y condiciones: (a) PPh_3 , THF, H_2O ; (b) $\text{Ph}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, HBTU, NMM, DCM; (c) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , DCM, MeOH.

[0031] La Fig 5 es una ilustración esquemática que muestra la síntesis de compuestos **C20-C31**. **Esquema 5**. Reactivos y condiciones: (a) TsCl, piridina; (b) NaN_3 , DMF; (c) PPh_3 , THF, H_2O ; (d) $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, HBTU, NMM, MeOH, DCM.

[0032] La Fig 6 muestra la secreción de IL-2 inducida por glicosfingolípidos en el sistema de células A20CD1d y mNK1.2. Los datos se expresan como la media $\pm$ el desvío estándar; "-" indica ningún compuesto.

[0033] La Fig 7 muestra los resultados de la secreción de citoquinas INF-r mediante los esplenocitos del ratón hembra C57BL/6.

[0034] La Fig 8 muestra los resultados de la secreción de citoquina IL-4 mediante los

11
12

esplenocitos del ratón hembra C57BL/6.

[0035] La Fig 9 muestra la relación de secreción de citoquina obtenida a partir de la comparación de las Figs. 7 & 8.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0036] Los términos usados en esta especificación generalmente tienen sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la invención, y en el contexto específico en donde se usa cada término. Ciertos términos que se utilizan para describir la invención se discuten más adelante, o en otras partes en la especificación, para proporcionar una guía adicional al profesional en lo que se refiere a la descripción de la invención. Por razones de conveniencia, algunos términos pueden ser resaltados, utilizando por ejemplo letra cursiva y/o comillas. El hecho de resaltar no tiene influencia en el alcance y significado de un término; esté o no resaltado, el alcance y el significado de un término es el mismo, en el mismo contexto. Se deberá tener en cuenta que lo mismo puede ser dicho en más de una forma. En consecuencia, se puede usar lenguaje alternativo y sinónimos para uno o más de los términos aquí discutidos, y tampoco tiene importancia alguna determinar si un término es elaborado o discutido aquí. Se proporcionan sinónimos para ciertos términos. Un recitado de uno o más sinónimos no excluye el uso de otros sinónimos. El uso de ejemplos en cualquier parte en esta especificación incluyendo ejemplos de cualquiera de los términos aquí discutidos es solamente ilustrativo, y en no limita en forma alguna el alcance y significado de la invención o de cualquier término ejemplificado. De igual forma, la invención no está limitada a las diferentes materializaciones dadas en esta especificación.

[0037] A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el significado que comúnmente se interpreta por un experto en la técnica a la cual pertenece esta invención. En el caso de conflicto, se controlará el presente documento, incluyendo definiciones.

[0038] Los métodos novedosos de la síntesis de la fórmula (1) en general comprenden unir la ceramida con sacarida, pero también es posible unir primero con la fitoesfingosina y luego derivar el grupo amino al grupo amida para completar la fórmula 1.

[0039] Como ejemplo de dicha síntesis, también es posible sintetizar el compuesto

representado por la fórmula (1) en donde galactosa C6' es grupo hidroxilo a través de los pasos siguientes (ver FIG. 1-3).

[0040] Un material de partida es hidrocloreto de fitoesfingosina ((2S, 3S, 4R)-2-amino-1,3,4-octadecanetriol), aunque hay varios métodos tal como se describe en Curr. Org. Chem. 2002, 6, 365-391 para la síntesis de la fitoesfingosina. La fuente comercial- el hidrocloreto de fitoesfingosina- se prepara a partir del apropiado caldo de fermentación de levadura el cual puede obtenerse a un precio razonable en grandes cantidades (Evonik Degussa Taiwan Ltd.). Las esfingosinas isoméricas que tienen una configuración diferente a la de la esfingosina natural pueden prepararse conforme a los métodos descritos en Helvetica Chimica Acta 1957, 40, 1145; o Chem. Commun. 1991, 820.

[0041] En el primer paso, el grupo amino de fitoesfingosina fue convertido a un grupo azida mediante una reacción de diazo-transferencia mediante TfN₃ recién preparado para dar A1. La preparación de TfN₃ puede encontrarse en *Tetrahedron Lett* 1996, 37, 6029-6032. La protección tritilo de alcohol primario A1 dió A2 crudo que fue directamente sometido a condiciones de bencilación de NaH y BnCl para dar el compuesto A3. En la presente ruta, si bien se emplea el grupo bencilo como el grupo protector del grupo hidroxilo, otros grupos apropiados tales como benzoato, (*p*-metoxi)-bencilo, o isopropilideno también pueden usarse. El tolueno fue seleccionado como solvente para sintetizar compuestos de A1 a A3. La reacción de bencilación de segundos alcoholes no avanzó en tolueno como único solvente. Para superar la baja reactividad de la bencilación en tolueno, se empleó un sistema co-solvente de 10% DMF en tolueno para mejorar la solubilidad del NaH y alcóxido intermediario. Luego de tratamiento acuoso, se obtuvo A3 crudo como una solución en tolueno y se sometió a desprotección ácida para dar aceptor de glicosilo A4. Se pueden utilizar distintos ácidos en la desprotección del grupo tritilo, tales como hidrocloreto, ácido sulfúrico, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, BF₃.OEt, ácido nítrico, resinas ácidas (por ej. Amberlite IR120[®]), etcétera.

[0042] Anteriormente, se aplicaron distintos métodos de glicosilación en la síntesis de glicolípidos, incluyendo fluoruro de glicosilo, tricloroacetoimidato de glicosilo, bromuro de glicosilo e yoduro de glicosilo²⁰⁻²³. *Tetrahedron* 1998, 54, 3141-3150; *J Org Chem* 2005, 70, 10260-10270; *J Org Chem* 2002, 67, 4559-4564; *Chem Commun* 2007, 2336-2338. El imidato de glicosilo ha sido inicialmente empleado en nuestra

13
14

síntesis con excelente rendimiento (89%) y selectividad anomérica ($\alpha/\beta = 9/1$). Debido a que el imidato se hidroliza fácilmente y a que usualmente debe ser recientemente preparado, al utilizar este grupo saliente para la glicosilación en la síntesis a gran escala podrían encontrarse problemas de almacenamiento y de purificación. Alternativamente, la tioglicosida **A5** como donante puede lograrse utilizando ácido de Lewis, tal como TMSOTf, Ti_2O , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TfOH, $\text{Me}_2\text{S}_2\text{-Ti}_2\text{O}$ como catalizador y utilizando tamices moleculares para deshidratar. El compuesto **A5** contiene grupo azida lo que favorece la glicosilación, si bien el grupo amino de fitoesfingosina es protegido por amida o carbamato (t-butil carbamato) como se vió en US5849716; US 2007/0238871; J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 13602-13603; J. Org. Chem. 2005, 70, 10260-10270; Tetrahedron 1998, 54, 3141-3150; Synthesis 2004, 847-850; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2195-2199. El 2-NH y 1-OH pueden formar un enlace intramolecular de hidrógeno lo que lo dificulta como nucleófilo para atacar la glicosida activada y resulta en bajos rendimientos en glicosilación. Luego de la glicosilación entre **A4** y **A5**, la purificación de columna puede dar **A6** tanto en forma α pura como en forma β pura.

[0043] El compuesto **A6** que contiene grupo azida puede reducirse utilizando cualquiera de hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, un complejo de borano, complejo de fosfina, reducción de enzima, hidrogenación, o hidrogenación por transferencia. En lugar de utilizar complejo de fosfina que genera óxido de fosfina como producto secundario que es difícil de extraer, la reducción de azida mediante hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) dio la amina **A7** de mayor pureza. El compuesto **A7** se acopló con distintos ácidos carboxílicos preparados (ver FIG 3 para los métodos preparatorios) para dar compuestos correspondientes de amida. La desprotección global de estos compuestos se alcanzó bajo condiciones de hidrogenólisis en presencia de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ y H_2 catalítico en solventes de mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 para dar los análogos de **C34**, compuestos **A15-21**.

[0044] La deshalogenación reductora de halidos de arilo sobre la cadena acilo se lleva a cabo por medio de reacción por hidrogenación del acilo de cloro y de bromo que contiene compuestos. Por consiguiente, a fin de evitar la reacción de deshalogenación, el **A6** fue desprotegido y reducido por hidrogenación en presencia de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ y H_2 catalíticos. Luego de que la amina resultante **A22** se acoplara con ácidos apropiados

(ver FIG 3 para los métodos de preparación) en condiciones de acoplamiento, se produjeron los análogos **A23–25** (Fig 2). Para este proceso se conocen muchos métodos de reacción, particularmente para amidación. También es posible usar cloruro de acilo, y anhídrido de ácidos o un ácido carboxílico. El ácido carboxílico es usado en una reacción por condensación en presencia de un agente condensante apropiado. El agente condensante apropiado usado en la reacción incluye diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3' dimetilaminopropil)carbodiimina (EDC), como así también 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), hidroxibenzotrazol (HOBt) o similar. A fin de hacer progresar rápidamente la reacción, se agrega una base orgánica tal como trietilamina, piridina, *N*-metilmorfolina, dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilpirrolidina. El solvente pueden ser cualquier solvente inerte que no tomará parte en la reacción tal como el tetrahidrofuran, éter de etilo, tolueno, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetona o similar.

[0045] Para la preparación de distintos alcanos de fenilácidos substituidos, se emplea la reacción de Wittig como puede verse en la Fig 3. En este proceso, los alcanos de ácido de ω -bromo se mezclan con fosfina de trifenilo en presencia del solvente. La reacción es generalmente llevada a cabo con un solvente apropiado, pero cuando la reacción es baja, puede incrementarse realizando la reacción en ausencia de un solvente. El solvente pueden ser cualquiera solvente inerte que no formará parte en la reacción, por ej. tolueno, benceno, diglima, sulfuro de dimetilo o similar.

[0046] Como otro ejemplo de la síntesis, también es posible sintetizar el compuesto representado por la fórmula (1) realizando distintas sustituciones en la posición C6' de galactosa a través de los pasos siguientes (ver FIG. 4-5).

[0047] La síntesis de análogos modificados C6'' comenzó con el compuesto **C1** tal como se describe en Org Lett 2002, 4, 1267-1270. La reducción de azida, luego la amidación con distintos ácidos aromáticos comerciales y la desprotección total produjo **C5–C6** (Fig 4, Esquema 4). Además, para evitar una tediosa interconversión de protector de grupo para la preparación a partir del compuesto **C1**, se empleó una estrategia diferente en la síntesis de C6'' y compuestos bi-modificados de cadena acilo (Fig 5). El grupo hidroxilo C6'' de **A15** puede ser tosilado o mesilado mediante cloruro de sulfonil tolueno o cloruro de sulfonil metano en presencia de una base, tal como piridina, dimetilpiridina, trietilamina, dietilpropilamina, DBU o similar, y luego

15
16

el correspondiente grupo tosilato o mesilato puede ser substituido con azida mediante azida de sodio para dar C18. La reducción de Staudinger de azida y amidación con variedad de ácidos produjo C20-31.

Uso del compuesto de la presente invención

[0048] Los compuestos representados por la fórmula (1) presentan las siguientes actividades fisiológicas: pueden usarse como agente inmunoterapéutico contra cánceres o como agente inmunoestimulante contra otras enfermedades.

[0049] Actividad activante de APC: Las secreciones de IL-2 pueden medirse en el sistema de células A20CD1d y mNK1.2 como APC y células efectoras como se muestra en el Ejemplo 2.

[0050] Actividad inmunoestimulante: Las secreciones de citoquina IFN- γ y IL-4 pueden medirse como se muestra en el Ejemplo 2 donde se sacrificó un ratón hembra C57BL/6(16w4d) y se recogió el bazo para el ensayo.

[0051] Agente antitumoral: El compuesto de la presente invención tiene perfil sesgado Th1 de secreción de citoquinas y puede usarse una actividad antitumoral y un efecto inmunoestimulante.

[0052] Si bien los compuestos en la presente invención pueden usarse como agente inmunoterapéutico contra tumores, se pueden usar solos o combinados con quimioterapia o radioterapia.

[0053] Los compuestos de la presente invención como agentes antitumorales o como agente inmunoestimulante pueden administrarse en cualquier ruta de dosis apropiada. El compuesto es generalmente formado en una preparación que está en forma de un diluido y formado con un portador farmacéuticamente aceptable (liposoma, o micela). Cuando el compuesto de la presente invención se usa, puede administrarse oralmente o parentalmente a humanos o mamíferos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención cuando son usado como inyección, pueden administrarse de manera intravenosa, intramuscular, subcutánea o por inhalación en una forma tal como una solución, suspensión o emulsión con un solvente apropiado. En este caso, polisorbatos o macrogol y colesterol pueden agregarse como agente solubilizante, si fuera necesario. Cuando los compuestos en la presente invención se administran oralmente, pueden estar en forma de tableta, polvo, gránulo, o jarabe seco en un aditivo apropiado.

16
18

EJEMPLOS

[0054] Sin pretender limitar el alcance de la invención, se darán a continuación ejemplos de instrumentos, aparatos, métodos y sus resultados relacionados conforme a las materializaciones de la presente invención. Debe notarse que los títulos o subtítulos pueden ser usados en los ejemplos para la conveniencia del lector, los cuales de manera alguna deberían limitar el alcance de la invención. Más aún, se proponen y se revelan ciertas teorías; sin embargo, ya sean correctas o no deben limitar en forma alguna el alcance de la invención siempre que ésta sea llevada a la práctica conforme a la invención sin consideración a una teoría particular o esquema de acción.

Ejemplo 1

[0055] El método sintético y las propiedades fisicoquímicas de los compuestos de la presente invención se describen más adelante (con referencia al número de compuestos en el proceso de síntesis, ver los esquemas de reacción como se muestran en las Figs. 1 a 5).

[0056] En el esquema como se muestra aquí, se usan las siguientes abreviaturas:

THF:	tetrahidrofuran
DMF:	<i>N,N</i> -dimetil formida
MS-4A:	Tamiz molecular 4A (agente deshidratante)
CH ₂ Cl ₂ :	diclorometano
NMM:	<i>N</i> -metil morfolina
HBTU:	O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
TMSOTf:	trimetilsilil trifluorometansulfonato
Tf ₂ O :	anhídrido trifluorometansulfónico
CDCl ₃ :	d1-cloroformo
NMR:	resonancia magnética nuclear
HRMS:	masa de alta resolución
ESI:	ionización por spray de electrones

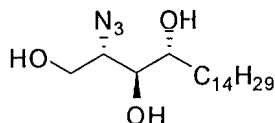
[0057] Las otras abreviaturas tienen el mismo significado como las de los esquemas mostrados más arriba.

Esquema Sintético 1 (Fig 1)

[0058] Las rutas muestran específicamente el proceso para preparar el compuesto C34,

A13, A14, A15, A16, A18, A19, A20, A21 y los compuestos conforme a la presente invención1 pueden también sintetizarse conforme con este proceso.

[0059] Síntesis de (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azida-D-ribo-octadecano-1,3,4-triol (A1)

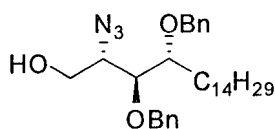


[0060] A la solución de azida de sodio (64,3 g, 989 mmol) en 250 mL de agua se agregó diclorometano (350 mL). La mezcla bifásica fue enfriada hasta 5 °C en un baño de hielo y se agregó anhídrido triflico (47,5 mL, 283 mmol) por un período de 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Luego de agitar durante 2,5 hs en un baño de hielo, la mezcla de reacción se enfrió con 70 mL K₂CO₃ sat. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (200 mL). Las fases orgánicas se combinaron para dar solución de trifilil azida en diclorometano. [Precaución! La trifilil azida es explosiva, se debe almacenar con solvente.]

[0061] A una solución de sulfato de cobre (0,35 g, 1,4 mmol) en agua (150 mL) se agregó hidrocloreuro de fitoesfingosina (en forma muy pura de hidrocloreuro de fitoesfingosina [(2*S*, 3*S*, 4*R*)-2-amino-1,3,4-octadecanetriol] de caldo de fermentación apropiado de levadura que está comercialmente disponible a un precio razonable en grandes cantidades, 50,0 g, 141 mmol), carbonato de potasio (29,28 g, 211,9 mmol) y metanol (1,0 L). La suspensión fue enfriada hasta 0–5 °C en un baño de hielo con sales y se agregó la solución de trifilil azida (en 550 mL CH₂Cl₂) durante un período de 10 min. Luego de agitar la mezcla de reacción durante 12 hs a temperatura ambiente, la mezcla fue concentrada. El residuo se hizo lodo en agua (1,0 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y se lavó con agua (500 mL×2). El residuo se secó por destilación azeotrópica (70–80 °C, 200–250 mmHg) con tolueno (1,5 L) para dar (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azida-D-ribo-octadecano-1,3,4-triol (A1) (47,0 g, 137 mmol, 97%) como sólido de color hueso. mp: 87 °C. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.85 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 3.50–3.55 (m, 1H), 3.43–3.47 (m, 2H), 1.22–1.60 (m, 26H), 0.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 74.6, 71.5, 65.3, 61.2, 32.5, 31.7, 29.4, 29.4, 29.1, 25.4, 22.4, 13.1. HRMS (ESI)

calculado para $C_{18}H_{37}N_3O_3Na$ $[M+Na]^+$: 366.2733, encontrado: 366.2729.

[0062] Síntesis de (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azida-3,4-di-*O*-bencilo-*D*-ribo-octadecan-1,3,4-triol (A4)



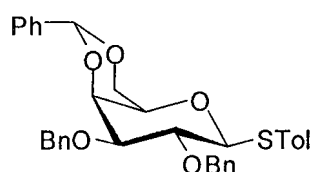
[0063] A la mezcla de (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azida-*D*-ribo-octadecano-1,3,4-triol (47,0 g, 137 mmol) en tolueno (1,0 L) se agregó trietilamina (46 mL, 332 mmol) y cloruro de tritilo (42,0 g, 151 mmol). Luego de agitar a 50–55 °C durante 6 hs, se agregó la trietilamina (4,6 mL, 33 mmol) y el cloruro de trifenilmetilo (4,20 g, 15,1 mmol) y luego se agitó durante 15 hs adicionales. Se agregó agua (1,0 L) y se agitó la mezcla por 3 min. Se lavó la fase orgánica con agua (1,0 L, 500 mL) y se concentró para dar (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azida-1-tritilo-*D*-ribo-octadecan-1,3,4-triol en bruto (A2). La muestra analítica para NMR fue purificada por cromatografía en columna. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.22–7.47 (m, 15H), 3.62 (dd, J = 3.7, 10.1 Hz, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 6, 10.1 Hz, 1H), 2.35 (brs, 1H), 1.83 (brs, 1H), 1.20–1.52 (m, 26H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 143.35, 128.54, 128.01, 127.27, 87.78, 74.19, 72.18, 63.48, 62.31, 31.90, 31.74, 29.67, 29.64, 29.60, 29.55, 29.34, 25.59, 22.67, 14.10.

[0064] A la solución de (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azida-1-tritilo-*D*-ribo-octadecan-1,3,4-triol en bruto (A2) en tolueno (750 mL) y DMF (75 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 21,9 g, 548 mmol) en tres partes durante un período de 10 min. La mezcla fue agitada durante 30 min luego del cual se agregó bencilo cloruro (50,5 mL, 0,438 mmol) a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla a 50–60 °C y se agitó durante 18 hs. La mezcla fue luego enfriada hasta 0 °C y se agregó agua (50 mL) gota a gota. Se lavó la fase orgánica con cloruro de amonio sat. (500 mL×2) y agua (500 mL×2). La fase orgánica se filtró a través de almohadilla de celita y el filtrado se concentró para dar (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azida-2,3-di-bencilo-1-tritilo-*D*-ribo-octadecan-1,3,4-triol en bruto (A3).

[0065] A la solución de A3 en tolueno/metanol (600 mL, 1/1) se agregó HCl acuoso (33%, 6,0 mL). La mezcla fue calentada a 50–60 °C y agitada durante 20 hs. La

mezcla de reacción se enfrió con 1,0 N NaOH (55 mL) y se concentró. El residuo fue particionado con tolueno (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (100 g en bruto, 500 g de gel de sílice, acetato de etilo/*n*-hexano = 1/10) para dar (2*S*,3*S*,4*R*)-2-azida-2,3-di-bencilo-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (A4) (27,5 g, 52,5 mmol, 38% en 4 pasos) como aceite amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.26–7.39 (m, 10H), 4.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.59–3.94 (m, 5H), 1.26–1.61 (m, 26H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 137.9, 137.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.97, 127.81, 127.10, 80.38, 78.96, 73.59, 72.49, 63.03, 62.20, 21.90, 30.16, 29.66, 29.35, 25.43, 22.67, 14.11. HRMS (ESI) calculado para C₃₂H₄₉N₃O₃Na [M+Na]⁺: 546.3672, encontrado: 546.3689

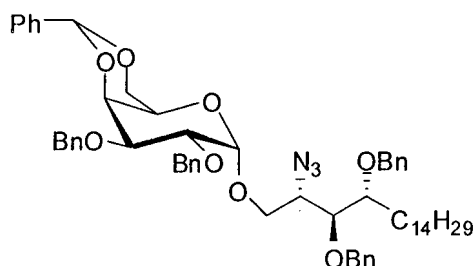
[0066] Síntesis de 4-metilfenil 2,3-*O*-dibencilo-4,6-*O*-bencilideno-1-tiol-D-galacto piranosido (A5)



[0067] El compuesto A5 se puede preparar conforme al método descrito en Plettenburg, O. Et al. *J. Org. chem.* **2002**, 67, 4559-4564.

