

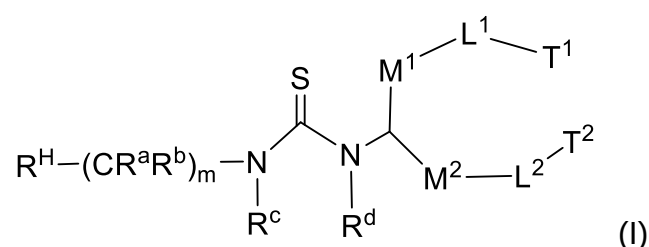
[0001] Se proporciona en la presente un nuevo compuesto lipídico catiónico ionizable que se puede ensamblar con otros lípidos auxiliares, como fosfolípidos, lípidos estructurales y lípidos conjugados con polímeros capaces de reducir la agregación, para formar nanopartículas lipídicas para la administración de ácidos nucleicos terapéuticos y/o profilácticos (por ejemplo, ARN) tanto in vitro como in vivo.

[0002] Las composiciones de nanopartículas lipídicas, incluidos lípidos catiónicos y/o ionizables, fosfolípidos, lípidos de PEG y lípidos estructurales, han demostrado ser eficaces como vehículos de transporte para administrar sustancias biológicamente activas, incluidos fármacos de moléculas pequeñas, proteínas y ácidos nucleicos, a células y/o compartimentos intracelulares. Sin embargo, la administración dirigida y eficaz de ácidos nucleicos sigue siendo un desafío médico persistente, ya que la administración de ácidos nucleicos a las células se ve obstaculizada por su inestabilidad inherente y su capacidad limitada para penetrar las membranas celulares.

20 COMPENDIO DE LA INVENCION

[0004] Se proporciona en la presente un nuevo compuesto lipídico catiónico ionizable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero, un tautómero o un isómero geométrico del mismo, que se puede usar solo o en combinación con otros componentes lipídicos tales como otros lípidos auxiliares, tales como fosfolípidos, lípidos estructurales y lípidos conjugados con polímeros para formar nanopartículas lipídicas (LNP) para la administración de agentes terapéuticos y/o profilácticos, por ejemplo, ácidos nucleicos terapéuticos. También se proporciona en la presente un método para administrar ácidos nucleicos tales como oligonucleótidos antisentido, ARN pequeño de interferencia y/o ARN mensajero a través de nanopartículas lipídicas que comprenden compuestos lipídicos catiónicos ionizables y un método para el uso de dichas nanopartículas lipídicas para el tratamiento y profilaxis de diversas enfermedades o afecciones.

[0006] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I):



[0008] R^H es -N(R¹R²), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde cada uno de

dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{Ha} ;

[0009] R^{Ha} es alquilo C_{1-12} o -OH; en donde dicho alquilo C_{1-12} está independientemente no sustituido o sustituido con F, -OR, -CO₂R, -SR o -alquilo C_{1-6} ;

5 [0010] R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-12} o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 9 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o un heteroarilo de 5 a 9 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; y

10 [0011] cada R^a se selecciona independientemente de H o alquilo C_{1-6} ;

[0012] cada R^b se selecciona independientemente entre H o alquilo C_{1-6} ;

[0013] m es un número entero que va de 1 a 15;

[0014] R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C_{1-6} ; cada uno de dichos alquilos C_{1-6} está sustituido independientemente con uno, dos o tres R^M ;

15 [0015] M^1 y M^2 son cada uno independientemente un enlace sencillo, alquilenos C_{1-18} o alquenilenos C_{2-18} ; en donde una o dos unidades de metileno del alquilenos C_{1-18} o alquenilenos C_{2-18} se reemplazan opcional e independientemente por L^{m1} o L^{m2} ; en donde cada uno de dichos alquilenos C_{1-18} o alquenilenos C_{2-18} está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres R^M ;

20 [0016] L^1 y L^2 se seleccionan independientemente de un enlace sencillo, -C(=O)O-, -OC(=O)O-, -OC(=O)C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)O-, -C(=S)S-, -OC(=O)-, -OC(=S)-, -SC(=O)-, -SC(=S)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -S-, -NR^L-, -C(=O)NR^L-, -C(=S)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -NR^LC(=S)-, -NR^LC(=O)NR^L-, -NR^LC(=S)NR^L-, -OC(=O)NR^L-, -OC(=S)NR^L-, -SC(=S)NR^L-, -SC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=S)O-, -NR^LC(=S)S-, -NR^LC(=O)S-, -CH(OH)-, -CH(SH)-, -P(=O)(OR^L)O-,
25 -S(O)-, -S(O)₂-, -SS-, un grupo cicloalquileno, un grupo arileno, un grupo heteroarileno y un grupo heterociclicileno;

[0017] R^L es H o alquilo C_{1-12} ; y

[0018] T^1 y T^2 son cada uno independientemente alquilo C_{1-24} , alquenilo C_{2-24} o alquinilo C_{2-24} ; en donde una o dos unidades metileno del alquilo C_{1-24} , alquenilo C_{2-24} o alquinilo C_{2-24} se reemplazan opcional e independientemente por L^{m1} o L^{m2} ; en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-24} , alquenilo C_{2-24} o alquinilo C_{2-24} está independientemente sustituido con uno, dos o tres R^M ;

30 [0019] L^{m1} y L^{m2} se seleccionan independientemente de un enlace sencillo, -C(=O)O-, -OC(=O)O-, -OC(=O)C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)O-, -C(=S)S-, -OC(=O)-, -OC(=S)-, -SC(=O)-, -SC(=S)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -S-, -NR^{mL}-, -C(=O)NR^{mL}-, -C(=S)NR^{mL}-, -NR^{mL}C(=O)-, -NR^{mL}C(=S)-, -NR^{mL}C(=O)NR^{mL}-, -NR^{mL}C(=S)NR^{mL}-, -OC(=O)NR^{mL}-, -OC(=S)NR^{mL}-, -SC(=S)NR^{mL}-, -SC(=O)NR^{mL}-, -NR^{mL}C(=O)O-, -NR^{mL}C(=S)O-, -NR^{mL}C(=S)S-, -NR^{mL}C(=O)S-, -CH(OH)-, -CH(SH)-, -P(=O)(OR^{mL})O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, un grupo cicloalquileno, un grupo arileno, un grupo heteroarileno y un grupo heterociclicileno;

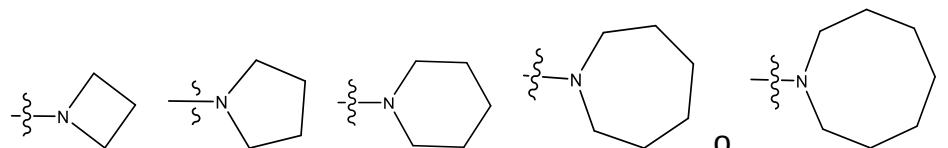
[0020] R^{mL} es H o alquilo C_{1-12} ,

40 [0021] R^M es F, -OR, -CO₂R, -SR, -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo o heterociclilo;

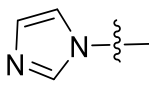
[0022] R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres seleccionados entre F, cicloalquilo o heterociclilo.

[0023] En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R² son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo). En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R² son cada uno independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo. En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R² son cada uno independientemente metilo o etilo. En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R² son cada uno independientemente metilo.