[0068] Información del compuesto A5: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.23–7.42 (m, 15H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.69 (m, 4H), 3.54 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.3, 1.5 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.28 (s, 3H).

[0069] Síntesis de 2-azida-3,4-di-*O*-bencilo-1-*O*-(2,3-di-*O*-bencilo-4,6-*O*-bencilideno-α-D-galactopiranosil)-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (A6)



[0070] A la solución de disulfuro de dimetilo (10,0 mL, 113 mmol) en diclorometano

28
22

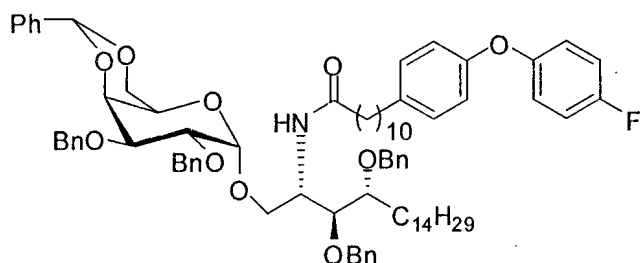
(75 mL) se agregó anhídrido triflico (17 mL, 100 mmol) a 0–5 °C en un baño de hielo con sales. Luego de agitar la mezcla de reacción en el baño de hielo con sales por 30 min, se obtuvo Me₂S₂-Tf₂O como una solución 1,0 M en diclorometano y se la puede almacenar en un baño de hielo durante 3 horas.

[0071] El compuesto A4 (27,3 g, 52,2 mmol), A5 (34,7 g, 62,6 mmol) y el tamiz molecular 4 Å (33 g) se mezclaron y secaron bajo vacío durante 1 h y se agregó THF (520 mL) a la mezcla. La mezcla fue enfriada a –10 °C en un baño de hielo con sales antes de agregar Me₂S₂-Tf₂O (solución 1,0 M en CH₂Cl₂, 94 mL, 94 mmol). Luego de agitar durante 20 min, la mezcla de reacción se enfrió con trietilamina (22 mL) y luego se diluyó con diclorometano (200 mL). La mezcla se filtró a través de celita y se lavó con diclorometano (50 mL). El filtrado combinado se concentró y segmentó con diclorometano (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (peso en bruto = 153 g, 600 g gel de sílice, acetato de etilo: *n*-hexano = 1:15 a 1:12 a 1:10) para dar 2-azida-3,4-di-*O*-bencilo-1-*O*-(2,3-di-*O*-bencilo-4,6-*O*-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (A6) (32,07 g, 33,60 mmol, 64%) como cera de color hueso. mp: 59 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.22–7.50 (m, 25H), 5.44 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.66–4.69 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.06–4.12 (m, 1H), 3.98–4.04 (m, 3H), 3.86 (dd, *J* = 12.5, 1.5 Hz, 1H), 3.68–3.73 (m, 3H), 3.60–3.62 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 1.25–1.55 (m, 26H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 138.75, 138.36, 138.01, 137.82, 128.85, 128.37, 128.34, 128.26, 128.22, 128.09, 127.90, 127.79, 127.75, 127.70, 127.66, 127.61, 127.50, 127.45, 126.33, 101.05, 99.13, 79.41, 78.95, 76.68, 75.80, 75.44, 74.66, 73.77, 73.49, 72.06, 72.03, 69.31, 68.43, 62.97, 61.80, 31.91, 30.01, 29.75, 29.69, 29.67, 29.65, 29.63, 29.60, 29.35, 25.44, 22.68, 14.10. $[\alpha]_D^{25}$ +63.1 (*c* 1.0, CHCl₃). HRMS (ESI) calculado para C₅₉H₇₅N₃O₈Na [M+Na]⁺: 976.5452, encontrado: 976.5483.

[0072] Síntesis de 3,4-di-*O*-bencilo-1-*O*-(2,3-di-*O*-bencilo-4,6-*O*-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)undecanoil)amin

21

o-D-*ribo*-octadecan-1,3,4-triol (**A8**)

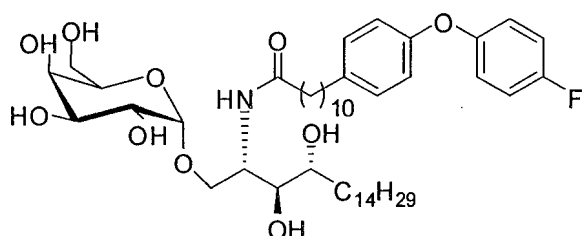


[0073] La solución del compuesto **A7** (32,07 g, 33,61 mmol) en THF (340 mL) fue enfriada en un baño de hielo y se le agregó hidruro de litio y aluminio (1,910 g, 50,33 mmol) en dos partes. Se regresó la mezcla a temperatura ambiente (rt) y se agitó por 70 min. La mezcla fue enfriada a 0 °C antes de ser enfriada subsecuentemente con agua (1,9 mL), 1,0 N NaOH (3,8 mL) y agua (1,9 mL). La mezcla se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (100 mL). El filtrado se concentró y segmentó con diclorometano (350 mL) y agua (350 mL).

[0074] El ácido 11-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)undecanoico (**B4**) (11,27 g, 30,26 mmol) se agregó a la fase orgánica aislada, seguido por NMM (9,2 mL, 84 mmol) y HBTU (19,12 g, 50,41 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 12 hs, la mezcla fue filtrada y lavada con 50 mL CH₂Cl₂. El filtrado combinado se lavó con cloruro de amonio sat. (400 mL) y agua (400 mL). La fase orgánica fue concentrada y purificada por cromatografía en columna (peso en bruto= 46 g, 350 g de gel de sílice, acetato de etilo/*n*-hexano = 1/6 a 1/5 a 1/4) para dar **A8** (36,06 g, 28,11 mmol, 84 %) como cera de color hueso. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.86–7.51 (m, 33H), 5.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 4.94 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.69–4.74 (m, 3H), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.24–4.31 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.03–4.12 (m, 3H), 3.92 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 2H), 3.73–3.79 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.51–3.53 (m, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.87–1.91 (m, 2H), 1.19–1.69 (m, 42H), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.89, 159.76, 157.36, 155.36, 153.36, 153.33, 138.63, 138.52, 138.50, 138.38, 137.81, 137.79, 129.53, 128.84, 128.64, 128.42, 128.35, 128.31, 128.29, 128.08, 127.88, 127.80, 127.69, 127.59, 127.57, 127.55, 126.29, 120.08, 120.00, 118.31, 116.24, 116.01, 100.99, 99.59, 79.81, 79.48, 76.68, 76.14, 75.68, 74.33, 73.81, 73.28, 71.88, 71.69, 69.39, 68.13, 62.91, 60.36, 50.32, 36.69, 35.17, 31.90, 31.61, 30.24, 29.78, 29.69, 29.67,

29.65, 29.59, 29.56, 29.51, 29.42, 29.35, 29.29, 25.81, 25.68, 22.66, 14.17, 14.10. HRMS (ESI) calculado para $C_{82}H_{105}FNO_{10}$ $[M+H]^+$: 1282.7723, encontrado: 1282.7731.

[0075] Síntesis de 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-(4-fluorofenoxi) fenil) undecanoil) amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C34**)

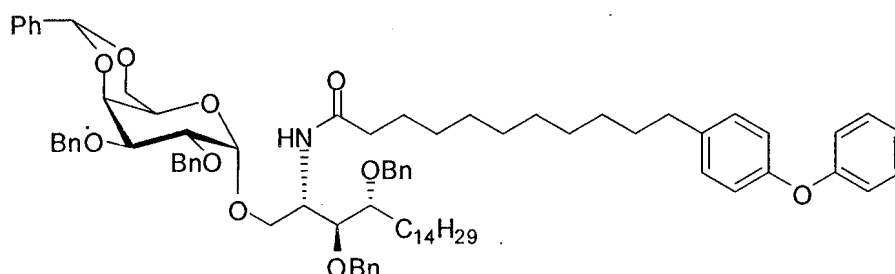


[0076] A la solución de **A8** (36,06 g, 28,11 mmol) en diclorometano/metanol (200 mL, diclorometano/metanol = 1/1) se agregó hidróxido de paladio (1,8 g). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno (5 bar) a temperatura ambiente durante 10 hs. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano/metanol (100 mL, diclorometano/metanol = 1/1). El filtrado combinado fue concentrado y purificado por cromatografía en columna (300 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 15/1 a 10/1) para dar **C34** en bruto (17,46 g, 20,93 mmol, pureza = 95,72 % del área por HPLC) como sólido de color hueso en un rendimiento del 75%. Se agregó etanol (87,5 mL) al **C34** en bruto y se calentó a 50 °C, se agregó luego acetona (87,5 mL). La solución fue enfriada a temperatura ambiente durante un período de 3 hs y luego enfriada en un baño de hielo. El precipitado se filtró y lavó con acetona (200 mL) para dar **C34** (16,02 g, 19,21 mmol, 68%, pureza = 97.15 % del área por HPLC) como sólidos blancos en una recuperación del 92%. mp: 163 °C. ^1H -NMR ($CDCl_3/CD_3OD$ = 1/1, 400 MHz) δ 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07–7.17 (m, 4H), 7.00 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 4.6, 10.8 Hz, 1H), 3.79–3.97 (m, 6H), 3.64–3.72 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29–1.43 (m, 42H), 1.01 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3/CD_3OD$ = 1/1, 100 MHz) δ 173.99, 154.82, 152.97, 137.34, 128.95, 119.39, 119.31, 117.71, 115.52, 115.29, 99.21, 73.92, 71.28, 70.41, 69.69, 69.17, 68.37, 66.63, 61.12, 49.92, 35.74, 34.50, 31.66, 31.27, 31.02, 29.10, 29.06, 28.99, 28.95, 28.88, 28.85, 28.77, 28.70, 28.60, 25.28, 25.23, 21.99, 13.10. $[\alpha]_D^{25}$ +57.0 (c 1.0, CH_2Cl_2/CH_3OH : 1/1). HRMS (ESI)

23
24

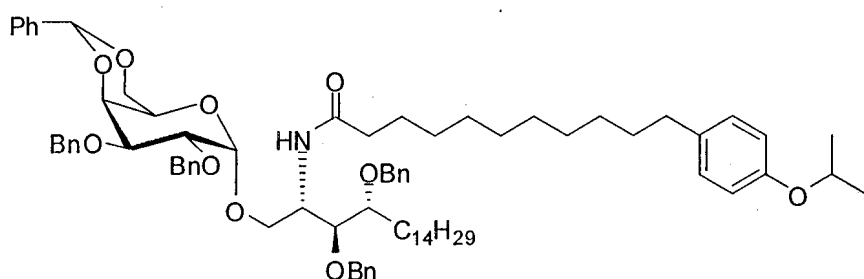
calculado para $C_{47}H_{77}FNO_3$ $[M+H]^+$: 834.5532, encontrado: 834.5595.

[0077] Síntesis de 3,4-di-*O*-bencilo-1-*O*-(2,3-di-*O*-bencilo-4,6-*O*-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-fenoxifenil)undecanoil)amino-D-*ribo*-octadecan-1,3,4-triol (**A9**)



[0078] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **A8**, el compuesto **A6** (100 mg, 0,105 mmol) y el compuesto **B12** (33 mg, 0,093 mmol) son los materiales de partida para dar el compuesto **A9** (45 mg, 0,036 mmol, 38%) como cera blanca. ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.48–7.52 (m, 2H), 7.20–7.41 (m, 25H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96–7.00 (m, 2H), 6.92 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 5.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.45(s, 1H), 4.94 (d, J = 3.6, 1H), 4.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.69–4.75 (m, 3H), 4.63 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.24–4.31 (m, 1H), 4.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H) 4.03–4.12 (m, 3H), 3.87–3.96 (m, 3H), 3.74–3.80 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.50–3.56 (m, 1H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82–1.95 (m, 2H), 1.15–1.65 (m, 42H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 172.89, 159.69, 154.86, 138.62, 138.51, 138.50, 138.38, 137.89, 137.79, 129.60, 129.49, 128.83, 128.41, 128.34, 128.31, 128.29, 128.07, 127.87, 127.82, 127.80, 127.68, 127.57, 127.55, 126.29, 122.79, 118.92, 118.41, 100.98, 99.60, 79.82, 79.48, 76.14, 75.68, 74.33, 73.80, 73.27, 71.88, 71.69, 69.38, 68.14, 62.91, 50.32, 36.70, 35.21, 31.90, 31.61, 30.24, 29.78, 29.69, 29.67, 29.65, 29.59, 29.56, 29.51, 29.41, 29.34, 29.29, 25.80, 25.68, 22.66, 14.10. HRMS (ESI) calculado para $C_{82}H_{106}NO_{10}$ $[M+H]^+$: 1264.7817, encontrado: 1264.7834.

[0079] Síntesis de 3,4-di-*O*-bencilo-1-*O*-(2,3-di-*O*-bencilo-4,6-*O*-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-isopropoxifenil)undecanoil)amino-D-*ribo*-octadecan-1,3,4-triol (**A10**)

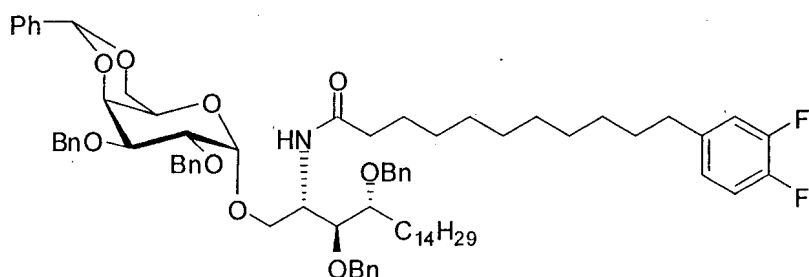


[0080] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **A8**, el compuesto **A6** (100 mg, 0,105 mmol) y **B13** (30 mg, 0,094 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **A10** (72,0 mg, 0,059 mmol, 63%) como cera blanca. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.21–7.55 (m, 25H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78–7.84 (m, 2H), 5.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 3.2$, 1H), 4.85 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.71–4.80 (m, 3H), 4.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.46–4.54 (m, 3H), 4.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.05–4.14 (m, 3H), 3.88–3.97 (m, 3H), 3.75–3.82 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.51–3.57 (m, 1H), 2.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.83–1.96 (m, 2H), 1.15–1.71 (m, 48H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.84, 139.68, 138.60, 138.49, 138.46, 138.36, 137.77, 128.81, 128.39, 128.32, 128.28, 128.26, 128.05, 127.86, 127.79, 127.78, 127.66, 127.54, 126.26, 124.00, 116.89, 116.72, 100.96, 99.54, 79.75, 79.46, 76.10, 75.66, 74.29, 73.79, 73.25, 71.84, 71.65, 69.35, 68.08, 62.88, 50.28, 36.66, 35.04, 31.87, 31.20, 30.19, 29.75, 29.67, 29.64, 29.50, 29.48, 29.38, 29.37, 29.31, 29.04, 25.87, 25.64, 22.64, 14.07. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{79}\text{H}_{108}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1230.7973, encontrado: 1230.7968.

[0081] Síntesis

de

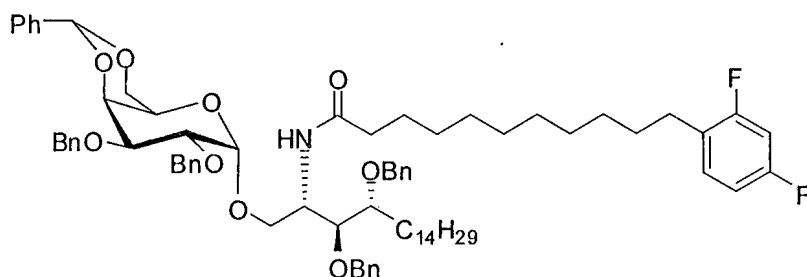
3,4-di-O-bencilo-1-O-(2,3-di-O-bencilo-4,6-O-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**A11**)



[0082] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **A8**, el compuesto **A7** (100 mg, 0,105 mmol) y el **B14** (28 mg, 0,093 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **A11** (63 mg, 0,052 mmol, 56%). mp: 98 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400

MHz) δ 7.21–7.54 (m, 25H), 6.92–7.06 (m, 2H), 6.81–6.87 (m, 1H), 5.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.45(s, 1H), 4.95 (d, J = 3.2, 1H), 4.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.69–4.79 (m, 3H), 4.63 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.25–4.33 (m, 1H), 4.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H) 4.04–4.13 (m, 2H), 3.88–3.97 (m, 3H), 3.74–3.81 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.51–3.56 (m, 1H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82–1.96 (m, 2H), 1.15–1.69 (m, 42H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.84, 150.02 (dd, J = 245, 13 Hz), 148.55 (dd, J = 244, 13 Hz), 139.68, 138.60, 138.49, 138.46, 138.36, 137.77, 128.81, 128.39, 128.32, 128.28, 128.26, 128.05, 127.86, 127.79, 127.78, 127.66, 127.54, 126.26, 124.00, 116.89, 116.72, 100.96, 99.54, 79.75, 79.46, 76.01, 75.66, 74.29, 73.79, 73.25, 71.84, 71.65, 69.35, 68.08, 62.88, 50.28, 36.66, 35.04, 31.87, 31.20, 30.19, 29.75, 29.67, 29.64, 29.50, 29.48, 29.38, 29.37, 29.31, 29.04, 25.78, 25.64, 22.64, 14.07. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{76}\text{H}_{100}\text{F}_2\text{NO}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1208.7366, encontrado: 1208.7398.

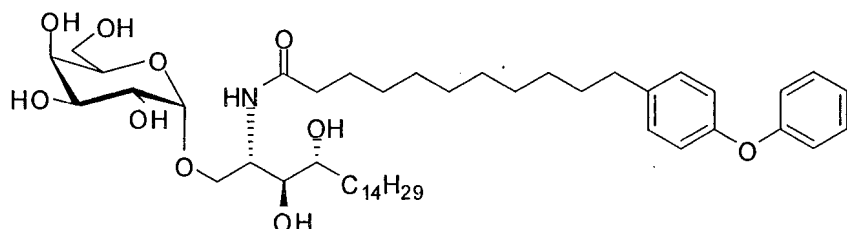
[0083] Síntesis de 3,4-di-*O*-bencilo-1-*O*-(2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-bencilideno- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(2,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-*ribo*-octadecan-1,3,4-triol (**A12**)



[0084] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **A8**, el compuesto **A6** (100 mg, 0,105 mmol) y el **B15** (28 mg, 0,093 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **A12** (70 mg, 0,058 mmol, 62%) como cera blanca. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.20–7.55 (m, 25H), 7.04–7.14 (m, 1H), 6.69–6.81 (m, 2H), 5.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45(s, 1H), 4.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.70–4.79 (m, 3H), 4.64 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.25–4.33 (m, 1H), 4.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H) 4.04–4.13 (m, 2H), 3.88–3.97 (m, 3H), 3.74–3.80 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.51–3.56 (m, 1H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82–1.96 (m, 2H), 1.15–1.69 (m, 42H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.90, 162.30, 138.59, 138.50, 138.45, 138.36, 137.78, 130.89, 128.82, 128.40, 128.33, 128.30, 128.27, 128.06, 127.87,

127.79, 127.68, 127.55, 126.27, 110.07, 103.41, 99.53, 79.75, 79.47, 76.11, 75.67, 74.29, 73.81, 73.27, 71.85, 71.65, 69.36, 68.05, 62.89, 50.29, 36.67, 31.88, 30.19, 30.15, 29.76, 29.67, 29.65, 29.51, 29.37, 29.32, 29.17, 28.38, 25.78, 25.66, 22.65, 14.08. HRMS (ESI) calculado para $C_{76}H_{100}F_2NO_9$ $[M+H]^+$: 1208.7366, encontrado: 1208.7377.

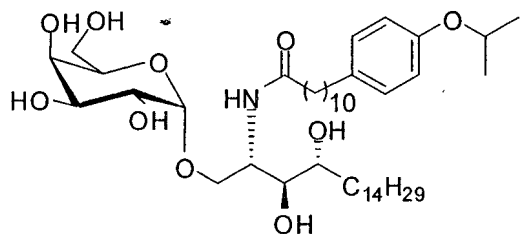
[0085] Síntesis de 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-fenoxifenil) undecanoil) amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (A15)



[0086] Mediante un procedimiento similar a **C34**, se obtuvo **A15** (21 mg, 0,026 mmol, 72%) a partir de **A9** (45 mg, 0,036 mmol), como sólido de color hueso. mp: 131 °C.

^1H -NMR ($CD_3OD/CDCl_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.45 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.79–4.13 (m, 10H), 2.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.65–1.82 (m, 4H), 1.41 (brs, 38H), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($CD_3OD/CDCl_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174.09, 157.18, 154.36, 137.40, 128.98, 128.92, 122.22, 118.25, 117.71, 99.18, 73.88, 71.30, 70.41, 69.68, 69.17, 68.37, 66.63, 61.10, 60.01, 35.80, 34.56, 31.61, 31.29, 31.04, 29.08, 29.02, 28.91, 28.80, 28.72, 28.64, 25.30, 22.01, 19.90, 13.15. $[\alpha]_D^{25} +37.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2/CH_3OH : 1/1). HRMS (ESI) calculado para $C_{47}H_{78}NO_{10}$ $[M+H]^+$: 816.5626, encontrado: 816.5637.

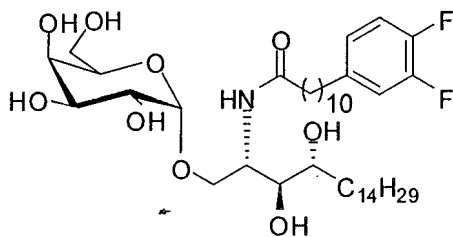
[0087] Síntesis de 1-*O*-(α -D-Galactopiranosil)-2-(11-(4-isopropoxi) fenil)undecanoil) amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A16**)



[0088] Mediante un procedimiento similar a **C34**, se obtuvo el compuesto **A16** (34

mg, 0,044 mmol, 74%) a partir de **A10** (72 mg, 0,059 mmol). La información de **A16**: mp: 120 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.01 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.58–4.66 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 10.6, 4.8$, 1H), 3.88–3.96 (m, 2H), 3.78–3.88 (m, 4H), 3.62–3.73 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.61–1.81 (m, 4H), 1.32–1.52 (m, 44H), 0.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174.06, 155.10, 134.52, 128.54, 115.33, 99.16, 73.81, 71.25, 70.40, 69.65, 69.62, 69.12, 68.33, 66.60, 61.04, 35.75, 35.70, 34.35, 31.53, 31.25, 31.08, 29.09, 29.03, 28.97, 28.94, 28.87, 28.85, 28.76, 28.68, 28.59, 25.27, 25.22, 21.96, 21.08, 20.88, 13.08. $[\alpha]_D^{25} +36.2$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{79}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 804.5602, encontrado: 804.5641.

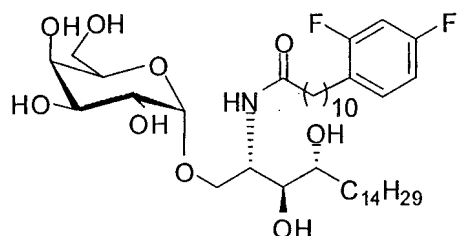
[0089] Síntesis de 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**A17**)



[0090] Mediante un procedimiento similar a **C34**, se obtuvo el compuesto **A17** (37 mg, 0,049 mmol, 94%) a partir de **A11** (63 mg, 0,052 mmol). La información de **A18**: mp: 140 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.06–7.22 (m, 2H), 6.98–7.04 (m, 1H), 5.03 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.29–4.36 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 10.5, 4.8$, 1H), 3.89–3.96 (m, 2H), 3.78–3.89 (m, 4H), 3.64–3.73 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.63–1.83 (m, 4H), 1.33–1.48 (m, 38H), 1.00 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174.07, 149.33 (d, $J = 247, 13$ Hz), 147.95 (d, $J = 244, 13$ Hz), 139.47, 123.56, 116.22, 116.06, 99.18, 73.86, 71.82, 70.40, 69.67, 69.15, 68.34, 66.63, 61.08, 45.00, 35.78, 35.73, 34.40, 31.58, 31.28, 30.66, 29.12, 29.06, 29.00, 28.91, 28.85, 28.77, 28.71, 28.44, 25.28, 21.99, 13.12. $[\alpha]_D^{25} +44.4$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{F}_2\text{NO}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 760.5175, encontrado: 760.5222.

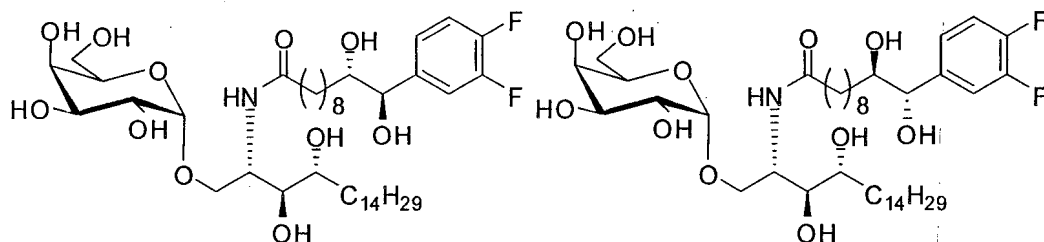
[0091] Síntesis de 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(2,4-difluorofenil)undecanoil)

amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (A18)



[0092] Mediante un procedimiento similar a C34, se obtuvo el compuesto A18 (39 mg, 0,051 mmol, 88%) a partir del compuesto A12 (70 mg, 0,058 mmol). La información de A18: mp: 149 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.29 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.87–6.97 (m, 2H), 5.05 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.30–4.38 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 10.6$, 4.4 Hz, 1H), 3.91–3.98 (m, 2H), 3.66–3.75 (m, 4H), 3.64–3.73 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.65–1.86 (m, 4H), 1.24–1.60 (m, 38H), 1.02 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174.09, 161.65, 159.20, 130.48, 124.73, 110.06, 102.62, 99.19, 73.90, 71.31, 70.40, 69.69, 69.17, 68.36, 66.66, 61.11, 50.12, 35.81, 35.76, 31.63, 31.30, 29.59, 29.16, 29.14, 29.09, 29.02, 28.92, 28.87, 28.78, 28.76, 28.73, 28.56, 27.72, 25.30, 22.01, 13.16. $[\alpha]_D^{25} +46.0$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{71}\text{F}_2\text{NO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 782.4995, encontrado: 782.5034.

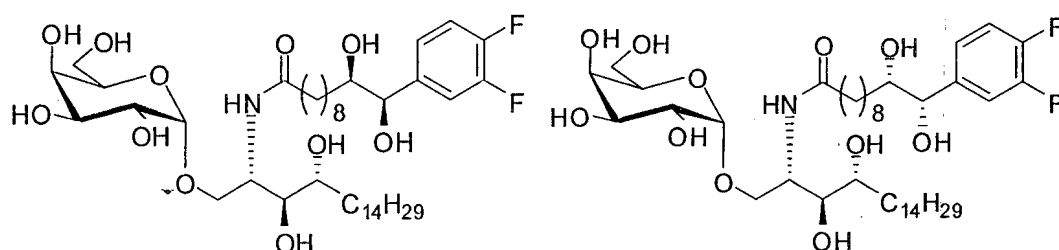
[0093] Síntesis de 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-((10*R*,11*S*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol y 1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-((10*S*,11*R*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (A19) como una mezcla de isómeros anti-diol



[0094] A la solución de A7 (101 mg, 0,109 mmol) en diclorometano (3 mL) se agregó anti-B21 (32 mg, 0,097 mmol), HBTU (62 mg, 0,16 mmol) y NMM (24 μL , 0,23 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 12 hs, la mezcla fue

concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/4 a 1/2 a 1/1). La cera blanca resultante se disolvió en diclorometano/metanol (1/1, 10 mL) y se agregó luego Pd(OH)₂ (10 mg). Luego de agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 15 hs, la mezcla se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano/metanol (1/1). El filtrado se concentró y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 luego 8/1) para dar **A19** (34 mg, 0,043 mmol, 44%) como sólido de color hueso. mp: 105 °C. ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7.17–7.40 (m, 3H), 5.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.75H), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.25H), 4.28–4.36 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 3.87–3.95 (m, 2H), 3.76–3.87 (m, 4H), 3.61–3.71 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.31–1.83 (m, 40H), 0.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 173.97, 149.42 (dd, *J* = 245, 13 Hz), 148.86 (dd, *J* = 245, 13 Hz), 136.65, 122.46, 116.09, 115.77, 115.27, 115.10, 99.16, 75.70, 75.35, 74.74, 74.21, 73.94, 71.25, 70.40, 69.65, 69.10, 68.31, 66.52, 61.03, 49.91, 35.63, 31.94, 31.69, 31.23, 31.18, 29.09, 29.04, 29.00, 28.95, 28.83, 28.76, 28.68, 28.65, 28.53, 25.17, 25.08, 24.96, 21.94, 13.04. [α]_D²⁵ +58.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₄₁H₇₁F₂NO₁₁Na [M+Na]⁺: 814.4893, encontrado: 814.4859.

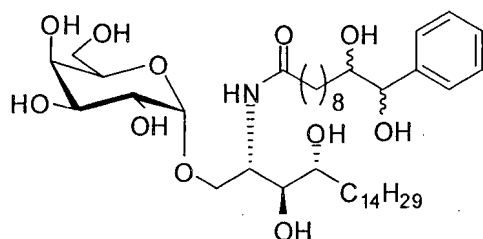
[0095] Síntesis de 1-*O*-(α-D-galactopiranosil)-2-((10*S*,11*S*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol y 1-*O*-(α-D-galactopiranosil)-2-((10*R*,11*R*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol, (**A20**) como una mezcla de isómeros sin-diol



[0096] A la solución de **A7** (101 mg, 0,109 mmol) en diclorometano (3 mL) se agregó **Syn-A21** (14 mg, 0,042 mmol), HBTU (62 mg, 0,16 mmol) y NMM (24 μL, 0,22 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 12 hs, la mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de

etilo/*n*-hexano = 1/4 a 1/2 a 1/1). La cera blanca resultante se disolvió en diclorometano/metanol (1/1, 10 mL) y se agregó luego Pd(OH)₂ (10 mg). Luego de agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 15 hs, la mezcla se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano/metanol (1/1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 luego 8/1) para dar **A20** (20 mg, 0,025 mmol, 60%) como sólidos blancos. mp: 80 °C. ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 7.19–7.49 (m, 3H), 5.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.30–4.37 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 4.4, 10.8 Hz, 1H), 3.89–3.96 (m, 2H), 3.78–3.88 (m, 4H), 3.63–3.73 (m, 3H), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.26–1.84 (m, 40H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 174.00, 149.58 (dd, *J* = 245, 12 Hz), 149.07 (dd, *J* = 245, 12 Hz), 138.90, 122.46, 116.13, 115.14, 99.21, 75.47, 74.79, 74.01, 71.28, 70.41, 69.69, 69.15, 68.34, 66.57, 61.09, 49.90, 35.67, 31.98, 31.77, 31.27, 29.12, 29.03, 28.98, 28.80, 28.68, 28.56, 25.20, 25.00, 21.98, 13.08. [α]_D²⁵ +50.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₄₁H₇₁F₂NO₁₁Na [M+Na]⁺: 814.4893, encontrado: 814.4893.

[0097] Síntesis de 1-*O*-(α-*D*-galactopiranosil)-2-(11-(4-bromofenil) -10,11-dihidroxiundecanoil) amino-*D*-ribo- 1,3,4 -octadecantriol (**A21**)

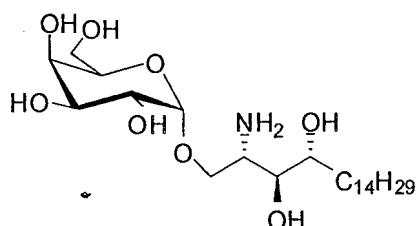


[0098] Mediante un procedimiento similar a **A19**, se obtuvo el compuesto **A21** (18 mg, 0,024 mmol, 28%) a partir de **A7** (90 mg, 0,094 mmol) y **B19** (32 mg, 0,086 mmol). La información de **A21**: cera de color hueso. ¹H-NMR (CD₃OD/CDCl₃ = 1/1, 400 MHz) δ 7.26–7.51 (m, 5H), 5.02–5.10 (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.23–4.29 (m, 1H), 4.06–4.15 (m, 1H), 3.97–4.03 (m, 2H), 3.83–3.96 (m, 6H), 3.68 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.84–2.89 (m, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.27–1.89 (m, 40H), 1.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CD₃OD/CDCl₃ = 1/1, 150 MHz) δ 174.08, 173.54, 138.50, 128.72, 127.55, 125.39, 99.10, 72.40, 71.92, 70.84, 70.16, 69.92, 69.57, 69.24, 68.23, 63.43, 61.13, 52.30, 43.34, 36.69, 36.39, 35.91, 35.69, 35.26, 33.69, 32.83, 32.03, 31.67, 31.25, 30.90, 30.59, 29.81, 29.30, 29.01, 28.97, 28.86, 28.77, 28.67,

28.54, 28.46, 25.22, 25.00, 24.36, 24.27, 21.97, 13.09. $[\alpha]_D^{25} +22.7$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{NO}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 778.5081, encontrado: 778.5073.

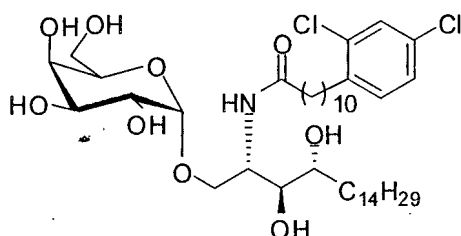
Esquema 2: Síntesis del compuesto A23-25

[0099] Síntesis de 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (A22)



[0100] A la solución de **A7** (520 mg, 0,545 mmol) en diclorometano/metanol (1/1, 20 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (220 mg) y tres gotas de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo 80 psi hidrógeno durante 16 hs. La mezcla se filtró a través de Celita y se lavó la torta de filtro con metanol. El filtrado fue concentrado y secado en vacío para dar **A22** en bruto (302 mg, cuantitativo) como sólidos blancos. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{49}\text{NO}_8\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.3536, encontrado: 480.3515.

[0101] Síntesis de 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-diclorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (A23)

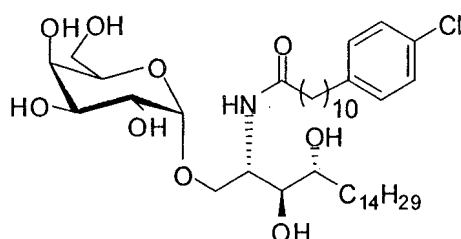


[0102] A la solución de **A22** (50 mg, 0,10 mmol) en diclorometano/metanol (1/1, 3 mL) se agregó **B16** (34 mg, 0,10 mmol), HBTU (59 mg, 0,16 mmol) y NMM (23 μL , 0,21 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 hs. La mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 15/1 a 12/1 a 9/1) para dar **A23** (16 mg, 0,020 mmol, 20%) como sólido de color hueso. mp: 147 °C. ^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.51 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.33–4.43 (m, 1H), 4.08–4.12 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 10.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.82–4.02 (m, 6H), 3.67–3.77 (m, 2H), 2.86 (t, J

32
163

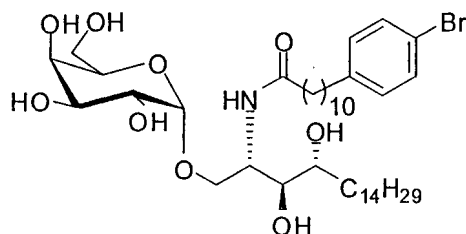
= 7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.66–1.88 (m, 4H), 1.34–1.60 (m, 38H), 1.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 174.05, 138.47, 133.89, 131.36, 130.64, 128.41, 126.35, 99.25, 73.99, 71.36, 70.42, 69.74, 69.22, 68.42, 66.71, 61.19, 49.97, 35.82, 32.41, 31.76, 31.34, 29.20, 29.17, 29.12, 29.06, 28.95, 28.91, 28.81, 28.76, 28.69, 25.33, 25.29, 22.06, 13.21. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +46.8$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{71}\text{Cl}_2\text{NO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 814.4404, encontrado: 814.4311

[0103] Síntesis de 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-clorofenil) undecanoil) amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (A24)



[0104] Mediante un procedimiento similar a A23, se obtuvo el compuesto A24 (18 mg, 0,024 mmol, 22%) a partir de A22 (52 mg, 0,11 mmol) y B17 (32 mg, 0,11 mmol). La información de A24: sólidos de color hueso. mp: 136 °C. ^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.21–4.29 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 10.6, 4.4$, 1H), 3.83–3.90 (m, 2H), 3.72–3.82 (m, 4H), 3.58–3.68 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.57–1.77 (m, 4H), 1.20–1.51 (m, 38H), 0.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 173.99, 140.73, 130.53, 129.08, 127.51, 99.15, 73.79, 71.23, 70.34, 69.62, 69.17, 68.32, 66.58, 61.06, 49.87, 35.67, 34.52, 31.53, 31.23, 30.73, 29.01, 28.95, 28.87, 28.81, 28.75, 28.65, 28.46, 25.24, 21.94, 13.03. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +41.7$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{ClNO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 780.4793, encontrado: 780.4779.

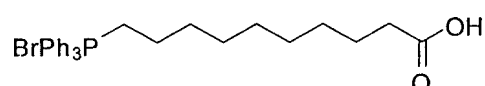
[0105] Síntesis de 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-bromofenil) undecanoil) amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (A25)



[0106] Mediante un procedimiento similar a **A23**, se obtuvo el compuesto **A25** (22 mg, 0,027 mmol, 25%) a partir de **A22** (52 mg, 0,11 mmol) y **B28** (56 mg, 0,16 mmol). La información de **A25**: cera de color hueso. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20–7.47 (m, 2H), 5.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.28–4.33 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 10.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.863–3.94 (m, 2H), 3.77–3.87 (m, 4H), 3.62–3.70 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.29–1.81 (m, 42H), 0.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 171.21, 141.18, 130.44, 129.44, 118.39, 99.41, 74.54, 70.41, 70.13, 69.58, 69.50, 69.07, 68.41, 67.22, 60.95, 49.68, 35.58, 34.51, 31.36, 31.18, 30.62, 28.95, 28.90, 28.81, 28.76, 28.68, 28.61, 28.40, 27.00, 25.21, 24.88, 21.89, 19.90, 19.74, 19.57, 12.96. $[\alpha]_D^{25} +40.7$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{73}\text{BrNO}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 802.4469, encontrado: 802.4216.

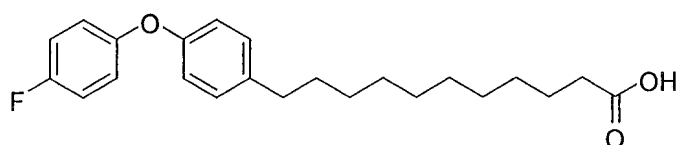
(3) Esquema Sintético 3: Síntesis de ácido arilalcanoico

[0107] Síntesis de bromuro de (9-caboxinonil)trifenilfosfonio (**B2**)



[0108] Se mezcló y agitó el ácido 10-Bromodecanoico (19,65 g, 78,24 mmol) y la trifenilfosfina (21,45 g, 81,78 mmol) a 150 °C durante 24 hs. Se obtuvo el reactivo Wittig **B2** como jarabe de color amarillo claro en un rendimiento de 100% y se utilizó sin una purificación adicional.

[0109] Síntesis de ácido 11-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)undecanoico (**B4**)

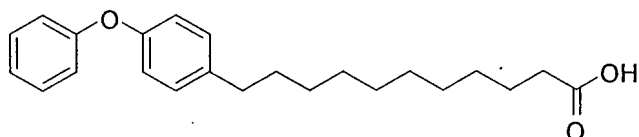


[0110] A la mezcla de **B2** (19,89 g, 38,81 mmol) y THF (150 mL) se agregó t-butoxido de potasio (10,40 g, 92,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se convirtió en una solución roja. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (**B1**) (7,50 g, 34,7 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante unos 30 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 1,0 N HCl y se concentró. El residuo fue particionado con acetato de etilo (200 mL), agua (200 mL) (valor de pH ajustado 5 agregando 1,0 N HCl) y salmuera (200 mL). Se

34
25

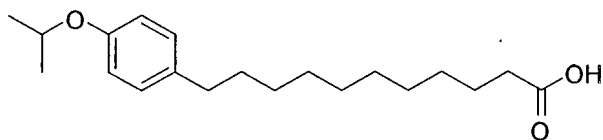
separó la fase orgánica y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue recrystalizado con etanol/agua (1/1, 80 mL) y lavado con agua para dar **B3** (9,99 g, 27,0 mmol, 78%) como sólidos blancos. **B3** se disolvió en etanol/acetato de etilo (1/1, 80 mL) y se agregó Pd/C (10%, 1,08 g) luego. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 hs. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y recrystalizó con metanol/agua (5/1, 12 mL), se filtró y lavó con agua para dar ácido 11-(4-(4-fluorofenoxi) fenil)undecanoico (**B4**) (9,080 g, 24,38 mmol, 90%) como sólidos blancos. mp: 73 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.85–7.13 (m, 8H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.22–1.65 (m, 16H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 179.69, 159.78, 157.38, 155.36, 153.39, 137.88, 129.56, 120.09, 120.01, 118.33, 116.25, 116.02, 35.18, 33.97, 31.59, 29.69, 29.48, 29.44, 29.38, 29.24, 29.20, 29.03, 24.65. HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₉FO₃Na [M+Na]⁺: 395.1998, encontrado: 395.2003.