[0024] En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 4 a 8 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno

al que se unen, forman . En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen,

forman un heteroarilo de 5 a 8 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heteroarilo de 5, 6, 7 u 8 miembros. En algunas modalidades, R^H es -N(R¹R²); y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen,

forman .

[0025] En algunas modalidades, R^a y R^b son cada uno H. En algunas modalidades, m es 2 o 3 y R^a y R^b son cada uno H. En algunas modalidades, la fracción -(CR^aR^b)_m- es -(CH₂-CR^aR^b)-, -(CR^aR^b-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CR^aR^b)-, -(CH₂-CR^aR^b-CH₂)- o -(CR^aR^b-CH₂-CH₂)-, en donde R^a y R^b son H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₂) y R^a y R^b no son ambos H. En algunas modalidades, la fracción -(CR^aR^b)_m- es -(CH₂-CR^aR^b)-, -(CR^aR^b-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CR^aR^b)-, -(CH₂-CR^aR^b-CH₂)- o -(CR^aR^b-CH₂-CH₂)-, donde R^a y R^b son H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₂). En algunas modalidades, la fracción -(CR^aR^b)_m- es -(CH₂-CR^aR^b)-, -(CR^aR^b-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CR^aR^b)-, -(CH₂-CR^aR^b-CH₂)- o -(CR^aR^b-CH₂-CH₂)-, donde R^a y R^b son H, metilo o etilo. En algunas modalidades, la fracción -(CR^aR^b)_m- es -(CH₂-CR^aR^b)-, -(CR^aR^b-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CR^aR^b)-, -(CH₂-CR^aR^b-CH₂)- o -(CR^aR^b-CH₂-CH₂)-, donde R^a y R^b son H o metilo.

[0026] En algunas modalidades, R^c es H o alquilo C₁₋₄. En algunas modalidades, R^c es H, metilo o etilo.

[0027] En algunas modalidades, R^d es H o alquilo C₁₋₄. En algunas modalidades, R^d es H, metilo o etilo.

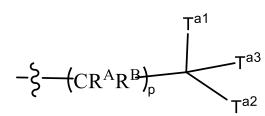
[0028] En algunas modalidades, M¹ y M² son cada uno independientemente alquilenos C₄₋₁₂ o alquenilenos C₄₋₁₂. En algunas modalidades, M¹ y M² son cada uno independientemente

alquilenos C₄, alquilenos C₅, alquilenos C₆, alquilenos C₇, alquilenos C₈, alquilenos C₉, alquilenos C₁₀, alquilenos C₁₁, alquilenos C₁₂, alquenilenos C₄, alquenilenos C₅, alquenilenos C₆, alquenilenos C₇, alquenilenos C₈, alquenilenos C₉, alquenilenos C₁₀, alquenilenos C₁₁, alquenilenos C₁₂, alcadienilenos C₅, alcadienilenos C₆, alcadienilenos C₇, alcadienilenos C₈, alcadienilenos C₉, alcadienilenos C₁₀, alcadienilenos C₁₁ o alcadienilenos C₁₂.

[0029] En algunas modalidades, L¹ y L² se seleccionan independientemente de un enlace sencillo, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)O-, -C(=S)S-, -OC(=O)-, -OC(=S)-, -SC(=O)-, -SC(=S)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -S-, -OC(=O)O-, -OC(=O)C(=O)O-, -P(=O)(ORL)O- o -SS-. En algunas modalidades, L¹ y L² son independientemente un enlace sencillo. En algunas modalidades, L¹ y L² son independientemente -C(=O)O-, o -OC(=O)-.

[0030] En algunas modalidades, T¹ y T² son cada uno independientemente alquilo C₆₋₁₂ o alquenilo C₆₋₁₂. En algunas modalidades, T¹ y T² son cada uno independientemente alquilo C₆, alquilo C₇, alquilo C₈, alquilo C₉, alquilo C₁₀, alquilo C₁₁, alquilo C₁₂, alquenilo C₆, alquenilo C₇, alquenilo C₈, alquenilo C₉, alquenilo C₁₀, alquenilo C₁₁, alquenilo C₁₂, alcadienilo C₆, alcadienilo C₇, alcadienilo C₈, alcadienilo C₉, alcadienilo C₁₀, alcadienilo C₁₁ o alcadienilo C₁₂.

[0031] En algunas modalidades, T¹ y T² son cada uno independientemente



[0032] donde

[0033] R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo C₁₋₆;

[0034] p es un número entero que varía de 0 a 12;

[0035] T^{a1} es H o alquilo C₁₋₆;

[0036] T^{a2} y T^{a3} son cada uno independientemente alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂ o alquinilo C₂₋₁₂;

[0037] siempre que las variables R^A, R^B, p, T^{a1}, T^{a2} y T^{a3} se seleccionen cada una de modo que T¹ y T² sean cada uno independientemente alquilo C₆₋₂₄, alquenilo C₆₋₂₄ o alquinilo C₆₋₂₄.

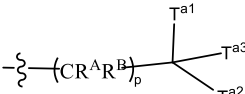
[0038] En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, T^{a1} es H y T^{a2} y T^{a3} son cada uno independientemente alquilo C₄₋₁₂ o alquenilo C₄₋₁₂. En algunas modalidades, T^{a1} es H y T^{a2} y T^{a3} son cada uno independientemente alquilo C₄₋₁₂ o alcadienilo C₄₋₁₂. En algunas modalidades, T^{a1} es H, T^{a2} es alquilo C₃₋₁₂ y T^{a3} es alquenilo C₃₋₁₂. En algunas modalidades, T^{a1} es H, T^{a2} es alquilo C₃₋₁₂ y T^{a3} es alcadienilo C₃₋₁₂.

[0039] En algunas modalidades, M¹ y M² son cada uno independientemente alquilenos C₃₋₁₂ o alquenilenos C₃₋₁₂; L¹ y L² son independientemente un enlace sencillo; y T¹ y T² son cada uno independientemente alquilo C₆₋₁₂ o alquenilo C₆₋₁₂; en algunas modalidades, M¹ y M² son cada uno independientemente alquilenos C₄, alquilenos C₅, alquilenos C₆, alquilenos C₇, alquilenos C₈, alquilenos C₉, alquilenos C₁₀, alquilenos C₁₁, alquilenos C₁₂, alquenilenos C₄, alquenilenos C₅, alquenilenos C₆, alquenilenos C₇, alquenilenos C₈, alquenilenos C₉, alquenilenos C₁₀, alquenilenos C₁₁, alquenilenos C₁₂, alcadienilenos C₅, alcadienilenos C₆, alcadienilenos C₇, alcadienilenos C₈, alcadienilenos C₉, alcadienilenos C₁₀, alcadienilenos C₁₁ o alcadienilenos C₁₂; y en algunas modalidades, T¹ y T² son cada uno independientemente alquilo C₆, alquilo C₇, alquilo C₈, alquilo C₉, alquilo C₁₀, alquilo C₁₁, alquilo C₁₂, alquenilo C₆, alquenilo C₇, alquenilo C₈, alquenilo C₉,

alquenilo C₁₀, alquenilo C₁₁, alquenilo C₁₂, alcadienilo C₆, alcadienilo C₇, alcadienilo C₈, alcadienilo C₉, alcadienilo C₁₀, alcadienilo C₁₁ o alcadienilo C₁₂.