[0111] Síntesis de ácido 11-(4-fenoxi)fenilundecanoico (**B12**)



[0112] De manera similar al itinerario para el compuesto **B4**, el compuesto **B12** (1,34 g, 3,78 mmol, 97%) fue sintetizado a partir de **B2** (3,47 g, 6,76 mmol) y 4-fenoxibenzaldehído (1,03 g, 5,20 mmol). Información para el compuesto **B12**: sólidos de color hueso, mp: 55°C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.93–7.35 (m, 9H), 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.33 (m, 12H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 180.35, 157.71, 154.83, 137.87, 130.13, 129.51, 122.73, 118.97, 118.32, 35.18, 34.10, 31.55, 29.45, 29.42, 29.36, 29.22, 29.18, 29.00, 24.63. HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₃₀O₃Na [M+Na]⁺: 377.2093, encontrado: 377.2053.

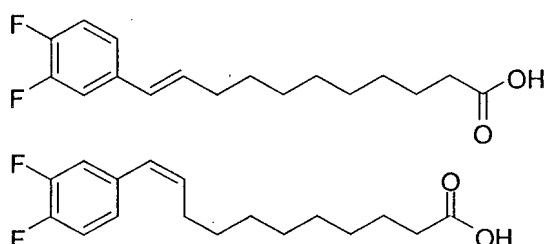
[0113] Síntesis de ácido 11-(4-isopropoxi)fenilundecanoico (**B13**)



[0114] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **B4**, el compuesto **B2** (2,25 g, 4,38 mmol) y el 4-isoproxibenzaldehído (479 mg, 2,92 mmol) fueron

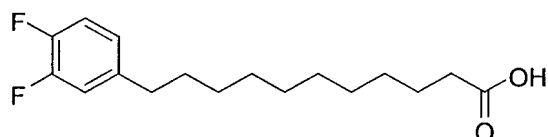
utilizados como materiales de partida para dar el compuesto **B13** (562 mg, 1,75 mmol, 60%) como sólidos blancos. mp: 46 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.48 (m, 1H), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.50–1.61 (m, 4H), 1.25–1.35 (m, 18H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 179.73, 155.82, 134.93, 129.20, 115.77, 69.91, 35.04, 34.11, 31.69, 29.50, 29.47, 29.40, 29.26, 29.22, 29.12, 29.06, 24.71, 22.11, 21.88. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 343.2249, encontrado: 343.2227.

[0115] Síntesis de ácido (10 *E* o 10*Z*)-11-(3,4-difluorofenil)undec-10-enoico ((*E*)-**B7**, y (*Z*)-**B7**)



[0116] Mediante un procedimiento similar al compuesto **B3**, **B2** (12.93 g, 25,18 mmol) y THF (80 mL) y 3,4-difluorobenzaldehído (2,35 g, 16,5 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar el compuesto **B7** (3,77 g, 12,7 mmol, 77%). Los productos de forma *Z* y forma *E* se separaron por recristalización con *n*-hexano. (*E*)-**B7** fue obtenido como sólidos blancos. mp: 66 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.98–7.14 (m, 3H), 6.25 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.30 (s, 8H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 180.57, 150.49 (dd, J = 246, 12 Hz), 149.31 (dd, J = 241, 13 Hz), 135.29, 132.35, 127.88, 121.99, 117.13, 114.18, 34.15, 32.91, 29.31, 29.22, 29.18, 29.08, 24.70. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 319.1486, encontrado: 319.1485. (*Z*)-**B7** fue obtenido como aceite sin color con 25% de (*E*)-**B7** inseparable.

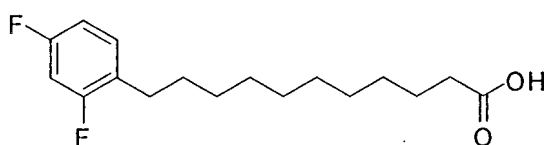
[0117] Síntesis de ácido (3,4-difluorofenil)undecanoico (**B14**)



[0118] Se disolvió el compuesto **B7** (1,61 g, 5,43 mmol) en acetato de etanol/etilo (1/1, 30 mL) y se agregó Pd/C (10%, 160 mg) a la solución. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 hs. La mezcla se filtró a través de

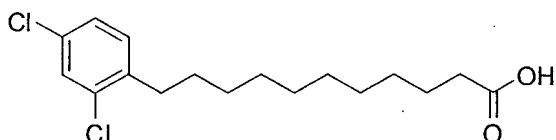
almohadilla de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado y secado en vacío. El Compuesto **B14** fue obtenido como sólidos blancos (1.61 g, 5.40 mmol, 99%). mp: 51 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.90–7.03 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 2.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.52–1.64 (m, 4H), 1.26 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 180.24, 150.13 (dd, $J = 13$, 247 Hz), 148.49 (dd, $J = 13$, 246 Hz), 147.40, 139.77, 124.05, 116.85, 35.09, 34.01, 31.23, 29.43, 29.36, 29.35, 29.18, 29.05, 29.01, 24.64. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 321.1642, encontrado: 321.1594.

[0119] Síntesis de ácido 11-(2,4-difluorofenil)undecanoico (**B15**)



[0120] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **B4**, el compuesto **B2** (2,76 g, 5,38 mmol) y el 2,4-difluorobenzaldehído (588 mg, 4,14 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar el compuesto **B15** (431 mg, 1,45 mmol, 35%) como sólido de color hueso. mp: 56 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.05–7.13 (m, 1H), 6.70–6.79 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.50–1.62 (m, 4H), 1.26 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 180.00, 162.19, 159.80, 130.90, 125.31, 110.69, 103.44, 34.11, 30.15, 29.44, 29.36, 29.33, 29.19, 29.16, 29.03, 28.41, 24.69. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 321.1642, encontrado: 321.1637.

[0121] Síntesis de ácido 11-(2,4-diclorofenil)undecanoico (**B16**)

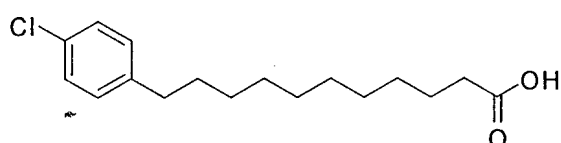


[0122] Mediante un procedimiento similar del compuesto **B7**, **B2** (2,25 g, 4,38 mmol) y 2,4-diclorobenzaldehído (500 mg, 2,86 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar ácido (10 *E* o 10*Z*)-11-(2,4-diclorofenil)undec-10-enoico (**B9**) (576 mg, 1,75 mmol, 61%). Luego, se disolvió este compuesto (210 mg, 0,638 mmol) en acetato de etilo (10 mL) y se agregó posteriormente Pd/BaSO_4 (21 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 hs. La mezcla se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado fue concentrado y secado en vacío

34
150

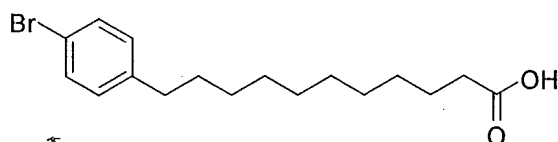
para dar el compuesto **B16** (210 mg, 0,634 mmol, 99%) como sólidos blancos. mp: 78 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.09–7.15 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.53–1.63 (m, 4H), 1.26 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 180.00, 162.19, 159.80, 130.90, 125.31, 110.69, 103.44, 34.11, 30.15, 29.44, 29.36, 29.33, 29.19, 29.16, 29.03, 28.41, 24.69. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 353.1051, encontrado: 353.1046.

[0123] Síntesis de ácido 11-(4-Clorofenil)undecanoico (**B17**)



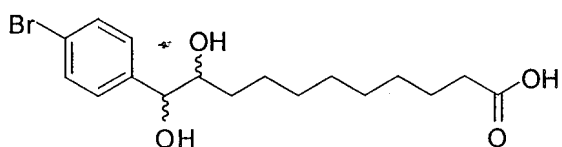
[0124] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **B10**, el compuesto **B2** (2,20 g, 4,28 mmol) y el 4-clorobenzaldehído (401 mg, 2,85 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **B17** (526 mg, 1,77 mmol, 62%). mp: 93 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.53–1.63 (m, 4H), 1.26 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 179.90, 141.28, 131.21, 129.71, 128.27, 35.26, 34.00, 31.35, 29.69, 29.44, 29.39, 29.36, 29.19, 29.13, 29.01, 24.64. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 319.1441, encontrado: 319.1435.

[0125] Síntesis de ácido 11-(4-bromofenil)undecanoico (**B18**)



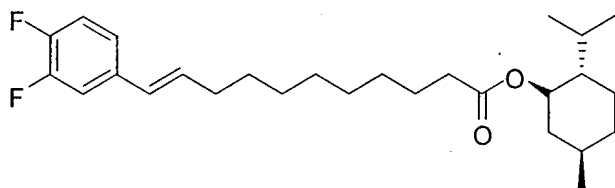
[0126] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **B10**, el compuesto **B2** (330 mg, 0,643 mmol) y el 4-bromobenzaldehído (91,5 mg, 0,495 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **B18** (98,0 mg, 0,287 mmol, 58%) como sólido de color hueso. mp: 91 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.52–1.63 (m, 4H), 1.20–1.37 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 179.94, 141.79, 141.79, 131.22, 130.14, 119.22, 35.31, 34.11, 31.27, 29.44, 29.38, 29.36, 29.19, 29.12, 29.03, 24.68. HRMS (ESI) calculado $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.1116, encontrado: 341.1111.

[0127] Ácido 11-(4-bromofenil)-10,11-dihidroxiundecanoico (**B20**)



[0128] A la solución de **B11** (389 mg, 1,15 mmol) en *t*-butanol/agua (4/3, 35 mL) se agregó NMO (462 mg, 3,94 mmol) y tetróxido de osmio (2,5 % p en *t*-BuOH, 170 μ L, 0,167 mmol). Luego de agitarla a temperatura ambiente durante 15 h, se enfrió la reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. y se concentró. El residuo fue particionado con diclorometano (50 mL) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. (50 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 mL), se concentró y purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/2 luego 1/1) para dar **B20** (256 mg, 0,686 mmol, 60%). ^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.49–7.56 (m, 2H), 7.28–7.37 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.7H), 4.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.3H), 3.71–3.77 (m, 0.7H), 3.62–3.66 (m, 0.3H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27–1.78 (m, 14H). ^{13}C -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 169.05, 140.40, 140.16, 130.60, 130.30, 128.18, 120.64, 120.27, 76.44, 75.80, 74.81, 74.27, 31.88, 30.94, 28.92, 28.78, 28.67, 28.63, 28.56, 28.48, 28.45, 28.38, 25.10, 24.88, 24.28. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 395.0834, encontrado: 395.0813.

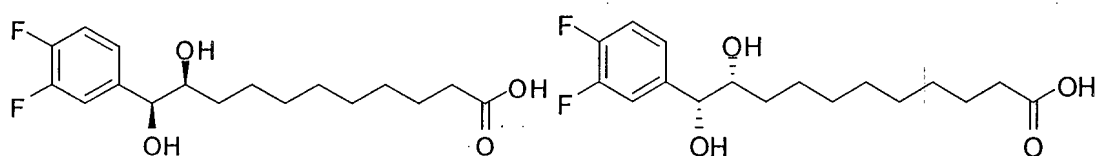
[0129] Síntesis de L-(-)-Mentilo (10*E*)-11-(3,4-difluorofenil)-undec-10-enoato (**Mentilo (E)-B7**)



[0130] A la solución de (*E*)-**B7** (298 mg, 1,01 mmol) en diclorometano (3 mL) se agregó L-(-)-mentol (314 mg, 2,01 mmol), EDC•HCl (347 mg, 1,81 mmol) y DMAP (1,2 mg, 0,010 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 hs. Se diluyó la mezcla con diclorometano (20 mL), se lavó con agua (20 mL) y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/50) para dar **Mentilo (E)-B7** (112 mg, 0,258 mmol, 26%) como aceite sin color. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.95–7.13 (m, 3H), 6.24 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.15–6.24 (m, 1H), 4.11–4.20 (m, 1H), 2.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.92–1.99 (m, 1H), 1.80–1.89 (m, 1H), 1.55–1.68 (m, 4H), 1.38–1.50 (m, 3H), 1.22–1.35 (m, 10H), 0.77–1.09 (m, 9H), 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR

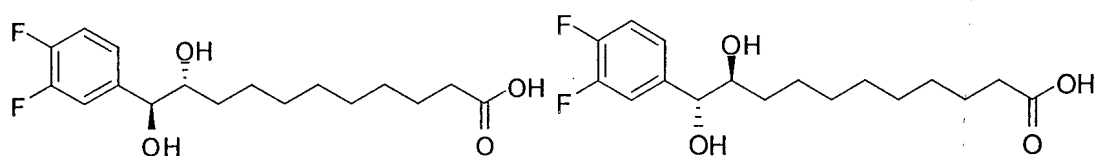
(CDCl₃, 100 MHz) δ 173.34, 150.39 (dd, J = 245, 13 Hz), 149.23 (dd, J = 246, 13Hz), 135.15, 132.24, 127.77, 121.87, 117.00, 114.08, 73.82, 47.00, 40.93, 34.67, 34.25, 32.82, 31.33, 29.67, 29.26, 29.14, 29.08, 29.06, 26.22, 25.06, 23.39, 21.97, 20.70, 16.25. HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₄₀F₂O₂Na [M+Na]⁺: 457.2894, encontrado: 457.2863.

[0131] Síntesis del ácido (10*S*,11*S*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoico y ácido (10*R*,11*R*)-11-(3,4-difluorofenil)-10,11-dihidroxiundecanoico, **syn**-(**B21**) como una mezcla de isómeros syn-diol



[0132] A la solución de **mentilo (E)-B7** (110 mg, 0,253 mmol) en *t*-butanol/agua (2/1, 6 mL) se agregó NMO (103 mg, 0,879 mmol) y tetróxido de osmio (2,5 % p en *t*-BuOH, 38 μ L, 0,0037 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 20 hs, la mezcla de reacción se enfrió con Na₂S₂O₃ (10 mL) sat. La mezcla fue concentrada y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con Na₂S₂O₃ (20 mL) sat., y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/4 luego 1/3). El aceite sin color resultante se disolvió en metanol (5 mL) y luego se agregó 1,0 N NaOH (5 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 12 hs, se neutralizó la mezcla de reacción con 1,0 N HCl (5 mL) y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/2 luego 1/1) para dar **syn-B21** (35 mg, 0,11 mmol, 43%) como sólidos blancos. mp: 104°C. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 6.99–7.25 (m, 3H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.45–3.52 (m, 1 H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.11–1.54 (m, 14H). ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 177.70, 151.29 (dd, J = 244, 12 Hz), 150.76 (dd, J = 244, 13 Hz), 141.48, 124.36, 117.64, 116.87, 77.23, 76.39, 34.39, 33.72, 30.51, 30.41, 30.27, 30.15, 26.80, 26.03. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₄F₂O₄Na [M+Na]⁺: 353.1540, encontrado: 353.1550.

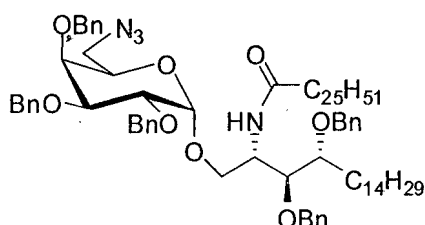
[0133] Síntesis de ácido (10*R*,11*S*)- y (10*S*,11*R*) -11-(3,4-difluorofenil)-(10,11)-dihidroxiundecanoico, **Anti**-(**B21**) como una mezcla de isómeros anti-diol



[0134] A la solución de (**Z**)-**B7** (361 mg, 1,22 mmol) en *t*-butanol/agua (2/1, 6 mL) se agregó NMO (494 mg, 4,22 mmol) y tetróxido de osmio (2,5 % p en *t*-BuOH, 186 μ L, 0,0183 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 20 hs, la mezcla de reacción se enfrió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 mL) sat. La mezcla fue concentrada y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) sat., y salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/2 luego 1/1) para dar **ant-B21** (246 mg, 0,745 mmol, 61%, una mezcla de isómeros anti-diol) como aceite sin color. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.03–7.25 (m, 3H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.47–3.57 (m, 1 H), 2.16–2.22 (m, 2H), 1.18–1.56 (m, 14H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 177.73, 151.19 (dd, J = 245, 13 Hz), 150.72 (dd, J = 245, 13 Hz), 141.46, 124.57, 117.49, 117.08, 77.34, 77.25, 76.42, 76.06, 34.95, 33.75, 33.50, 30.63, 30.51, 30.44, 30.34, 30.20, 26.83, 26.07. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 353.1540, encontrado: 353.1566.

(4) Esquema Sintético 4: Síntesis del Compuesto C5-C7

[0135] Síntesis de 3,4-di-*O*-bencilo-1-*O*-(6-azida-2,3,4-tri-*O*-bencilo-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-hexacosanoilamino-D-*ribo*-octadecan-1,3,4-triol (**C1**)

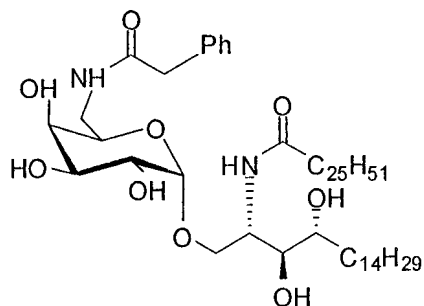


[0136] El compuesto **C1** puede ser sintetizado conforme a Zhou, X. T. *Et al. Org Lett* **2002**, 4, 1267-1270. Información para **C1**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400Hz) δ 7.35–7.21 (m, 25H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.79–4.91 (m, 4H), 4.63–4.55 (m, 3H), 4.37–4.48 (m, 2H), 4.18–4.30 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 3.6, 10.1 Hz, 1H), 3.87–3.81 (m, 7H), 3.52–3.50 (m, 1H), 1.78–1.79 (m, 74H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

[0137] Síntesis de 1-*O*-(6-fenilacetamida-6-deoxi- α -D-

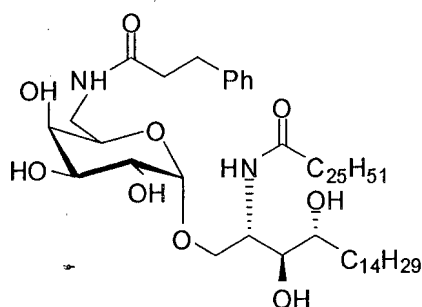
42

galactopiranosil)-2-hexacosanoilamino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C5**)



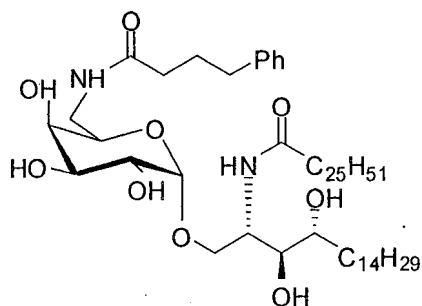
[0138] A la solución de **C1** (24 mg, 0,018 mmol) en THF/agua (10/1, 5 mL) se agregó trifenilfosfina (10 mg, 0,038 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla fue concentrada y secada en vacío. Se disolvió el residuo en cloroformo (3 mL). Se agregó el ácido fenilacético (3 mg, 0,02 mmol), NMM (5 μ L, 0,05 mmol) y HBTU (10 mg, 0,026 mmol) a esta solución. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla fue concentrada y purificada por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/8 a 1/6 a 1/4) para dar el compuesto **C2**. El intermediario resultante de **C2** se disolvió en diclorometano/metanol (1/1, 5 mL) y luego se agregó Pd(OH)₂ (5,0 mg). Luego de agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 15 hs, se filtró la mezcla a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano/metanol (1/1). El filtrado fue concentrado y purificado por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 1/1) para dar **C5** (4,0 mg, 0,004 mmol, 22%) como cera blanca. ¹H-NMR (piridina-d₅, 400Hz) δ 7.24–7.43 (m, 5H), 5.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.50–4.67 (m, 2H), 4.09–4.51 (m, 8H), 3.89 (s, 2H), 3.82–4.01 (m, 1H), 2.21–2.57 (m, 4H), 1.08–1.96 (m, 74H), 0.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H). ¹³C-NMR (piridina-d₅, 150Hz) δ 173.75, 173.46, 142.53, 129.24, 129.20, 126.75, 101.71, 77.08, 72.95, 71.64, 71.34, 70.91, 70.50, 68.82, 51.89, 41.50, 38.77, 37.20, 34.81, 32.67, 32.51, 30.78, 30.55, 30.42, 30.39, 30.32, 30.20, 29.99, 26.90, 26.79, 23.32, 14.66. $[\alpha]_D^{25}$ +39.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). LRMS (ESI) calculado para C₅₈H₁₀₇N₂O₉ [M+H]⁺: 975.80, encontrado: 975.67.

[0139] Síntesis de 1-O-(6-(3-fenilpropilamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-hexacosanoilamino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C6**)



[0140] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C5**, el compuesto **C1** (24 mg, 0,018 mmol) y el ácido 3-fenilpropanoico (2,2 mg, 0,018 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C6** (10 mg, 0,010 mmol, 55%). $^1\text{H-NMR}$ (piridina- d_5 , 400Hz) δ 7.29–7.30 (m, 5H), 5.50 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.20–5.30 (m, 1H), 4.56–4.65 (m, 2H), 4.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.25–4.38 (m, 5H), 4.15–4.23 (m, 1H), 3.86–3.95 (m, 1H), 3.17–3.26 (m, 2H), 2.74–2.89 (m, 2H), 2.41–2.55 (m, 2H), 1.08–2.04 (m, 74H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (piridina- d_5 , 400Hz) δ 173.81, 173.52, 149.78, 142.60, 129.32, 129.27, 126.83, 101.78, 77.15, 73.00, 71.70, 71.41, 70.98, 70.56, 68.88, 51.94, 38.84, 37.26, 34.88, 32.74, 32.58, 30.86, 30.63, 20.50, 30.47, 30.39, 26.97, 26.87, 23.40, 14.74. $[\alpha]_D^{25} +36.0$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). LRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{59}\text{H}_{109}\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 989.81, encontrado: 989.60.

[0141] Síntesis de 1-*O*-(6-(4-fenilbutilamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-hexacosanoilamino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (**C7**)

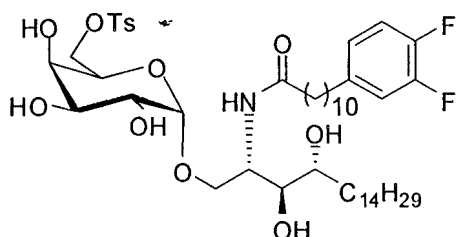


[0142] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C5**, el compuesto **C1** (24 mg, 0,018 mmol) y el ácido 4-fenilbutanoico (2,0 mg, 0,018 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C7** (9,0 mg, 0,090 mmol, 50%). $^1\text{H-NMR}$ (piridina- d_5 , 400Hz) δ 7.27–7.40 (m, 5H), 5.50 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.21–5.27 (m, 1H), 4.55–4.66 (m, 2H), 4.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.25–4.37 (m, 6H), 4.15–4.23 (m, 1H), 3.87–3.95 (m, 1H), 3.16–3.25 (m, 2H), 2.74–2.89 (m, 2H), 2.41–2.55 (m, 2H), 1.02–1.98 (m, 74H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (piridina- d_5 , 400Hz) δ 173.30,

173.02, 142.07, 128.82, 128.70, 126.33, 101.28, 76.66, 72.50, 71.19, 70.90, 70.48, 70.05, 68.39, 51.44, 41.06, 38.34, 36.77, 34.38, 32.25, 32.10, 30.37, 30.13, 30.01, 29.98, 29.91, 29.79, 29.76, 29.59, 29.58, 26.47, 26.37, 22.91, 14.25. $[\alpha]_D^{25} +36.9$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). LRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{111}\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1003.83, encontrado: 1003.47.

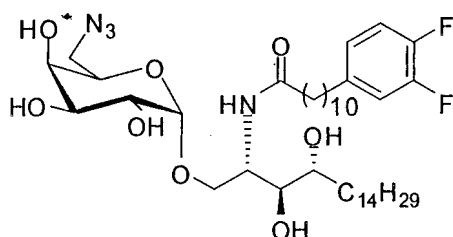
(5) Esquema Sintético 5: Síntesis del compuesto C20-C31

[0143] Síntesis de 1-*O*-(6-*O*-toluensulfonilo- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (C17)



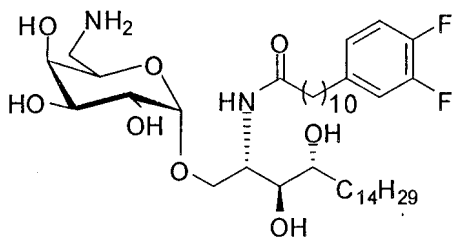
[0144] A la solución de A15 (2,58 g, 3,40 mmol) en piridina (30 mL) se agregó la solución de *p*-cloruro de toluensulfonilo (712 mg, 3,74 mmol) en piridina (20 mL) en un baño de hielo. Se volvió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 16 hs, se evaporó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/1 a 50/1 a 20/1 a 15/1) para dar cera de color amarillo C17as (782 mg, 0,855 mmol, 25%, 100% BRSM con recuperación de 2,01 g del material de partida). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 400 MHz) δ 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10–7.27 (m, 2H), 7.02–7.09 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.29–4.42 (m, 3H), 4.21 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.96–4.04 (m, 2H), 3.85–3.95 (m, 2H), 3.81 (dd, $J = 4.0, 10.6$ Hz, 1H), 3.70–3.76 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.35–2.43 (m, 2H), 1.67–1.88 (m, 4H), 1.36–1.60 (m, 38H), 1.05 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$, 100 MHz) δ 173.84, 149.47 (dd, $J = 246, 13$ Hz), 148.00 (dd, $J = 244, 13$ Hz), 144.74, 139.43, 132.04, 129.32, 127.44, 123.60, 116.22, 114.55, 99.09, 73.87, 71.39, 69.27, 68.98, 68.51, 68.15, 68.07, 66.95, 35.85, 34.46, 31.71, 31.34, 30.72, 29.21, 29.17, 29.12, 29.06, 28.96, 28.91, 28.82, 28.77, 28.50, 25.30, 22.06, 20.67, 13.22. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{78}\text{F}_2\text{NO}_{11}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 914.5264, encontrado: 914.5228.

[0145] Síntesis de 1-*O*-(6-azida-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (C18)



[0146] A la solución de **C17** (1,63 g, 1,78 mmol) en DMF (15 mL) se agregó azida de sodio (322 mg, 4,95 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 días. La mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1 a 15/1) para dar **C18** en bruto (1,15 g, 1,47 mmol, 82%) como sólidos de color amarillo. mp: 101 °C. ¹H-NMR (CD₃OD/CDCl₃ = 1/1, 400 MHz) δ 7.25–7.51 (m, 3H), 5.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.57–4.67 (m, 1H), 4.12–4.42 (m, 6H), 3.94–4.06 (m, 3H), 3.74 (dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 3.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.60–2.67 (m, 2H), 1.62–2.15 (m, 42H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). HRMS (ESI) calculado para C₄₁H₇₁F₂N₄O₈ [M+H]⁺: 785.5240, encontrado: 785.5267.

[0147] Síntesis de 1-*O*-(6-amino-6-deoxi-α-D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**C19**)

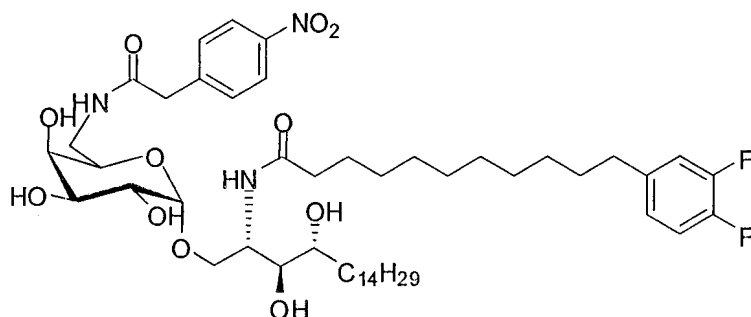


[0148] A la solución de **C18** (1,11 g, 1,41 mmol) en THF/agua (10/1, 33 mL) se agregó trifenilfosfina (0,74 g, 2,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (1% trietilamina, diclorometano/metanol = 6/1 a 4/1 a 2/1) para dar **C19** (566 mg, 0,746 mmol, 53%) como sólidos blancos. mp: 161 °C. ¹H-NMR (GD₃OD, 400 MHz) δ 6.95–7.09 (m, 2H), 6.86–6.88 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.13–4.19 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 2.0, 1H), 3.63–3.73 (m, 3H), 3.59 (dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.44–3.54 (m, 2H), 2.87 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.50–1.63 (m, 4H), 1.16–1.32 (m, 38H), 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 176.07, 151.5 (d, *J* = 246, 13 Hz), 150.8 (d, *J* = 243, 12 Hz), 141.74, 125.79, 118.16, 118.02, 101.43, 75.90, 73.12, 72.46, 72.02, 71.63, 70.33, 68.35, 52.18, 43.44, 37.46, 36.20, 33.37, 33.26, 32.68, 31.06, 31.02, 30.96,

45
46

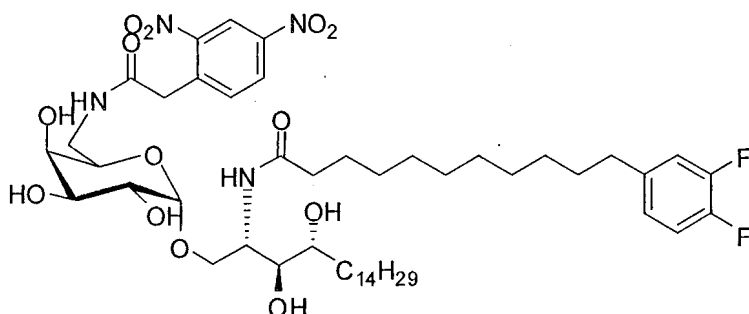
30.89, 30.81, 30.73, 30.67, 30.62, 30.39, 27.30, 27.21, 23.29. HRMS (ESI) calculado para $C_{41}H_{73}F_2N_2O_8$ $[M+H]^+$: 759.5335, encontrado: 759.5319.

[0149] Síntesis de 1-*O*-(6-(4-Nitrofenilacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (C20)



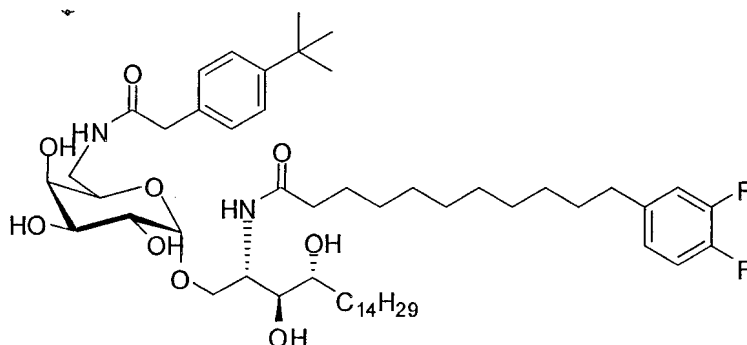
[0150] A la solución de **C19** (34 mg, 0,045 mmol) en diclorometano/metanol (1/1, 3 mL) se agregó ácido 4-nitrofenilacético (8,1 mg, 0,045 mmol), HBTU (34 mg, 0,090 mmol) y NMM (20 μ L, 0,18 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hs, la mezcla fue concentrada y purificada por cromatografía en columna (diclorometano/ metanol = 30/1 a 20/1). Se disolvió el producto en bruto en diclorometano/ metanol (1/1, 3mL) y se agregó gel de sílice Si-carbonato (depurador HOBT, 100 mg) a la solución. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla fue filtrada y lavada con diclorometano/metanol (1/1). El filtrado fue concentrado y secado en vacío para dar **C20** (13 mg, 0,014 mmol, 31%) como cera de color amarillo claro. ^1H -NMR ($CDCl_3/CD_3OD$ = 1/1, 200 MHz) δ 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90–7.21 (m, 3H), 4.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.20–4.26 (m, 1H), 3.77–3.92 (m, 5H), 3.58–3.74 (m, 6H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30–1.81 (m, 42H), 0.98 (t, J = 6.8 Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3/CD_3OD$ = 1/1, 50MHz) δ 173.93, 170.81, 149.17 (dd, J = 246, 13 Hz), 148.05 (dd, J = 244, 13 Hz), 146.43, 142.53, 139.35, 129.58, 123.59, 122.95, 116.28, 116.11, 98.99, 73.65, 71.21, 69.35, 69.18, 68.41, 68.14, 66.16, 49.81, 41.69, 39.69, 36.34, 35.69, 34.36, 31.61, 31.25, 30.66, 29.04, 28.74, 28.41, 25.27, 21.97, 13.07. $[\alpha]_D^{25}$ +39.3 (c 1.0, CH_2Cl_2/CH_3OH : 1/1). HRMS (ESI) calculado para $C_{49}H_{78}F_2N_3O_{11}$ $[M+H]^+$: 922.5604, encontrado: 922.5629.

[0151] Síntesis de 1-*O*-(6-(2,4-dinitrofenilacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (C21)



[0152] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 2,4-dinitrofenilacético (10 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C21** (4,0 mg con impurezas inseparables, 0,0041 mmol, 9%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 600 MHz) δ 7.39–7.48 (m, 3H), 6.97–7.17 (m, 3H), 4.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.24–4.31 (m, 1H), 3.59–3.93 (m, 10H), 2.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.26–2.31 (m, 2H), 1.14–1.87 (m, 42H), 0.90–1.02 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 150MHz) δ 173.95, 169.65, 148.64, 147.80, 139.33, 134.76, 132.72, 129.90, 129.13, 123.53, 123.15, 116.92, 116.57, 116.13, 110.69, 99.01, 73.64, 73.42, 71.16, 69.32, 69.08, 68.12, 66.07, 49.80, 39.45, 39.60, 38.18, 38.13, 36.30, 35.66, 34.33, 34.30, 33.63, 32.01, 31.60, 31.43, 30.67, 30.58, 29.73, 29.23, 28.39, 28.35, 28.23, 26.30, 25.23, 25.17, 23.06, 22.25, 22.20, 21.78, 12.98. $[\alpha]_D^{25} +47.1$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_{13}\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 967.5455, encontrado: 967.5485.

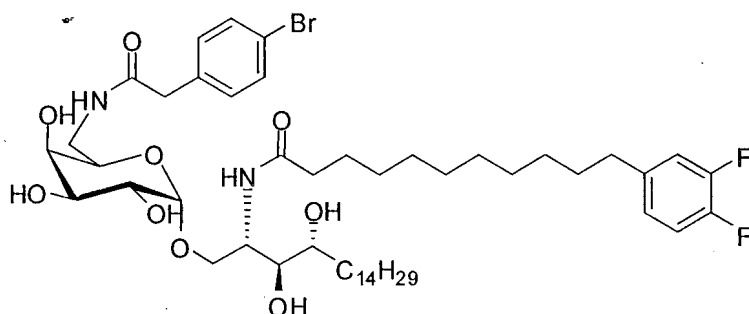
[0153] 1-*O*-(6-(4-*tert*-Butilfenilacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(1-1-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**C22**)



[0154] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 4-*tert*-butilfenilacético (8,6 mg, 0,044 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C22** (12 mg, 0,013 mmol, 29%). mp: 170 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98–7.22 (m, 3H), 4.97 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.29–4.34 (m, 1H),

3.80–3.95 (m, 5H), 3.76 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.61–3.71 (m, 5H), 3.36 (dd, $J = 7.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.63–1.82 (m, 4H), 1.31–1.53 (m, 47H), 1.00 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173.91, 172.88, 149.40 (dd, $J = 246, 12$ Hz), 148.02 (dd, $J = 243, 13$ Hz), 139.36, 131.28, 124.96, 123.57, 116.21, 116.05, 99.06, 73.79, 71.30, 69.35, 68.97, 68.40, 68.20, 66.42, 49.84, 41.82, 39.39, 35.72, 34.37, 33.66, 31.66, 31.25, 30.65, 30.38, 29.14, 29.09, 29.05, 29.03, 28.97, 28.89, 28.83, 28.75, 28.71, 28.68, 28.42, 25.28, 25.24, 21.96, 13.06. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +36.4$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{53}\text{H}_{88}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 933.6380, encontrado: 933.6435.

[0155] Síntesis de 1-*O*-(6-(4-bromofenilacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (C23)

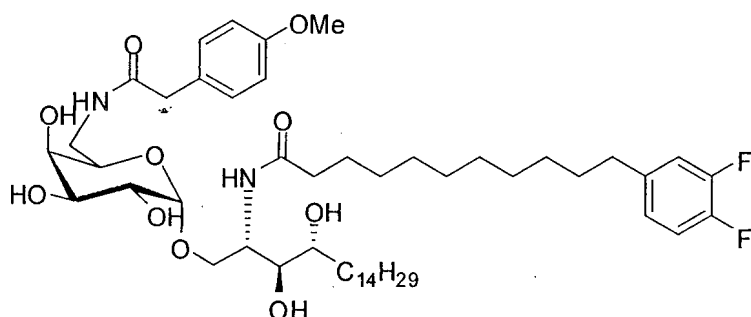


[0156] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 4-bromofenilacético (9,7 mg, 0,044 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C23** (15 mg, 0,016 mmol, 35%) como sólido de color hueso. mp = 177 °C. ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97–7.20 (m, 3H), 4.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.28–4.33 (m, 1H), 3.78–3.92 (m, 5H), 3.59–3.74 (m, 6H), 3.37 (dd, $J = 7.6, 13.6$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30–1.81 (m, 42H), 0.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100MHz) δ 173.90, 171.91, 149.53 (dd, $J = 247, 13$ Hz), 147.86 (dd, $J = 245, 12$ Hz), 139.35, 133.70, 130.98, 130.29, 123.58, 120.22, 120.22, 116.18, 116.02, 99.03, 73.77, 71.26, 69.34, 69.08, 68.38, 68.15, 66.32, 49.81, 41.48, 39.51, 35.68, 34.35, 31.63, 31.23, 30.62, 29.11, 29.08, 29.01, 28.95, 28.87, 28.81, 28.73, 28.68, 28.66, 28.40, 25.25, 25.22, 21.94, 13.03. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +42.3$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{78}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 955.4859, encontrado: 955.4920.

[0157] Síntesis de 1-*O*-(6-(4-metoxifenilacetamida)-6-deoxi- α -D-

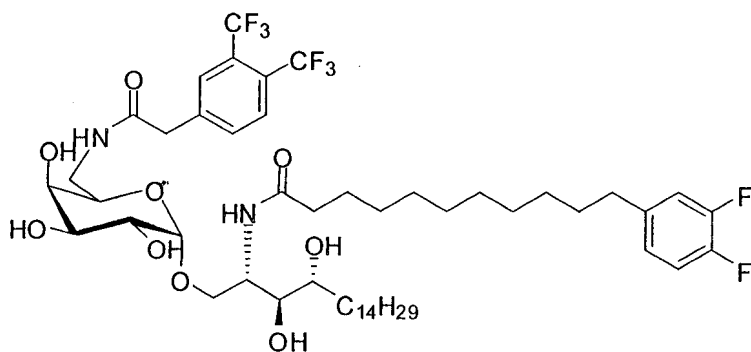
48
49

galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**C24**)



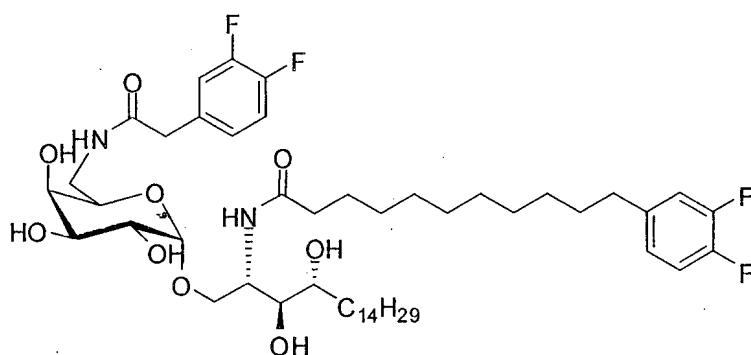
[0158] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 4-metoxifenilacético (7,5 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C24** (15 mg, 0,017 mmol, 38%) como sólido de color hueso. mp: 172 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12–7.26 (m, 2H), 7.01–7.09 (m, 3H), 5.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.32–4.38 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72–3.96 (m, 5H), 3.69–3.78 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.40 (dd, $J = 7.8, 14.0$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.38–1.89 (m, 42H), 1.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173.91, 173.06, 149.59 (dd, $J = 247, 13$ Hz), 148.08 (dd, $J = 244, 13$ Hz), 158.27, 129.40, 129.66, 126.43, 123.61, 116.29, 116.12, 114.55, 113.62, 99.08, 73.92, 71.39, 61.41, 69.03, 68.41, 68.24, 66.43, 54.47, 49.78, 41.57, 39.46, 35.82, 34.46, 31.80, 31.33, 30.71, 29.22, 29.17, 29.12, 29.11, 29.05, 28.96, 28.90, 28.82, 28.78, 28.75, 28.49, 25.34, 25.31, 22.04, 13.19. $[\alpha]_D^{25} +44.3$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 907.5859, encontrado: 907.5890.

[0159] Síntesis de 1-O-(6-(3,4-di(trifluorometil)fenil)-acetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**C25**)



[0160] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 3,4-di(trifluorometanil)fenilacético (12 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C25** (11 mg, 0,011 mmol, 24%) como sólido de color hueso. mp: 180 °C $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7.98 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.69–7.22 (m, 3H), 5.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.28–4.33 (m, 1H), 3.84–3.99 (m, 5H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (dd, $J = 4.2, 10.8$ Hz, 1H), 3.22–3.32 (m, 3H), 3.42–3.51 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.39–1.82 (m, 42H), 1.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ($^{13}\text{C-NMR}$ $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 174.04, 170.56, 143.17, 139.37, 137.65, 131.13, 130.80, 129.10, 124.18, 123.56, 121.47, 120.09, 116.22, 116.06, 114.50, 99.07, 73.77, 71.32, 69.40, 69.27, 68.42, 68.20, 66.30, 49.99, 41.14, 39.78, 35.75, 34.39, 31.73, 31.27, 30.66, 29.14, 29.09, 29.04, 28.99, 28.88, 28.75, 28.71, 28.69, 28.42, 25.29, 25.24, 21.98, 13.08. $[\alpha]_D^{25} +40.1$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{51}\text{H}_{77}\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1013.5501, encontrado: 1013.5567.