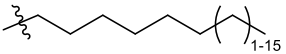
[0040] En algunas modalidades, M¹ y M² son cada uno independientemente alquileo C₃₋₁₂ o alquenileno C₃₋₁₂; L¹ y L² son independientemente -C(=O)O-, u -OC(=O)-; y T¹ y T² son cada uno independientemente alquilo C₆₋₁₂ o alquenilo C₆₋₁₂; en algunas modalidades, M¹ y M² son cada uno independientemente alquileo C₄, alquileo C₅, alquileo C₆, alquileo C₇, alquileo C₈, alquileo C₉, alquileo C₁₀, alquileo C₁₁, alquileo C₁₂, alquenileno C₄, alquenileno C₅, alquenileno C₆, alquenileno C₇, alquenileno C₈, alquenileno C₉, alquenileno C₁₀, alquenileno C₁₁, alquenileno C₁₂, alcadienileno C₅, alcadienileno C₆, alcadienileno C₇, alcadienileno C₈, alcadienileno C₉, alcadienileno C₁₀, alcadienileno C₁₁ o alcadienileno C₁₂; y en algunas modalidades, T¹ y T² son cada uno independientemente alquilo C₆, alquilo C₇, alquilo C₈, alquilo C₉, alquilo C₁₀, alquilo C₁₁, alquilo C₁₂, alquenilo C₆, alquenilo C₇, alquenilo C₈, alquenilo C₉, alquenilo C₁₀, alquenilo C₁₁, alquenilo C₁₂, alcadienilo C₆, alcadienilo C₇, alcadienilo C₈, alcadienilo C₉, alcadienilo C₁₀, alcadienilo C₁₁ o alcadienilo C₁₂.

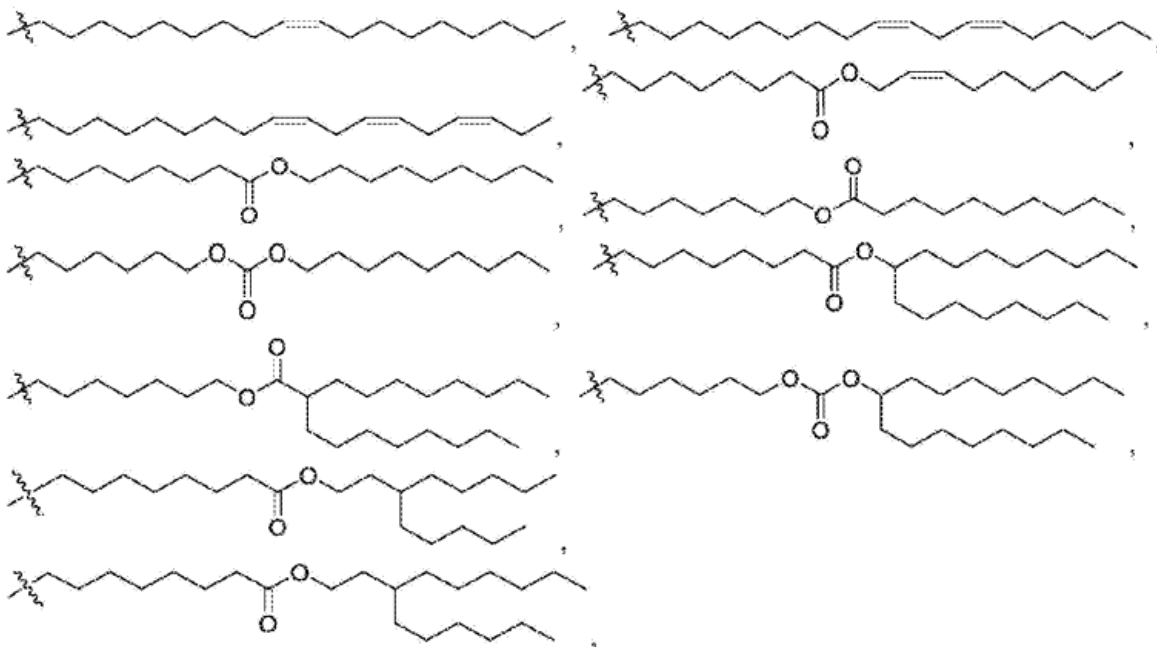
[0041] En algunas modalidades, M¹ y M² son cada uno independientemente alquileo C₄₋₁₂ o alquenileno C₄₋₁₂; L¹ y L² son independientemente -C(=O)O-, o -OC(=O)-; y T¹ y T² son cada

uno independientemente  como se definió anteriormente.

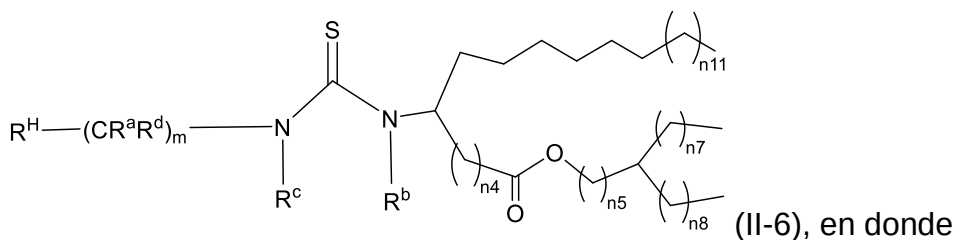
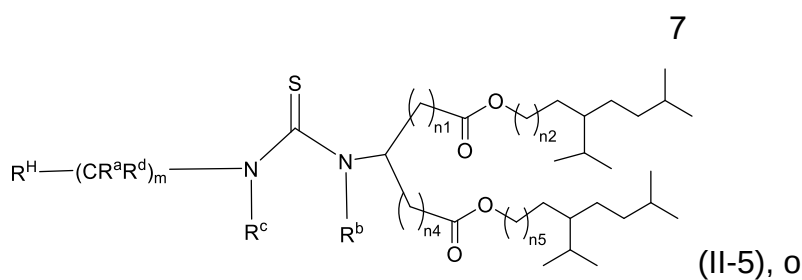
[0042] En algunas modalidades, la fracción -M²-L²-T² o -M¹-L¹-T¹ es decanilo, undecanilo, dodecanilo, tridecanilo, tetradecanilo, heptadecaílo, octadecaílo, decenilo, decadienilo, undecenilo, undecadienilo, dodecenilo, dodecadienilo, tridecanilo, tridecenilo, tridecedienilo, tetradecenilo, tetradecadienilo, heptadecenilo, heptadecadienilo, octadecaenilo u octadecadienilo.

[0043] En algunas modalidades, la fracción -M²-L²-T² o -M¹-L¹-T¹ es decan-2-ilo, undecan-3-ilo, dodecan-4-ilo, tridecan-5-ilo, tetradecan-6-ilo, 2-metilundecan-3-ilo, 2-metildecán-2-ilo, 3-metilundecan-3-ilo, 4-metildodecan-4-ilo o heptadeca-9-ilo.