[0161] Síntesis de 1-*O*-(6-(3,4-difluorofenilacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**C26**)

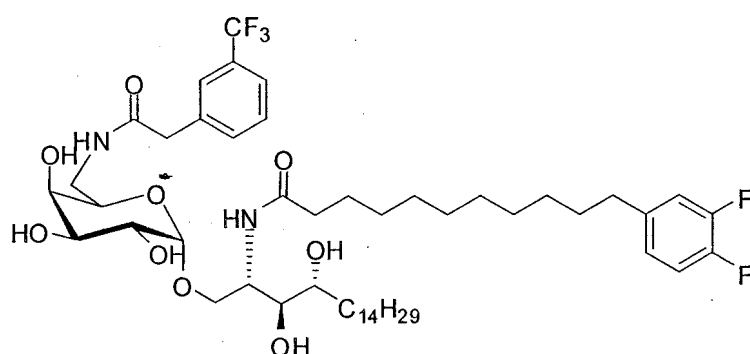


[0162] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 3,4-difluorofenilacético (7,7 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C26** (17 mg, 0,019 mmol, 42%) como sólido de color hueso. mp: 182 °C $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 6.97–7.43 (m, 6H), 4.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 4.4, 9.6$ Hz, 1H), 3.83–4.01 (m, 4H), 3.80 (dd, $J = 3.2, 10.0$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 4.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.60–3.68 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.38 (dd, $J = 8.0, 13.6$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.32–1.81 (m, 42H), 0.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173.92, 171.63, 150.67, 150.03, 149.13, 148.25,

50
51

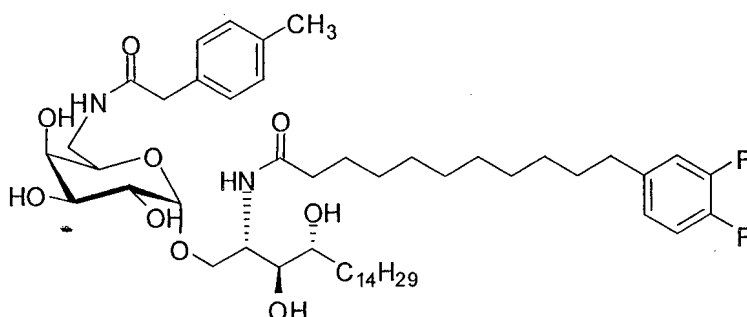
147.65, 146.72, 139.34, 131.81, 124.72, 123.54, 117.52, 117.34, 116.97, 116.59, 116.42, 116.25, 116.08, 115.93, 99.02, 73.75, 71.23, 69.34, 69.15, 68.38, 68.14, 66.24, 49.82, 41.06, 39.57, 35.66, 34.33, 31.63, 31.23, 30.61, 29.10, 29.07, 29.00, 28.94, 28.85, 28.79, 28.71, 28.65, 28.38, 25.24, 25.20, 21.93, 13.01. $[\alpha]_D^{25} +53.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₄₉H₇₇F₄N₂O₉ [M+H]⁺: 913.5565, encontrado: 913.5606.

[0163] Síntesis de 1-*O*-(6-(3-trifluorometilfenil-acetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-*ribo*-1,3,4-octadecantriol (C27)



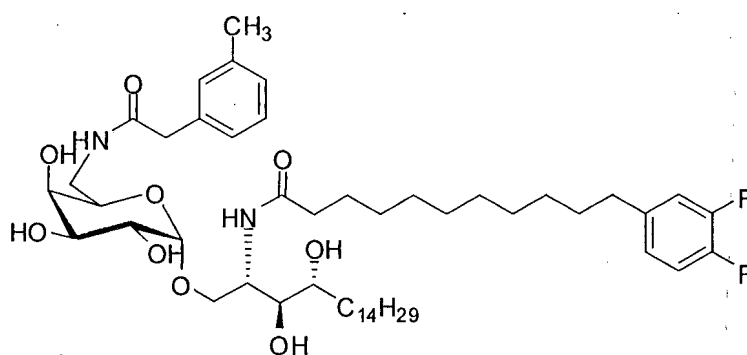
[0164] Mediante un procedimiento similar de síntesis de C20, el compuesto C19 (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 3-trifluorometilfenilacético (9,2 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar C27 (12 mg, 0,013 mmol, 29%) como sólido de color hueso. mp: 157 °C. ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 400 MHz) δ 6.96–7.82 (m, 7H), 4.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.25–4.30 (m, 1H), 4.03–4.10 (m, 1H), 3.77–3.91 (m, 5H), 3.53–3.74 (m, 5H), 3.36–3.44 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.27–1.76 (m, 42H), 0.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD = 1/1, 100 MHz) δ 174.52, 172.19, 150.04 (dd, *J* = 247, 13Hz), 148.52 (dd, *J* = 244, 13Hz), 139.90, 136.43, 132.64, 129.02, 127.67, 125.80, 124.17, 116.76, 116.60, 111.27, 99.64, 74.33, 71.87, 69.93, 69.73, 68.98, 68.76, 66.90, 60.57, 50.44, 42.27, 40.16, 36.25, 34.92, 32.20, 31.82, 31.21, 29.68, 29.65, 29.59, 29.53, 29.44, 29.38, 29.30, 29.24, 28.97, 25.83, 25.80, 22.52, 13.60. $[\alpha]_D^{25} +47.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂/CH₃OH: 1/1). HRMS (ESI) calculado para C₅₀H₇₈F₅N₂O₉ [M+H]⁺: 945.5627, encontrado: 945.5611.

[0165] Síntesis de 1-*O*-(6-(4-metilfenilacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-*ribo*-1,3,4-octadecantriol (C28)



[0166] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 4-metilfenilacético (6,8 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C28** (11 mg, 0,012 mmol, 27%) como sólido de color hueso. mp: 171 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7.28–4.4 (m, 4H), 7.12–7.26 (m, 2H), 7.03–7.08 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.32–4.41 (m, 1H), 3.83–3.95 (m, 5H), 3.67–3.79 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.40 (dd, $J = 7.6, 13.6$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.32–1.87 (m, 42H), 1.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173.94, 172.96, 149.83 (dd, $J = 247, 13$ Hz), 148.02 (dd, $J = 244, 13$ Hz), 139.42, 136.24, 131.26, 128.86, 128.47, 123.42, 116.31, 116.15, 99.10, 73.89, 71.43, 69.40, 68.98, 68.41, 68.25, 66.49, 49.82, 42.07, 39.42, 35.83, 34.47, 31.78, 31.34, 30.73, 29.23, 29.19, 29.12, 29.06, 28.97, 28.92, 28.84, 28.80, 28.77, 28.51, 25.35, 25.32, 22.06, 20.10, 13.22. $[\alpha]_D^{25} +31.8$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 891.5910, encontrado: 891.5988.

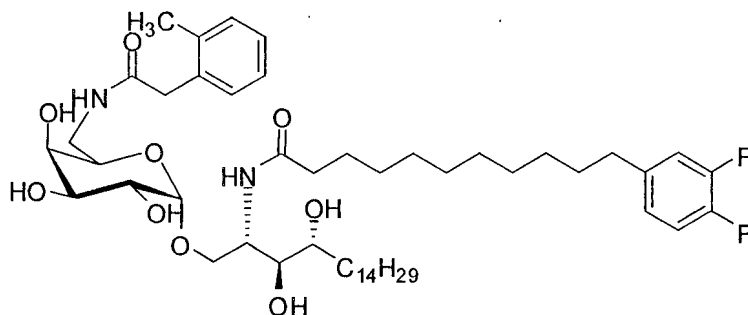
[0167] Síntesis de 1-O-(6-(3-metilfenilacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (**C29**)



[0168] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 3-metilfenilacético (6,8 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C29** (14 mg, 0,016 mmol, 35%) como

sólido de color hueso. mp: 167 °C. ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7.18–7.51 (m, 7H), 5.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.36–4.43 (m, 1H), 3.91–4.02 (m, 5H), 3.23–3.35 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.47 (dd, $J = 7.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.46–1.94 (m, 42H), 1.11 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173.96, 172.85, 149.52 (dd, $J = 245, 13$ Hz), 148.13 (dd, $J = 243, 13$ Hz), 139.43, 137.90, 134.27, 129.41, 128.13, 127.37, 125.61, 123.67, 116.35, 116.19, 99.15, 73.99, 71.49, 69.44, 69.00, 68.41, 68.30, 66.53, 49.88, 42.50, 39.46, 35.89, 34.52, 31.91, 31.39, 30.76, 29.28, 29.23, 29.11, 29.07, 28.96, 28.88, 28.84, 28.81, 28.55, 25.38, 25.36, 22.11, 13.29. $[\alpha]_D^{25} +36.8$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 891.5910, encontrado: 891.5950.

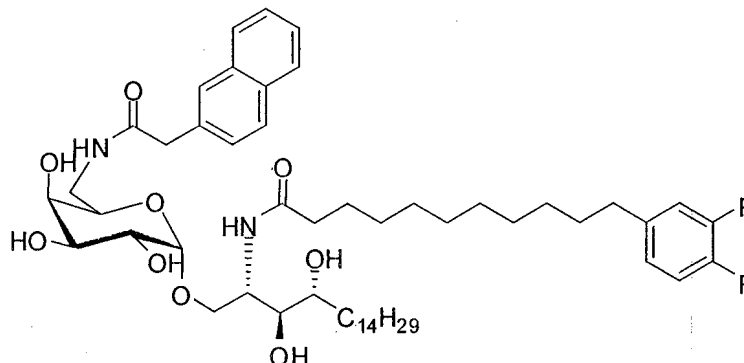
[0169] Síntesis de 1-*O*-(6-(2-metilfenilacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octadecantriol (C30)



[0170] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 2-metilfenilacético (6,8 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C30** (16 mg, 0,018 mmol, 40%) sólido color hueso. mp: 182°C. ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7.31–7.37 (m, 4H), 7.01–7.26 (m, 3H), 4.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.30–4.35 (m, 1H), 3.83–3.94 (m, 5H), 3.68–3.75 (m, 6H), 3.40 (dd, $J = 8.0, 13.8$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.32–1.87 (m, 42H), 1.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 100 MHz) δ 173.86, 172.42, 149.48 (dd, $J = 246, 13$ Hz), 147.94 (dd, $J = 243, 13\text{Hz}$), 139.41, 136.38, 132.67, 129.91, 129.65, 126.99, 125.79, 123.63, 116.28, 116.11, 99.15, 73.91, 71.38, 69.38, 69.11, 68.35, 68.20, 66.56, 49.74, 40.27, 39.49, 35.80, 34.45, 31.78, 31.32, 30.70, 29.21, 29.16, 29.10, 29.04, 28.95, 28.90, 28.81, 28.77, 28.74, 28.48, 25.33, 25.29, 22.03, 18.65, 13.17. $[\alpha]_D^{25} +38.3$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_9$

$[M+H]^+$: 891.5910, encontrado: 891.5987.

[0171] Síntesis de 1-*O*-(6-(2-naphthylacetamida)-6-deoxi- α -D-galactopiranosil)-2-(11-(3,4-difluorofenil)undecanoil)amino-D-ribo-1,3,4-octa

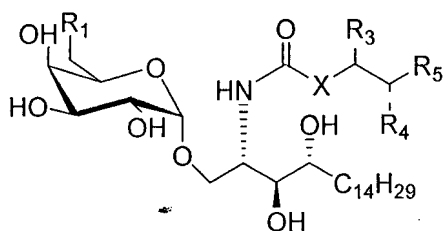


decantriol (**C31**)

[0172] Mediante un procedimiento similar de síntesis de **C20**, el compuesto **C19** (34 mg, 0,045 mmol) y el ácido 2-naftilacético (8,4 mg, 0,045 mmol) fueron utilizados como materiales de partida para dar **C31** (12 mg, 0,013 mmol, 29%) como sólido blanco. mp: 178 °C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 400 MHz) δ 7.85–8.04 (m, 3H), 7.40–7.69 (m, 4H), 7.05–7.29 (m, 3H), 5.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.31–4.40 (m, 1H), 3.87–4.01 (m, 6H), 3.72–3.81 (m, 4H), 3.46 (dd, $J = 7.8, 14.0$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.32–1.90 (m, 42H), 1.08 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1$, 150 MHz) δ 173.92, 172.58, 149.54 (dd, $J = 244, 12$ Hz), 147.93 (dd, $J = 240, 13$ Hz), 142.73, 139.39, 133.06, 131.96, 127.78, 127.34, 127.01, 126.97, 126.48, 125.61, 125.20, 123.60, 123.30, 123.14, 117.04, 116.24, 116.09, 110.83, 99.07, 73.85, 71.38, 69.38, 69.05, 68.42, 68.21, 66.45, 49.81, 42.35, 39.52, 35.75, 34.41, 31.74, 31.29, 30.67, 29.72, 29.18, 29.13, 29.07, 29.01, 28.92, 28.68, 28.78, 28.72, 28.45, 25.30, 25.28, 22.00, 13.12. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.3$ (c 1.0, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 1/1).

Síntesis de compuestos de la fórmula (1)

[0173] Una cantidad de glicosfingolípidos fueron sintetizados y analizados para la Activación de células NKT. Las estructuras de compuestos son conforme a la fórmula 1.

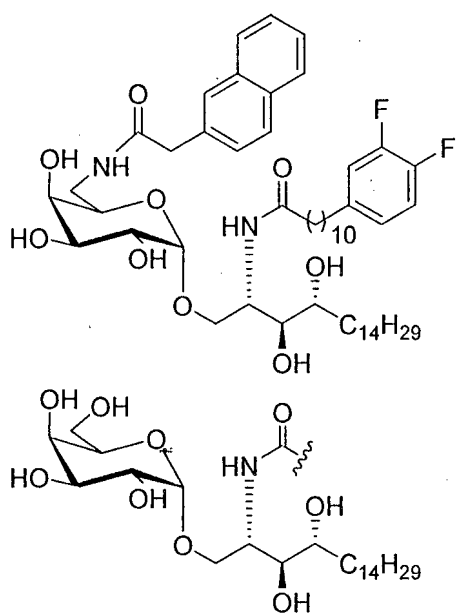


en donde R es seleccionado a partir de la tabla 1 para proporcionar los compuestos correspondientes.

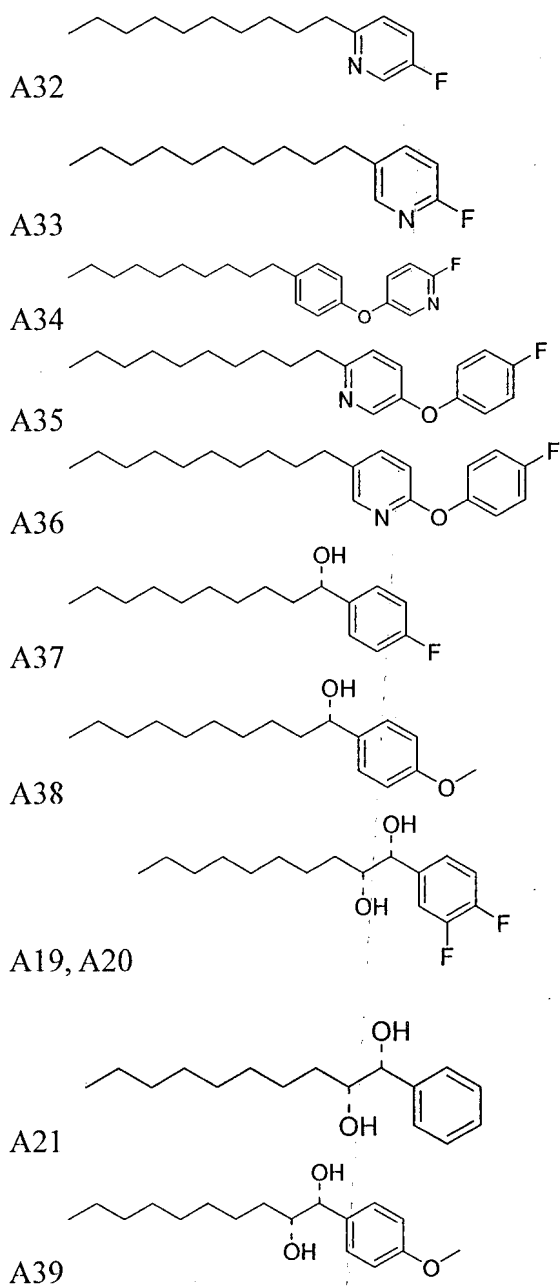
TABLA 1

Esctructura del compuesto.	No. de compuesto, R=
	A15: X= OPh, Y= H, Z= H
	A16: X= O-i-Pr, Y= H, Z= H
	A17: X= F, Y= F, Z= H
	A18: X= F, Y= H, Z= F
	A23: X= Cl, Y= H, Z= Cl
	A24: X= Cl, Y= H, Z= H
	A25: X= Br, Y= H, Z= H
	A26: X= F, Y= F, Z= H
	A27: X= NO2, Y= H, Z= H
	A28: X= N(CH3)2, Y= H, Z= H
	A29: X= F, Y= CF3, Z= H
	A30: X= i-Pr, Y= H, Z= H
	A31: X= 2-(5-F)-piridina, Y= H, Z= H
	C34: X= OPh(4-F), Y= H, Z= H
	C4: n=1
	C5: n=2
	C6: n=3
	C20: X= NO2, Y= H, Z= H
	C21: X= NO2, Y= H, Z= NO2
	C22: X= t-Bu, Y= H, Z= H
	C23: X= Br, Y= H, Z= H
	C24: X= OMe, Y= H, Z= H
	C25: X= CF3, Y= CF3, Z= H
	C26: X= F, Y= F, Z= H
	C27: X= H, Y= CF3, Z= H
	C28: X= H, Y= H, Z= Me
	C29: X= H, Y= Me, Z= H
	C30: X= Me, Y= H, Z= H

55
56



C31



Ejemplo 2

Antígeno que presenta activación de las células (APC)

SG
SA

[0174] Las células A20CD1d y las células mNK1.2 fueron utilizadas como células APC y efectoras, respectivamente. El reactivo Guava ViaCount fue usado para determinar la viabilidad y número de células viables con Guava EasyCite Plus. El Mouse IL-2 DuoSet ELISA Development System fue usado para detectar la producción de IL-2. Las células y los glicolípidos fueron cocultivados a 37 °C y el sobrenadante fue recolectado 24 hs luego del cultivo. Y, dos días luego del cultivo, se recogieron las células para determinar la viabilidad y los resultados muestran que estos glicoesfingolípidos no son tóxicos. Como se muestra en la Fig 6, en esta conexión, todos los compuestos de las pruebas exhiben actividades de activación de APC.

Secreciones de citoquina IFN- γ y IL-4

[0175] El ratón hembra C57BL/6 (16w4d) fue sacrificado y se recogió el bazo para el ensayo. Las células y los glicolípidos fueron cocultivados a 37 °C durante 3 días y se recolectó el sobrenadante en el 3er día (~ 60 h) luego del cultivo. Posteriormente, se agregó alarma Blue (5%/200ul) y las células se cultivaron por 7 h para determinar la proliferación de las células. Se utilizó el Mouse IL-4 y IFN- γ Duo Set ELISA Development System para detectar la producción de citoquina. En este ensayo DMSO fue el control negativo y KRN-7000 fue el control positivo. Como se muestra en las Figs 7-9, los compuestos han mostrado un perfil de secreción de citoquinas biased Th1, lo que indica su aplicabilidad para actividades antitumorales, antivirales/antibacterianos y adyuvantes.

[0176] Todas las publicaciones y solicitudes de patentes citadas en esta especificación se incorporan aquí por referencia como si se hubiese indicado específicamente e individualmente que cada publicación o solicitud de patente individual se incorpore aquí por referencia.

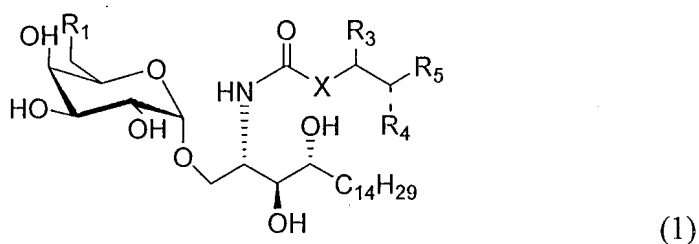
[0177] Aunque la precedente invención ha sido descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con los propósitos de claridad de entendimiento, será fácilmente evidente para aquellos expertos en el arte a la luz de las enseñanzas de esta invención que se pueden realizar ciertos cambios y modificaciones a la misma sin alejarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntadas.

53
58

REIVINDICACIONES

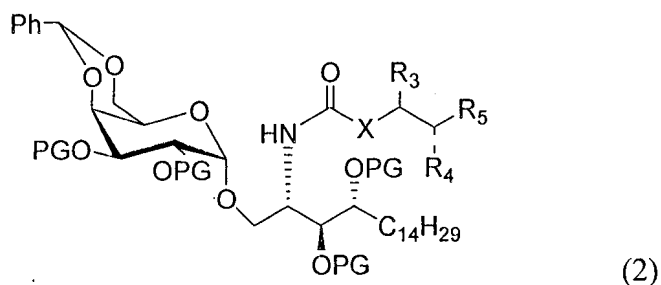
LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un proceso para preparar un compuesto quiral que comprende una forma R o S de un glicosfingolípido de la fórmula (1)



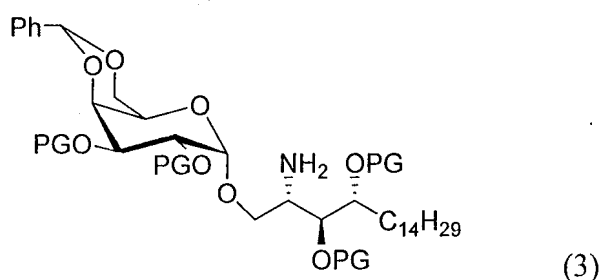
en donde $R_1=OH$, NH_2 , $NHCO R_2$, $R_2 = H$ o un alquilo, alqueno, o alquilo terminando en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, X =grupo alquilo, $R_3= OH$ o H , $R_4= OH$ o H , $R_5=$ arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la fórmula 1 se prepara mediante

- (a) desprotegiendo un compuesto de la fórmula (2):



con hidrógeno bajo catálisis de hidrogenación.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el catalizador de hidrogenación se selecciona a partir de Pd/C , $Pd(OH_2)$, o Raney-Ni, en donde $R_1=OH$.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula 2 se prepara por medio del paso de formación del enlace amida con reactivos de acoplamiento acoplado un compuesto de la fórmula (3):

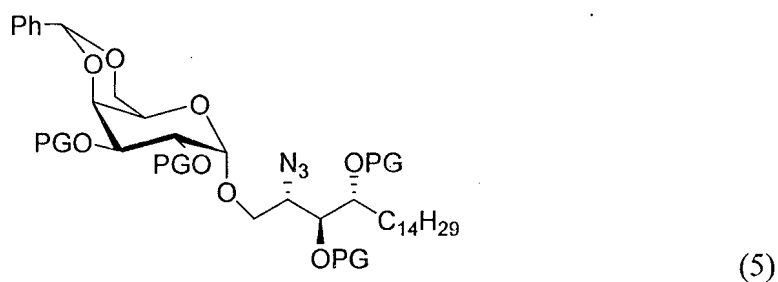


con un compuesto de la fórmula (4):



donde X=grupo alquilo, alquenilo, $R_3=H$, OH, $R_4=H$, OH, $R_5=$ arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El método de la reivindicación 3, en donde el compuesto de la fórmula 3 es reducido por el compuesto de fórmula:



5. El método de la reivindicación 4, en donde la reducción se alcanza utilizando hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, un complejo borano, complejo de fosfina, reducción de enzima, hidrogenación, o hidrogenación de transferencia.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el compuesto de la fórmula 5 se prepara mediante (a) la reacción de un compuesto de la fórmula (6):



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

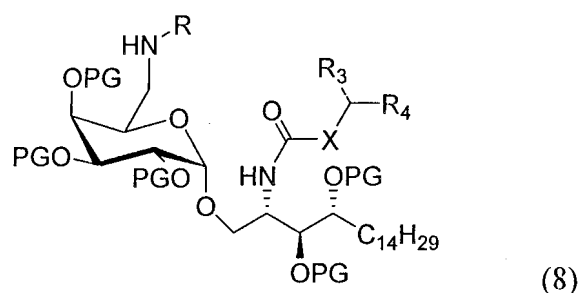


seguido por;

(b) la alfa-glicosilación en la presencia de ácido de Lewis, para obtener un compuesto de la fórmula (5).

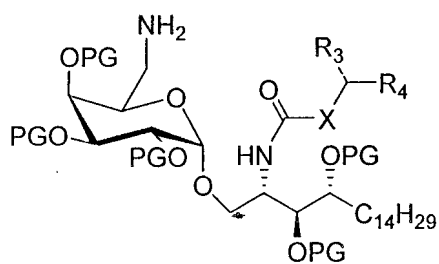
7. El método de la reivindicación 6, donde la alfa-glicosilación se logra utilizando TMSOTf, Tf₂O, BF₃ · OEt₂, TfOH, Me₂S₂-Tf₂O como catalíticos y, opcionalmente, utilizando tamices moleculares para deshidratar.

8. El método de la reivindicación 1 en donde R₁ NH₂, NHCOR₂, R₂ = H o un alquilo, alquenilo, o alquilo terminando en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, el compuesto se prepara a partir de un compuesto de la fórmula (8):



en donde PG es grupo protector de hidroxilo.

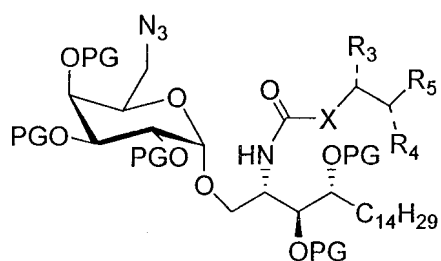
9. El método de la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula 8 se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (9):



(9)

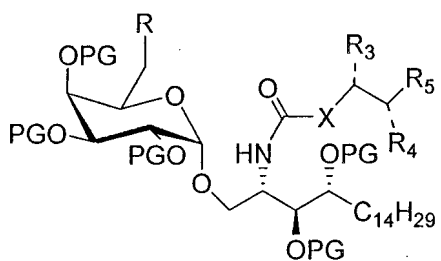
con un compuesto representado por ácido alcanoico, ácido arilo, ácido arilalcanoico, variedad de ácidos alcanoicos sustituidos y ácido heterocíclico.

10. El método de la reivindicación 9, en donde el compuesto de la fórmula 9 se prepara reduciendo la azida del compuesto de la fórmula (10):



(10)

11. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de la fórmula 10 se prepara sustituyendo el grupo saliente con azida de sodio a partir del compuesto de la fórmula (11):

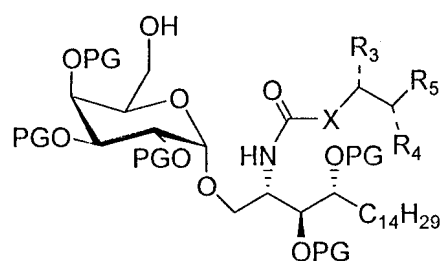


(11)

en donde R es el grupo saliente.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el compuesto de la fórmula 11 se prepara a partir del compuesto de la fórmula (12):

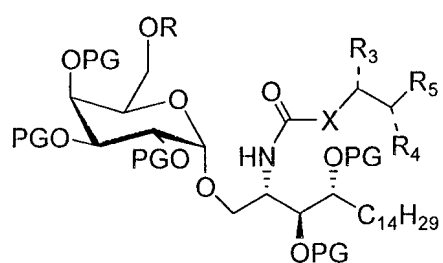
67



(12)

mediante la sustitución conducida en presencia de una base y cloruro de metanosulfonilo o cloruro de toluensulfonilo.

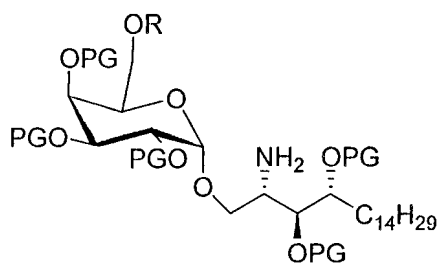
13. El método de la reivindicación 12, en donde el compuesto de la fórmula 12 se prepara por medio de hidrólisis a partir del compuesto de la fórmula (13):



(13)

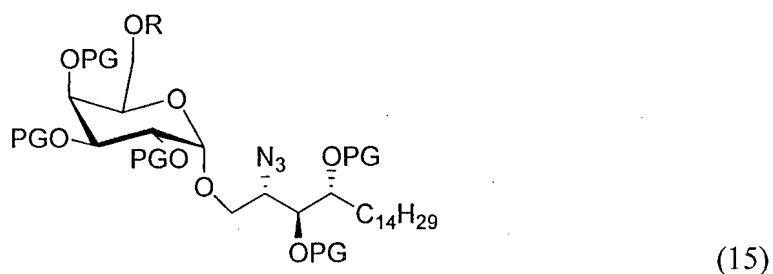
en donde R es un grupo protector de hidroxilo inestable en ácido o base.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el compuesto de la fórmula 13 se prepara mediante formación del enlace amida del compuesto representado por la estructura de la fórmula (14):



(14)

15. El método de la reivindicación 14, en donde el compuesto de la fórmula 14 se prepara por medio de la reducción de azida del compuesto de la fórmula (15):



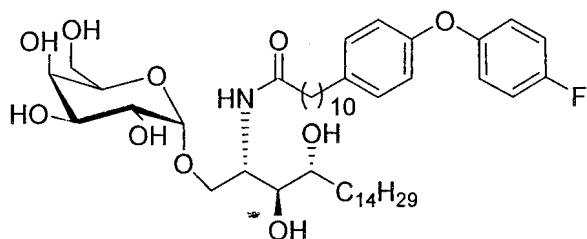
16. El método de la reivindicación 15, en donde el compuesto de la fórmula 15 se prepara mediante glicosilación del compuesto de la fórmula (16):



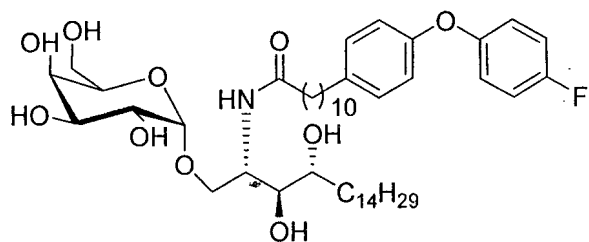
con un compuesto representado por la estructura de la fórmula (7) para formar un enlace glicosídico alfa en presencia de ácido de Lewis como catalizador,

en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, LG es un grupo saliente, y R es éster.

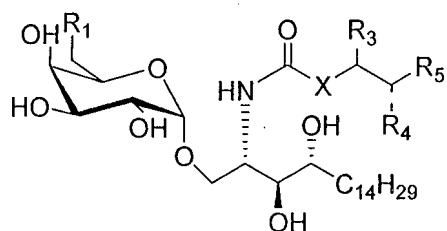
17. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula 1 es 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-(4-fluorofenoxi) fenil) undecanoil) amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (C34) que tiene la fórmula:



18. Un compuesto 1-*O*-(α -D-galactopiranosil)-2-(11-(4-(4-fluorofenoxi) fenil) undecanoil) amino-D-ribo-octadecan-1,3,4-triol (C34) preparado mediante un método de acuerdo con de la reivindicación 1 y que tiene la fórmula:



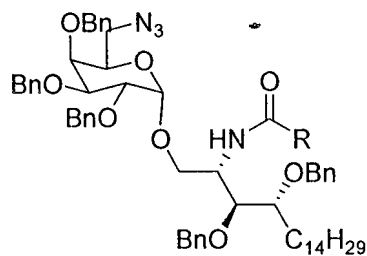
19. Un compuesto quiral que comprende una forma R o una forma S de un glicosfingolípido de la fórmula 1



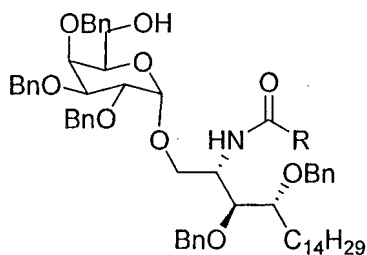
(1)

o una isoforma, variante, sustituyente, derivado, sal o éster farmacéuticamente activo del mismo.

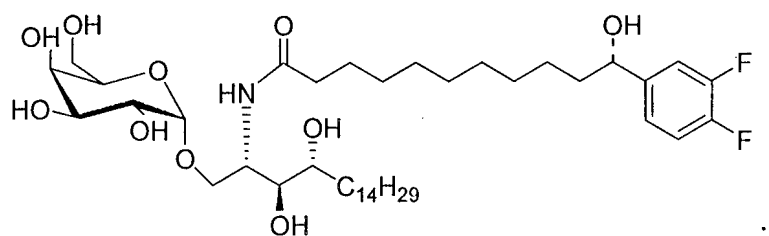
20. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:



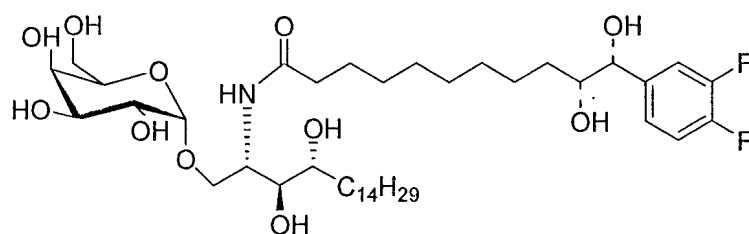
en donde R es el grupo alquilo, alquenilo, alquilo terminado con arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;



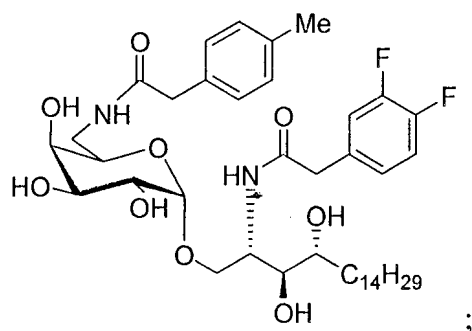
en donde R es el grupo alquilo, alquenilo, alquilo terminado en arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;



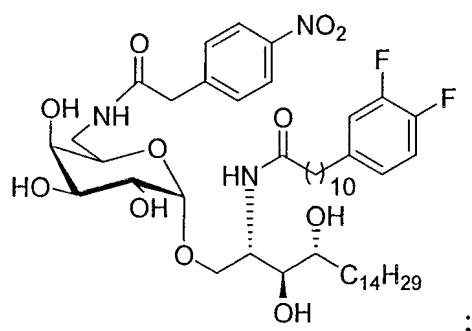
;



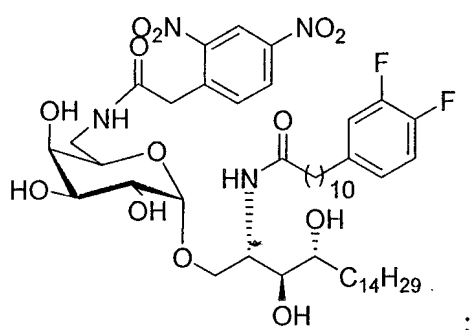
;



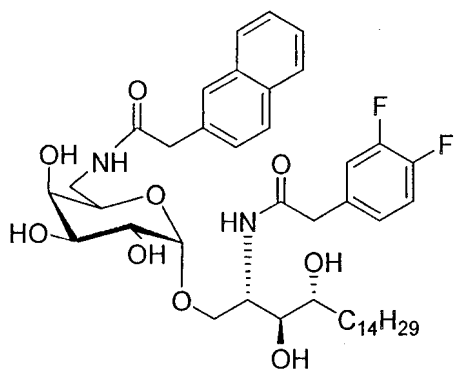
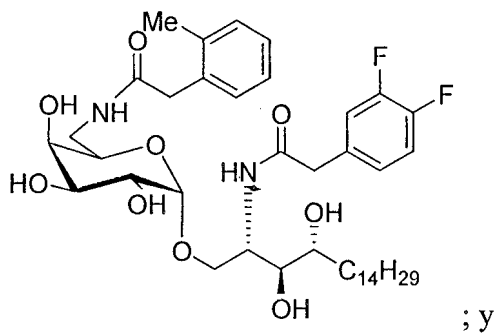
;



;



;



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el compuesto se prepara mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 1.

22. Una composición farmacéutica para ser utilizada como agente antitumoral, antiviral, antibacterial o adyuvante, que comprende un compuesto preparado mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 y que tiene un perfil de secreción de citocinas sesgadas hacia T_H-1 , y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

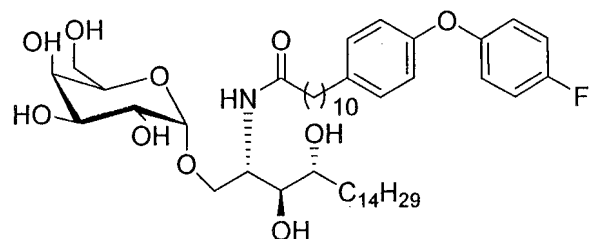
23. Un proceso para incrementar la secreción de citocinas sesgadas hacia T_H-1 en un sujeto, que comprende:

administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto preparado mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para incrementar la secreción de citocinas sesgadas hacia T_H-1 , a un paciente que lo necesite.

24. El proceso de la reivindicación 23, en donde la citocina se selecciona de IL-2, IFN-gamma y IL-4.

25. El proceso de la reivindicación 23, en donde el incremento de la secreción de citocinas sesgadas hacia T_H -1 resulta en una actividad antitumoral, antiviral, antibacterial o adyuvante.

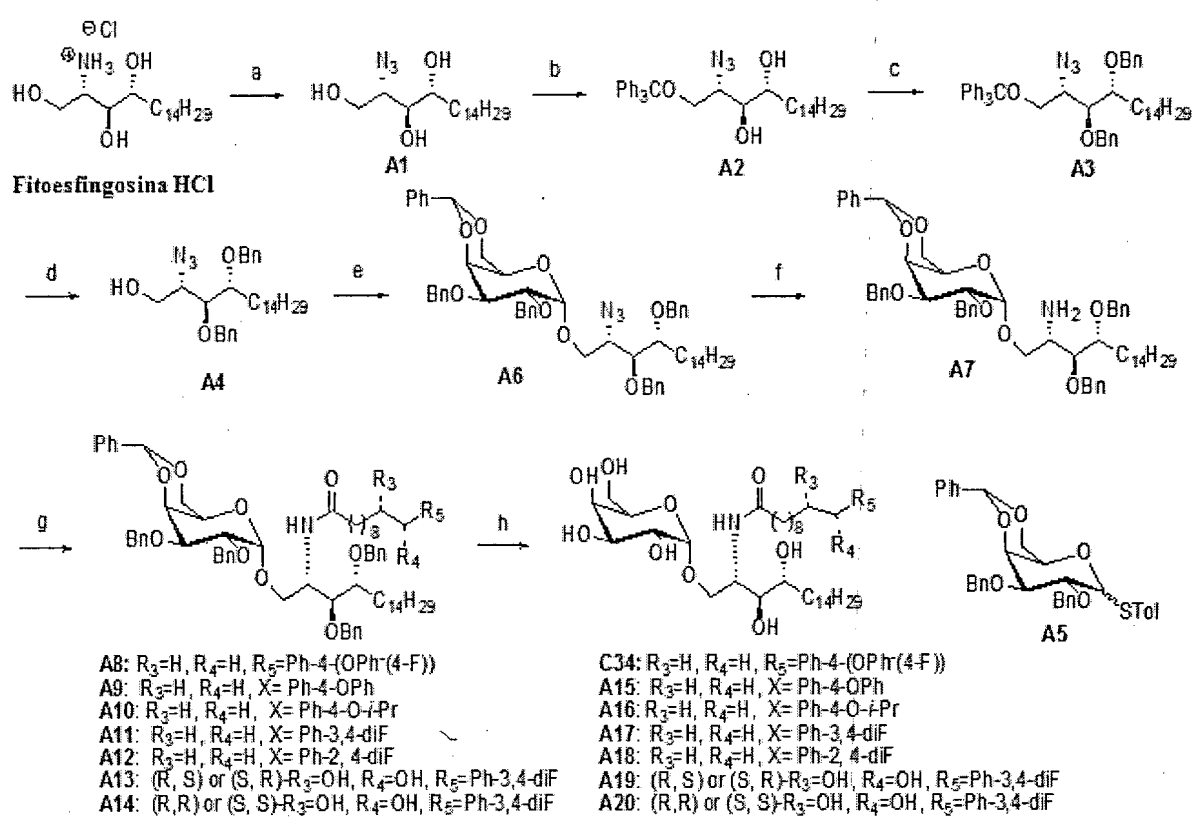
26. El proceso de la reivindicación 23, en donde el compuesto es **C34** preparado mediante un método de acuerdo con la reivindicación 1 y tiene la formula:



RESUMEN

Se proporcionan métodos para la síntesis y preparación de alfa-glicoesfingolípidos. Se proporcionan métodos para la síntesis de α -galactosil ceramida, y análogos y variantes farmacéuticamente activos del mismo. Se proporcionan alfa-glicoesfingolípidos novedosos, en donde los compuestos son compuestos inmunogénicos los cuales sirven como ligandos para las células NKT (T asesinas naturales). Se proporciona un proceso para preparar un compuesto quiral que comprende una forma R o S de un glicoesfingolípido de la fórmula (1), en donde $R_1=OH$, NH_2 , $NHCOR_2$, $R_2 = H$ o un alquilo, alqueno, o alquilo terminando en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, $X=$ grupo alquilo, $R_3= OH$ o H , $R_4= OH$ o H , $R_5=$ arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la fórmula 1 se prepara mediante (a) desprotegiendo un compuesto de la fórmula (2): con hidrógeno bajo catálisis de hidrogenación.

Fig 1.



70
71

Fig 2.