[0044] En algunas modalidades, la fracción -M²-L²-T² o -M¹-L¹-T¹ es ,



$$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^{\text{H}}-(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}})_m-\text{N}-\text{C}-\text{N}- \\ \mid \qquad \qquad \qquad \mid \\ \text{R}^{\text{c}} \qquad \qquad \qquad \text{R}^{\text{b}} \end{array} \begin{array}{c} \text{---}(\text{---})_{\text{n1}}\text{---CH=CH---}(\text{---})_{\text{n2}}\text{---CH=CH---}(\text{---})_{\text{n3}}\text{---} \\ \text{---}(\text{---})_{\text{n4}}\text{---CH=CH---}(\text{---})_{\text{n5}}\text{---CH=CH---}(\text{---})_{\text{n6}}\text{---} \end{array} \quad (\text{II-1})$$

[0046]

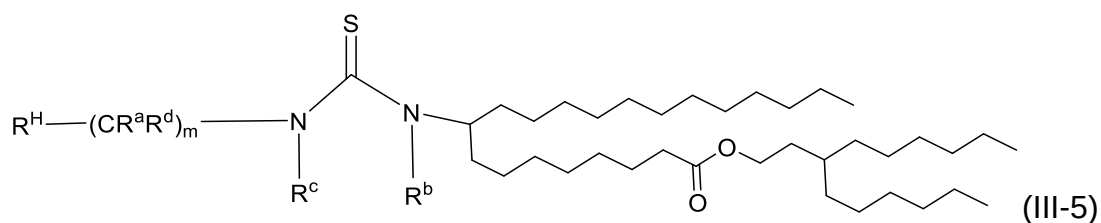
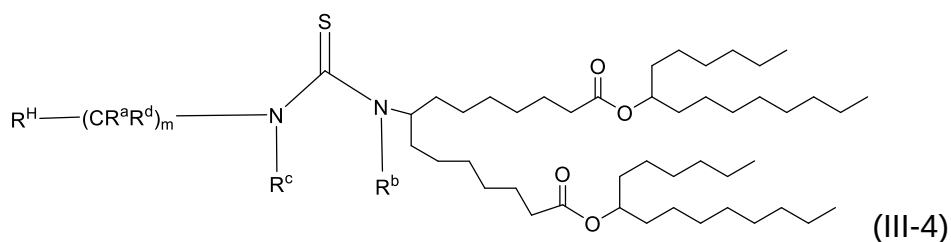
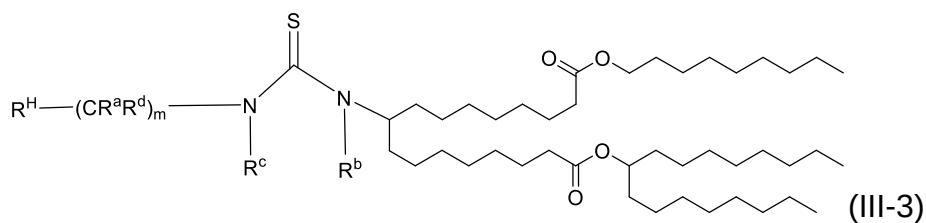
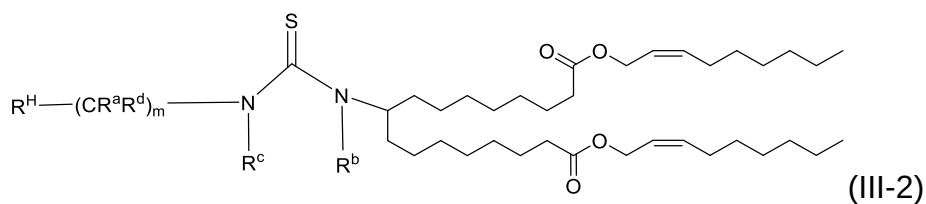
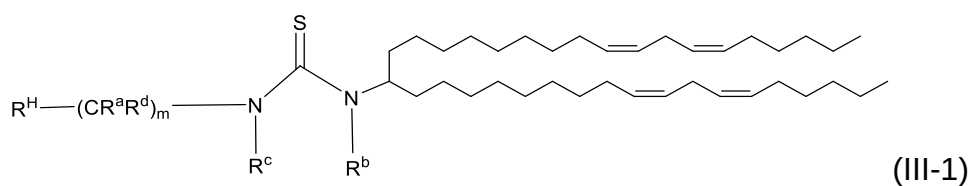
[0047] m es un número entero que va de 1 a 15;

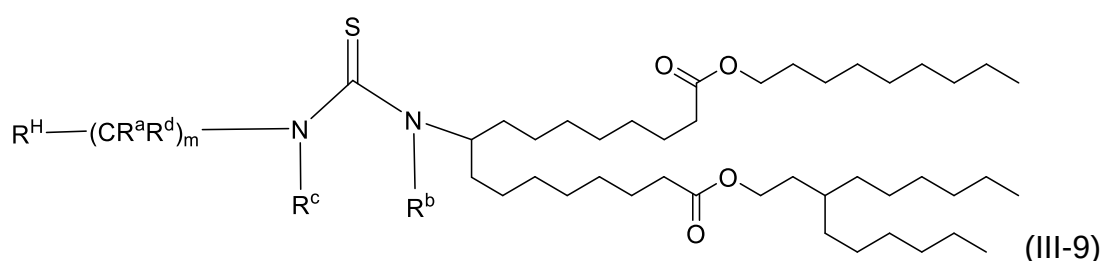
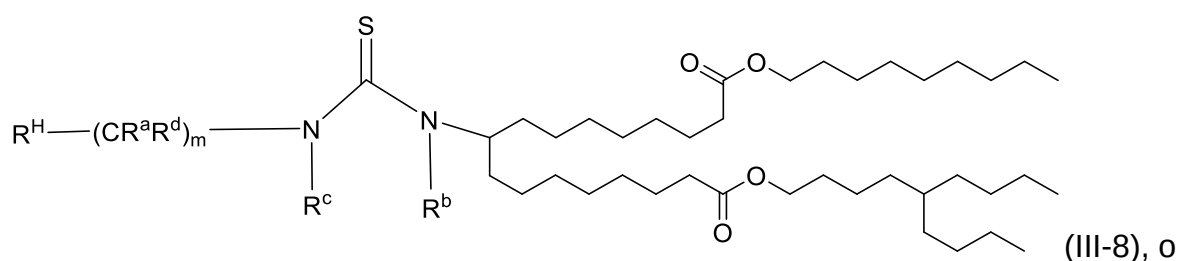
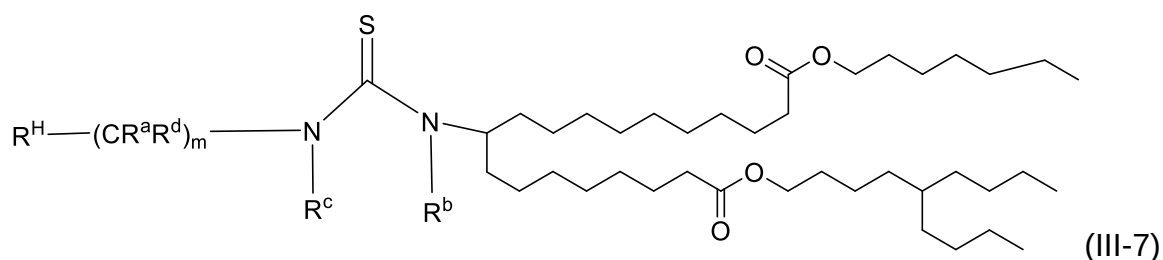
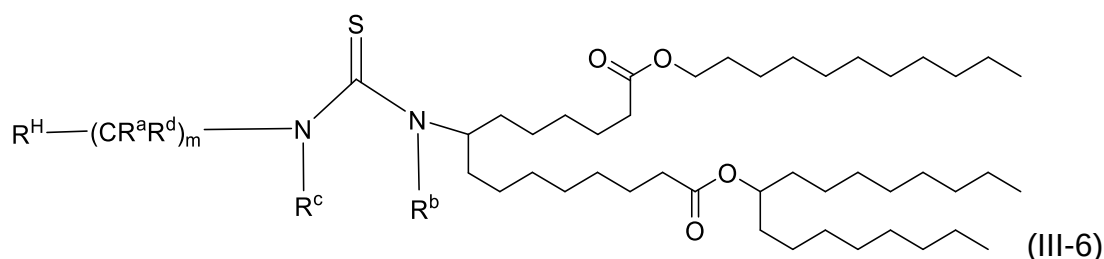
[0048] n1, n2, n3, n4, n5, n6, n7, n8, n9, n10 y n11 se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18.

[0049] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (II-3), n1 se selecciona entre 5, 7 o 9; n2 se selecciona entre 7, 9 u 11; n4 se selecciona entre 5, 7 o 9; n5 se selecciona entre 0, 2 o 4; n7 se selecciona entre 4, 6 u 8.

[0050] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (II-6), n11 es 5; n4 se selecciona entre 5, 7 o 9; n5 se selecciona entre 0, 2 o 4; n7 se selecciona entre 4, 6 u 8.

[0051] En algunas modalidades, un compuesto que se selecciona entre la Fórmula (III-1) - (III-9):



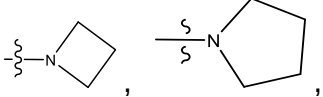


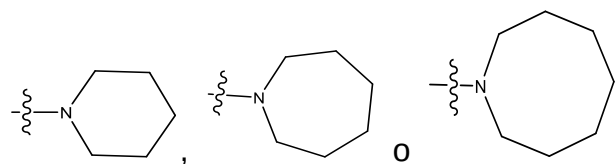
5 [0052] donde m , R^H , R^a , R^b , R^c y R^d se definen como anteriormente.

[0053] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-1) - (II-6), (III-1) - (III-9), R^H es $-N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo). En algunas modalidades, R^H es $-N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 son cada uno independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo.

10 En algunas modalidades, R^H es $-N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 son cada uno independientemente metilo o etilo. En algunas modalidades, R^H es $-N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 son metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son cada uno H. En algunas modalidades, m es 2 o 3 y R^a y R^b son cada uno H. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, en donde R^a y R^b son H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-2}) y R^a y R^b no son ambos H. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b son alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-2}). En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b son metilo o etilo. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b son metilo. En algunas modalidades, R^c es H o alquilo C_{1-4} . En algunas modalidades, R^c es H, metilo o etilo. En algunas modalidades, R^c es H. En algunas modalidades, R^d es H o alquilo C_{1-4} . En algunas modalidades, R^d es H, metilo o etilo. En algunas modalidades, R^d es H.

[0054] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (III-1) - (III-9), R^H es $-N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 4 a 8 miembros que comprende 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^H es $-N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclilo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. En algunas modalidades, R^H es $-N(R^1R^2)$; y

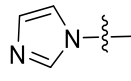
R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman ,



. En algunas modalidades, R^a y R^b son cada uno H.

En algunas modalidades, m es 2 o 3 y R^a y R^b son cada uno H. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, en donde R^a y R^b son H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-30} alquilo C_{1-2}) y R^a y R^b no son ambos H. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b son alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-2}). En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b son metilo o etilo. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b son metilo. En algunas modalidades, R^c es H o alquilo C_{1-4} . En algunas modalidades, R^c es H, metilo o etilo. En algunas modalidades, R^c es H. En algunas modalidades, R^d es H o alquilo C_{1-4} . En algunas modalidades, R^d es H, metilo o etilo. En algunas modalidades, R^d es H.

[0055] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (III-1) - (III-9), R^H es $-N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heteroarilo de 5 a 8 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^H es $-N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heteroarilo de 5, 6, 7 u 8 miembros. En algunas modalidades, R^H es -

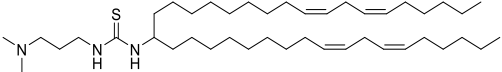
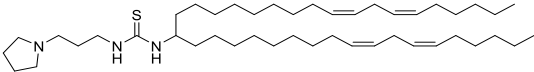
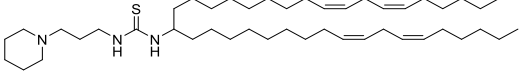
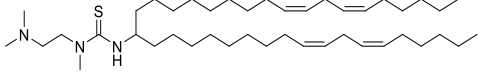
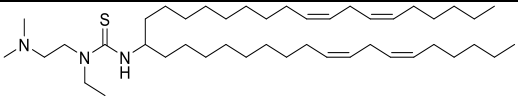
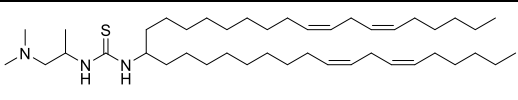
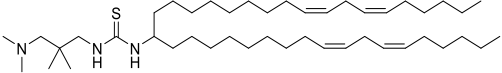
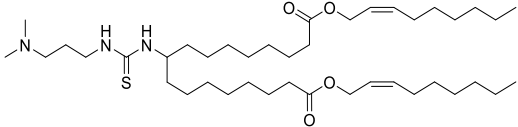
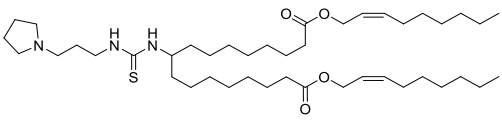
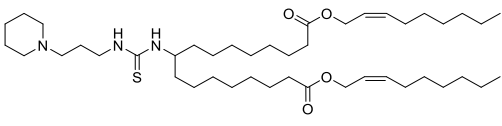
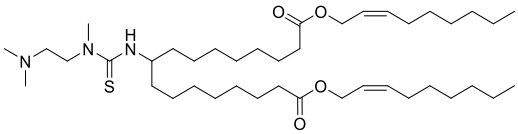
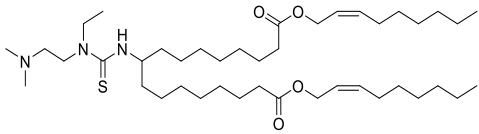
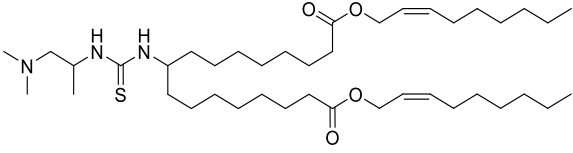
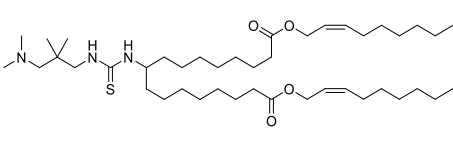
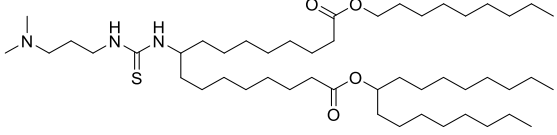
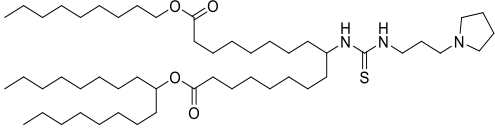
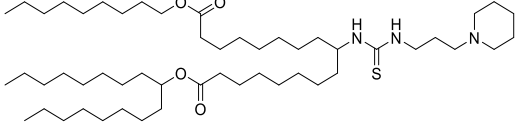
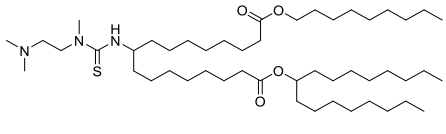
$N(R^1R^2)$; y R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman . En