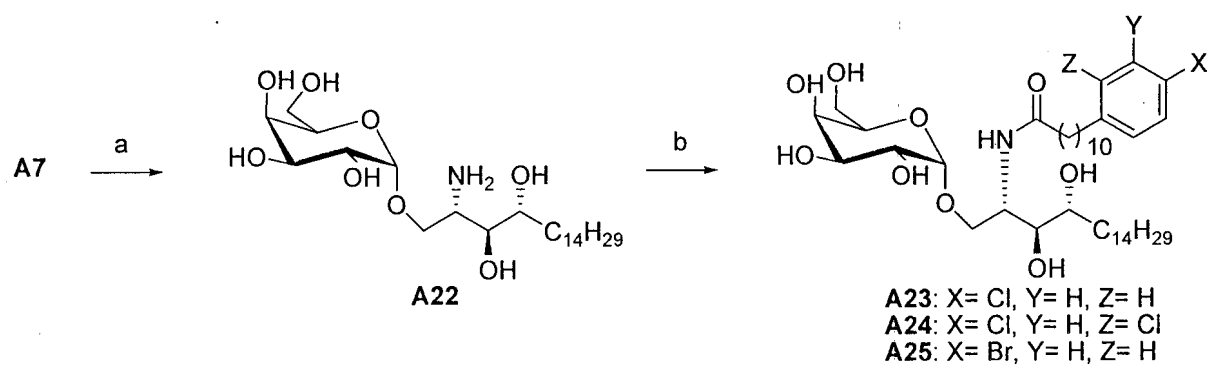


Fig 3.

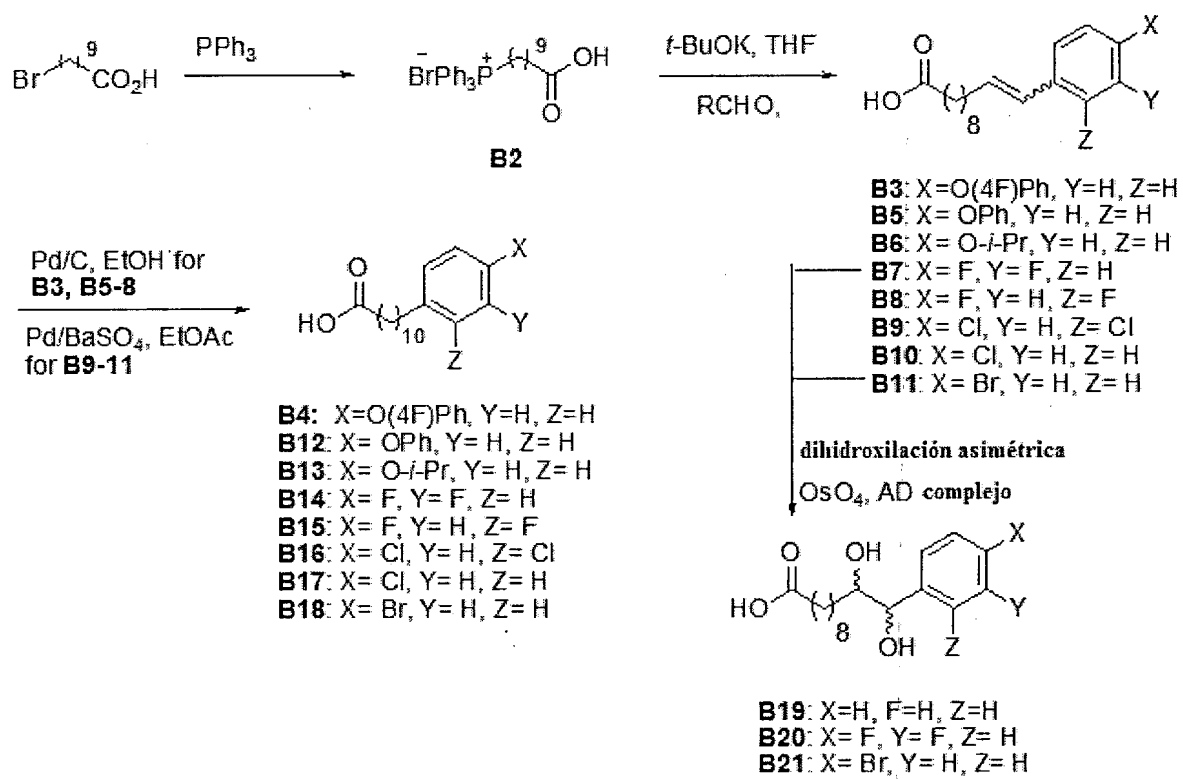


Fig 4.

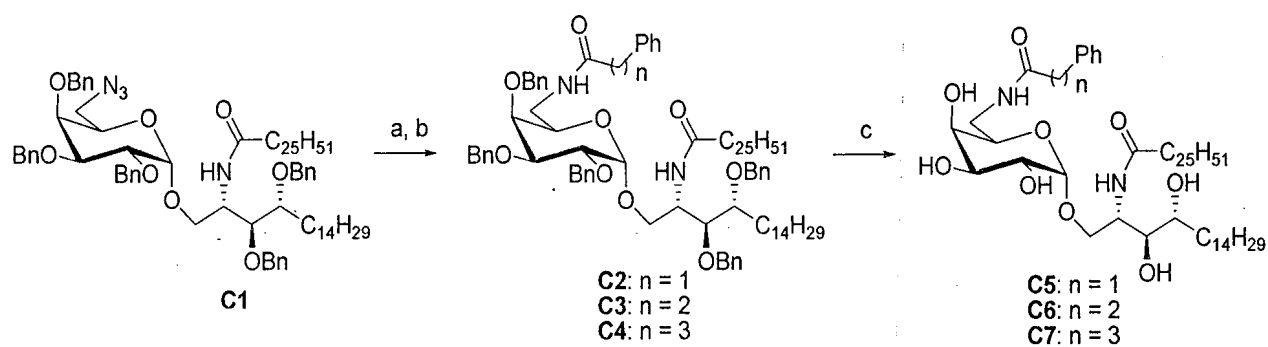
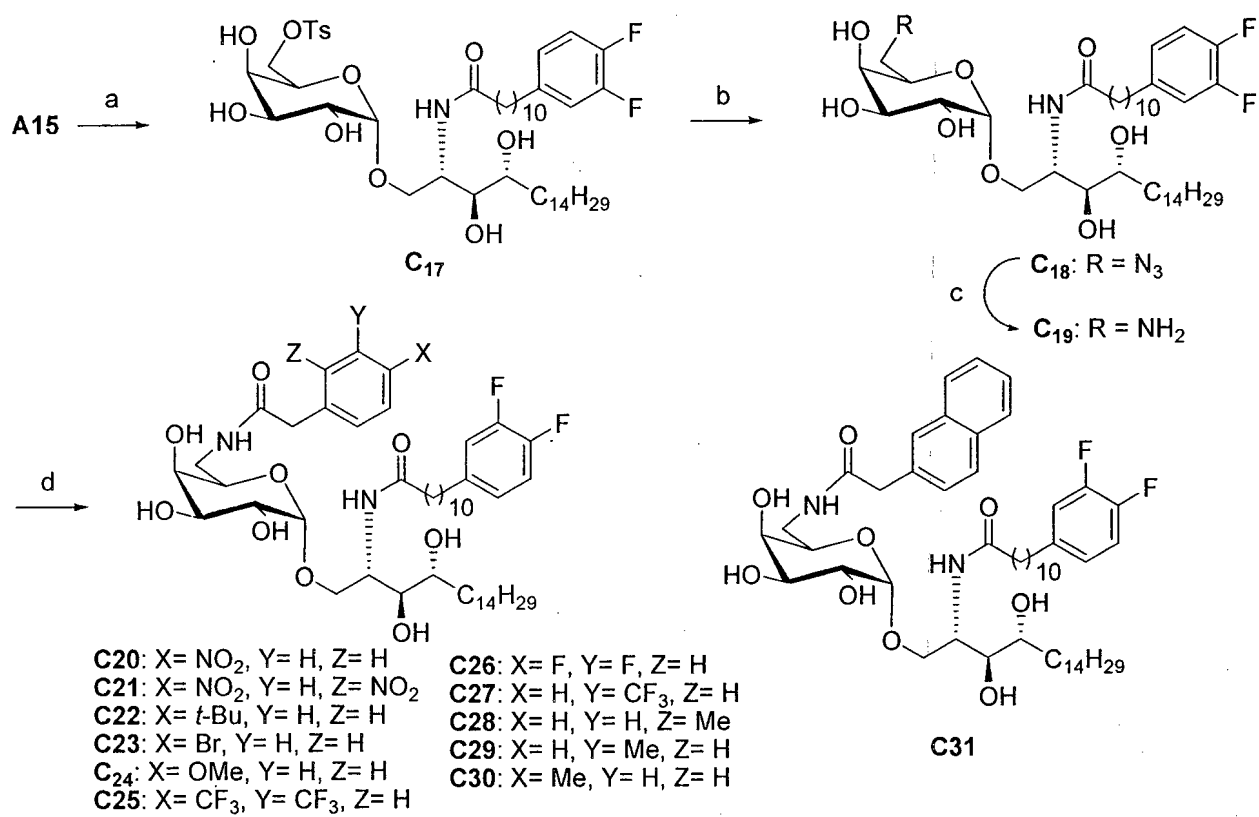
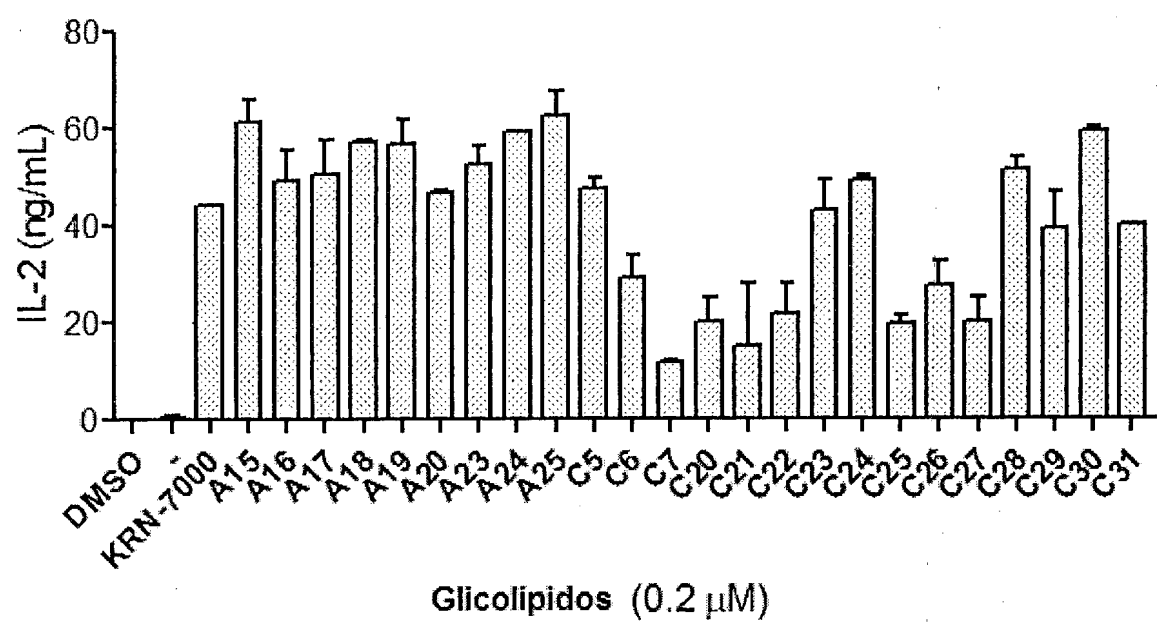


Fig 5.



A4
75

Fig 6.



25
26

Fig 7.

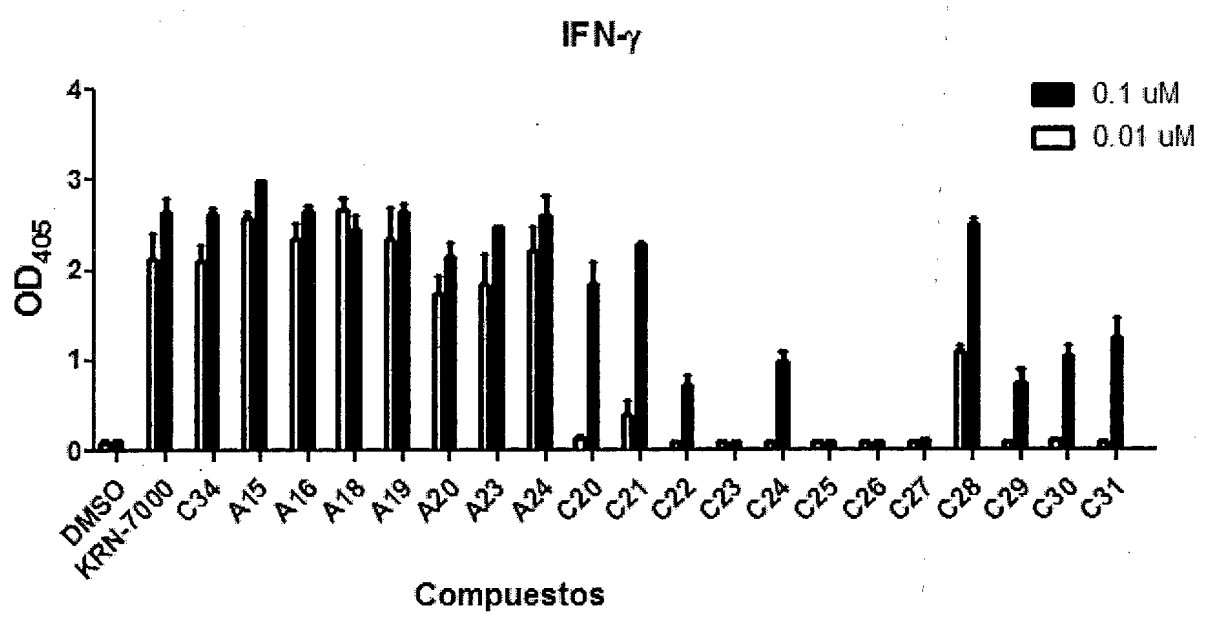


Fig 8.

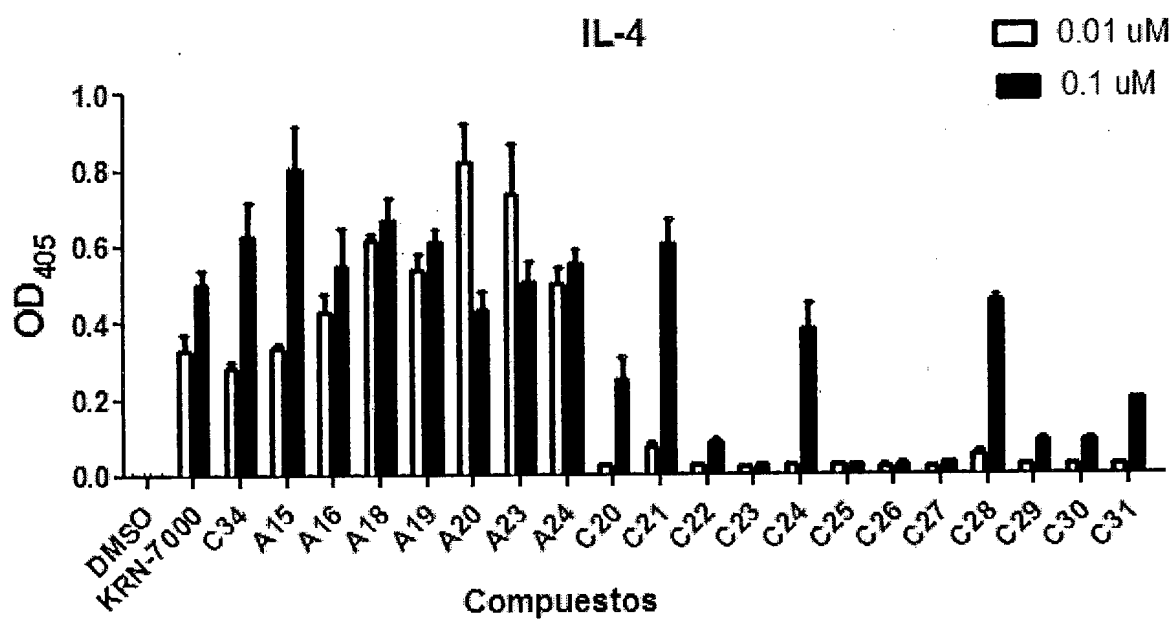
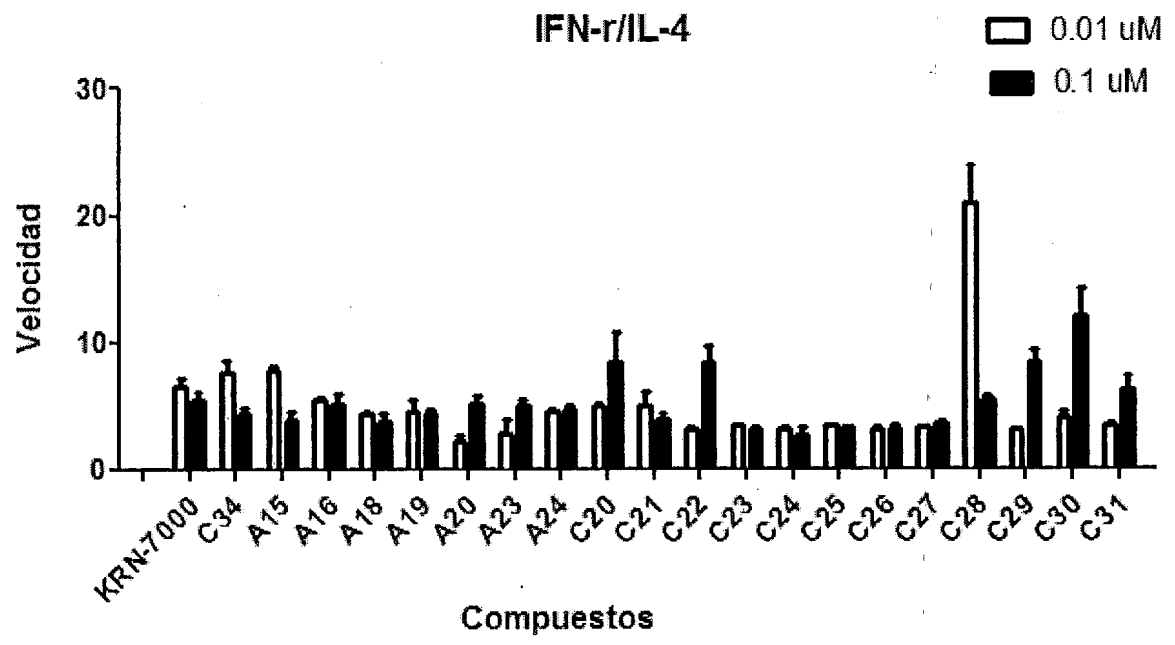


Fig 9.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (51) Clasificación Internacional :			
(71)Solicitante(s) NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY			
(72)Inventor(es): LIANG, Pi-Hui			
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/430,117 (32) Fecha 05/01/2011 (33) País US			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05/08/2013 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05/01/2012 No. de solicitud PCT/US2012/020388		(87) Publicación internacional: Fecha: 12/07/2012 No. Publicación: WO2012/094540 A1	
(54)Título MÉTODOS PARA PREPARAR GLICOESFINGOLÍPIDOS Y USOS DE LOS MISMOS			
(57) Resumen: Métodos para la síntesis y preparación de alfa-glicoesfingolípidos. Se proporcionan métodos para la síntesis de α-galactosil ceramida, y análogos y variantes farmacéuticamente activos del mismo. Se proporcionan alfa-glicoesfingolípidos novedosos, en donde los compuestos son compuestos inmunogénicos los cuales sirven como ligandos para las células NKT (T asesinas naturales). CONTINUA AL RESPALDO			

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante (s)		NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY			
(72) Inventor(es): LIANG, Pi-Hui					
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS					
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		61/430,117		05/01/2011	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 05/08/2013					(87) Publicación internacional Fecha: 12/07/2012 (dd/mm/aa) N° publicación: WO2012/094540 A1
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05/01/2012					
No. de solicitud PCT/US2012/020388					
(54) Título MÉTODOS PARA PREPARAR GLICOESFINGOLÍPIDOS Y USOS DE LOS MISMOS					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante (s) (72) Inventor(es) (74) Apoderado:	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País		NATIONAL UNIVERSITY LIANG, Pi-Hui JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
61/430,117 05/01/2011 US			
(85) Fecha limite inicio fase nacional: Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud No. de solicitud:		(87) Publicación Internacional Fecha: 12/07/2012 N° publicación: WO2012/094540 A1	
05/08/2013 05/01/2012 PCT/US2012/020388			
(54) Título: MÉTODOS PARA PREPARAR GLICOESFINGOLÍPIDOS Y USOS DE LOS MISMOS			

Resumen

Métodos para la síntesis y preparación de alfa-glicoesfingolípidos. Se proporcionan métodos para la síntesis de α -galactosil ceramida, y análogos y variantes farmacéuticamente activos del mismo. Se proporcionan alfa-glicoesfingolípidos novedosos, en donde los compuestos son compuestos inmunogénicos los cuales sirven como ligandos para las células NKT (T asesinas naturales).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0064204
		Bogotá D.C., Junio 28 de 2013 - 13:04:44

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA					NI 800.020.909
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532921303	28/06/2013	13.885.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1/US2012/020388

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-159964- -00000-0000

Fecha: 2013-07-05 16:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 28 de 2013 - 13:04:47

23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0066959
		Bogotá D.C., Julio 05 de 2013 - 16:15:09

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	49910	23/05/2013		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	66612	05/07/2013		450.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
16 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	480.000.00
			<u>\$480.000.00</u>

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-159964- -00000-0000
Fecha: 2013-07-05 16:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82 **83**