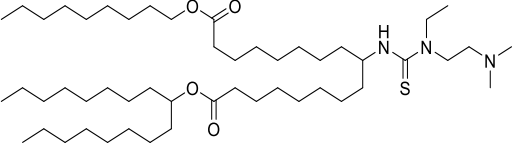
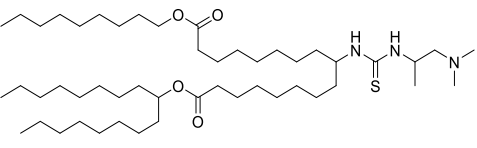
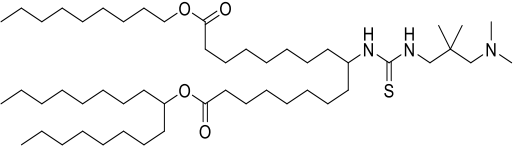
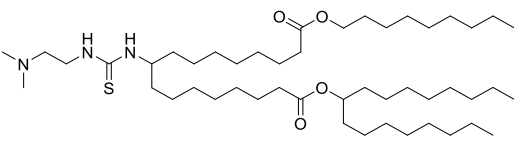
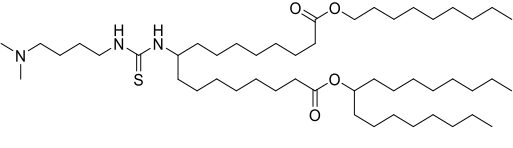
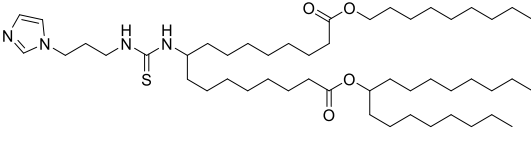
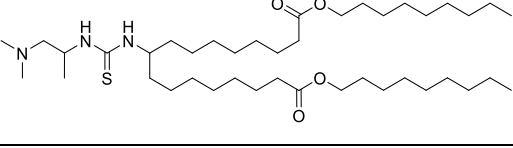
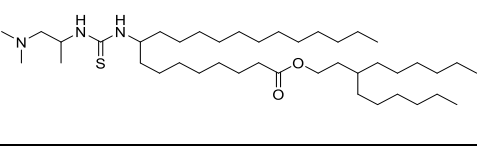
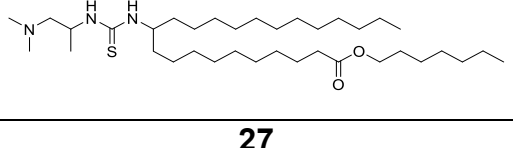
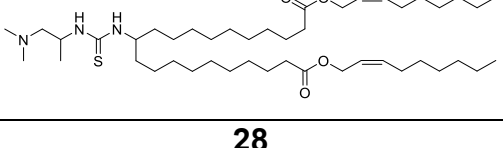
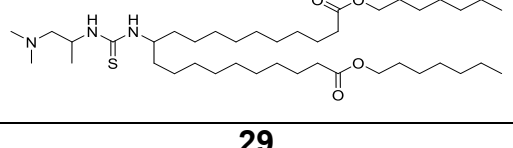
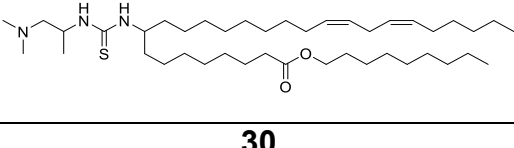
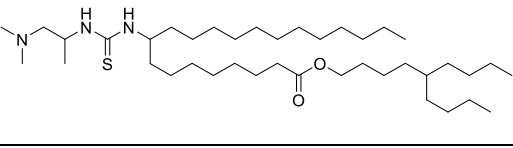
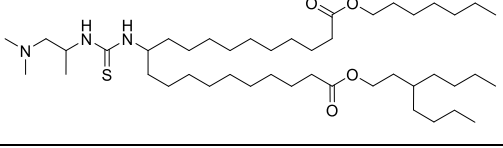
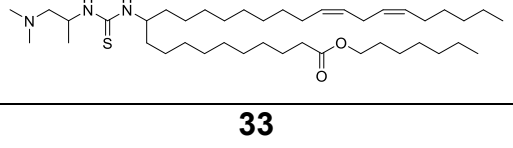
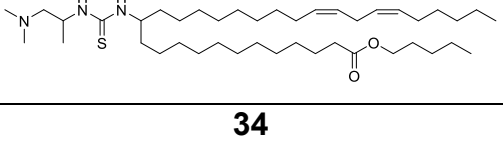
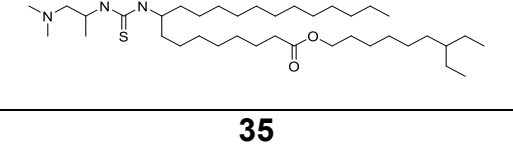
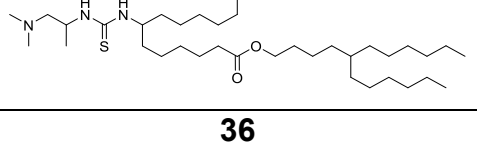
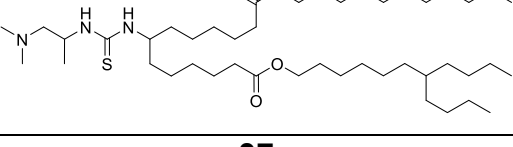
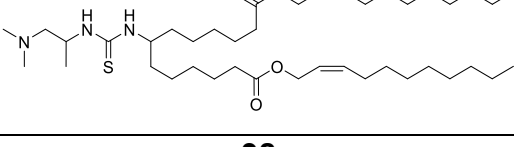
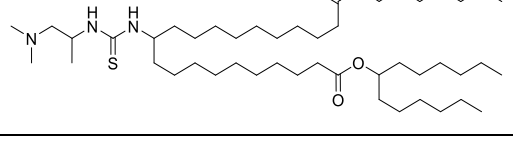
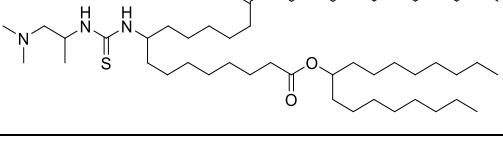
algunas modalidades, R^a y R^b son cada uno H. En algunas modalidades, m es 2 o 3 y R^a y R^b son cada uno H. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, en donde R^a y R^b son H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-30} alquilo C_{1-2}) y R^a y R^b no son ambos H. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b son alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-2}). En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b son metilo o etilo. En algunas modalidades, la fracción $-(CR^aR^b)_m-$ es $-(CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CR^aR^b-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CR^aR^b)-$, $-(CH_2-CR^aR^b-CH_2)-$ o $-(CR^aR^b-CH_2-CH_2)-$, donde R^a y R^b

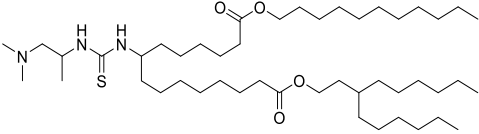
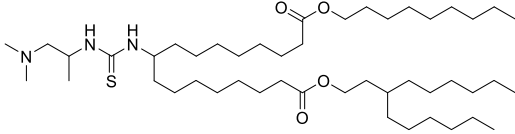
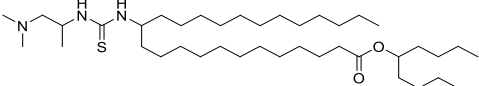
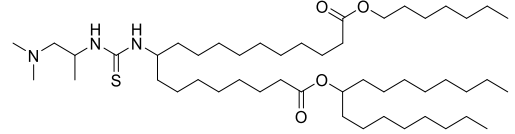
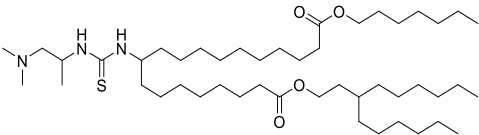
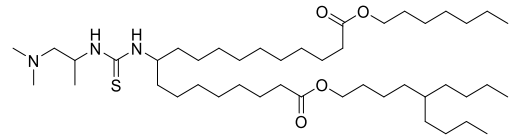
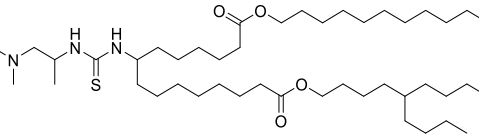
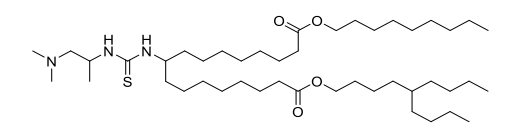
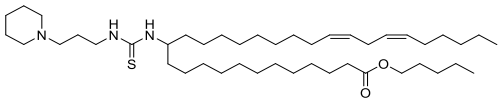
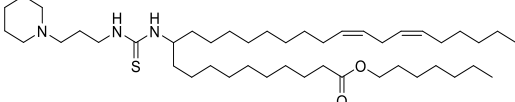
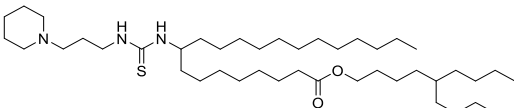
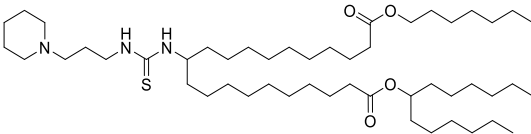
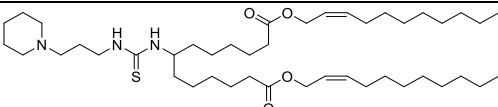
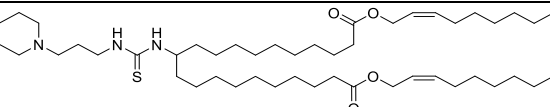
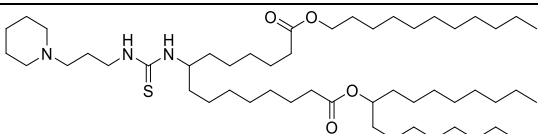
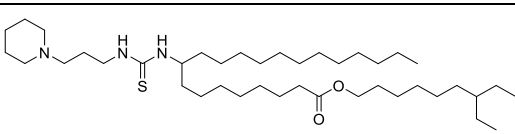
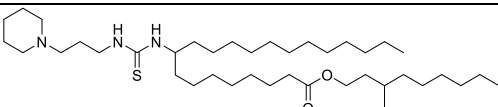
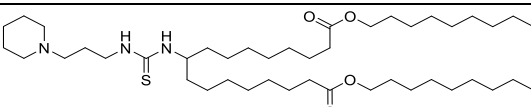
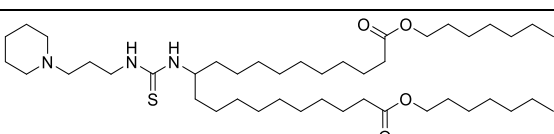
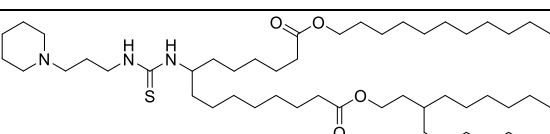
son metilo. En algunas modalidades, R^c es H o alquilo C₁₋₄. En algunas modalidades, R^c es H, metilo o etilo. En algunas modalidades, R^c es H. En algunas modalidades, R^d es H o alquilo C₁₋₄. En algunas modalidades, R^d es H, metilo o etilo. En algunas modalidades, R^d es H.

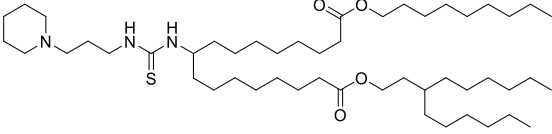
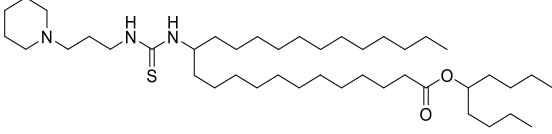
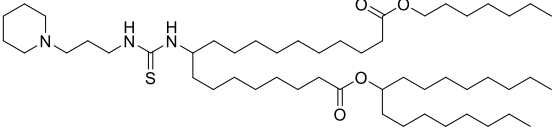
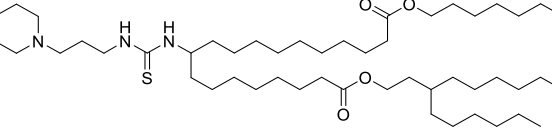
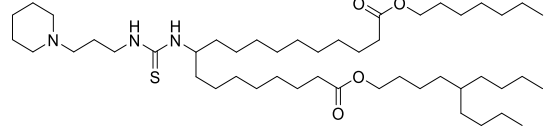
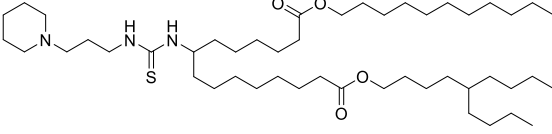
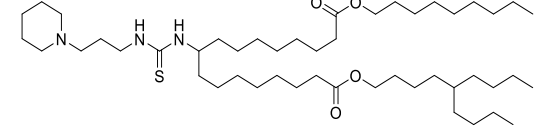
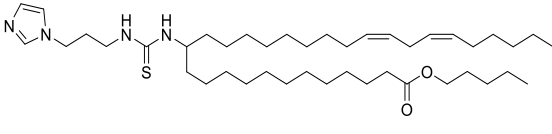
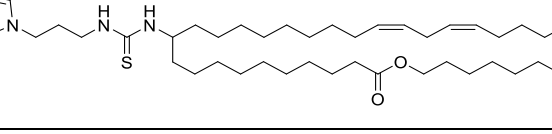
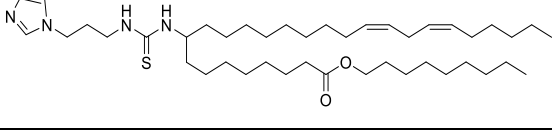
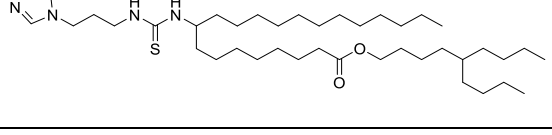
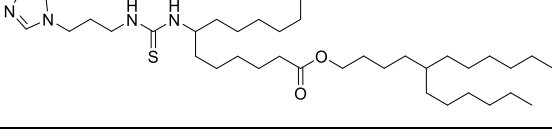
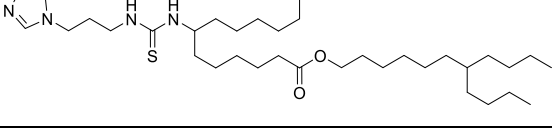
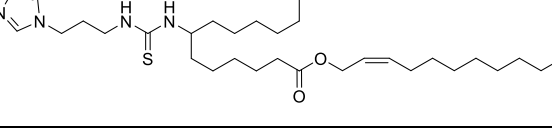
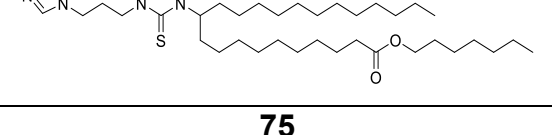
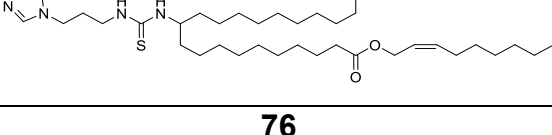
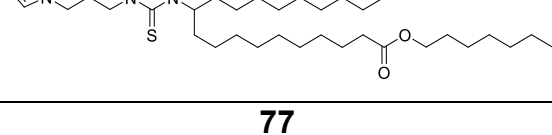
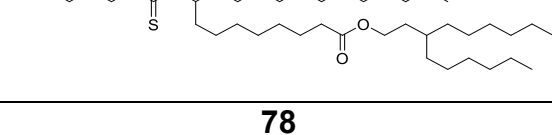
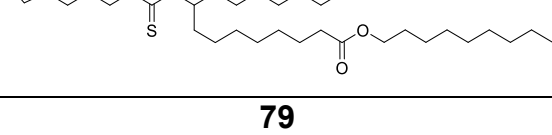
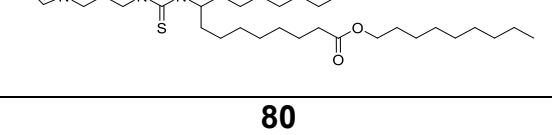
[0056] En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente se selecciona entre el grupo que consiste en:

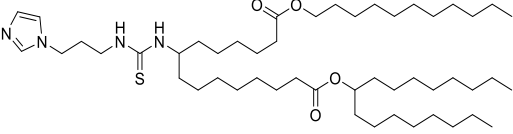
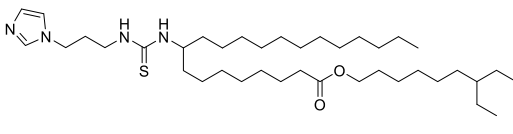
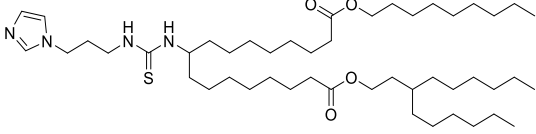
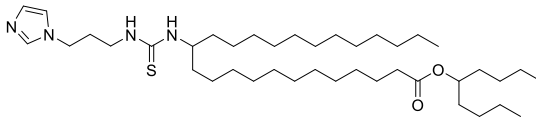
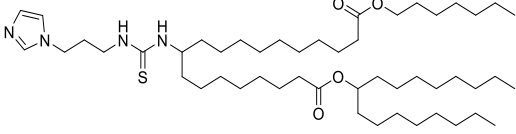
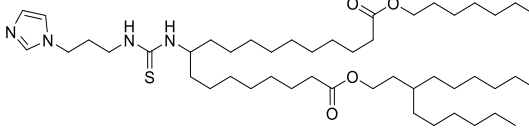
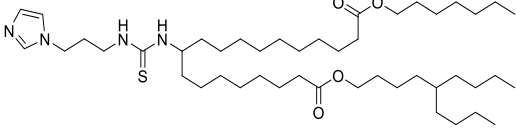
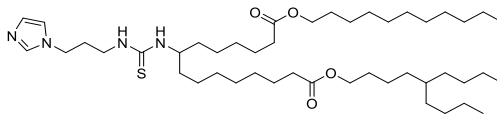
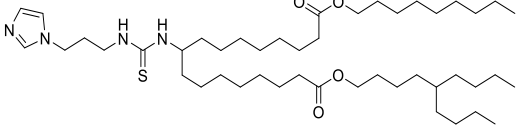
5

	
1	2
	
3	4
	
5	6
	
7	8
	
9	10
	
11	12
	
13	14
	
15	16
	
17	18

	
19	20
	
21	22
	
23	24
	
25	26
	
27	28
	
29	30
	
31	32
	
33	34
	
35	36
	
37	38
	

39	40
	
41	42
	
43	44
	
45	46
	
47	48
	
49	50
	
51	52
	
53	54
	
55	56
	
57	58
	
59	60

	
61	62
	
63	64
	
65	66
	
67	68
	
69	70
	
71	72
	
73	74
	
75	76
	
77	78
	
79	80

	
81	82
	
83	84
	
85	86
	
87	88
	
89	

[0057] Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I) y un agente terapéutico. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además uno o más componentes seleccionados entre fosfolípidos, lípidos estructurales y lípidos conjugados con polímeros para formar nanopartículas lipídicas (LNP) para la administración del agente terapéutico y/o profiláctico. En algunas modalidades, el agente terapéutico y/o profiláctico es un ácido nucleico. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos de fórmula (I), un agente terapéutico, fosfolípidos, esteroides y lípidos conjugados con polímeros para formar nanopartículas lipídicas (LNP) para la administración del agente terapéutico y/o profiláctico; los lípidos ionizables comprenden de aproximadamente 20 % mol a aproximadamente 85 % mol de lípidos totales; los fosfolípidos comprenden de aproximadamente 4 % mol a aproximadamente 50 % mol de lípidos totales; los lípidos estructurales comprenden de aproximadamente 20 % mol a aproximadamente 45 % mol de lípidos totales; los lípidos poliméricos comprenden de aproximadamente 0,5 % mol a aproximadamente 5 % mol de lípidos totales; los lípidos totales están compuestos de fosfolípidos, lípidos estructurales y lípidos conjugados con polímeros. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos de fórmula (I), un agente terapéutico, fosfolípidos, esteroides y lípidos conjugados con polímeros para formar nanopartículas lipídicas (LNP) para la administración del agente terapéutico y/o profiláctico; los lípidos ionizables comprenden de aproximadamente 20 % mol a aproximadamente 85 % mol de lípidos totales; los fosfolípidos comprenden de aproximadamente 4 % mol a aproximadamente 30 % mol de lípidos totales; los lípidos

estructurales comprenden de aproximadamente 20 % mol a aproximadamente 45 % mol de lípidos totales; los lípidos poliméricos comprenden de aproximadamente 0,5 % mol a aproximadamente 5 % mol de lípidos totales; los lípidos totales están compuestos de fosfolípidos, lípidos estructurales y lípidos conjugados con polímeros.

5 [0058] Se proporciona en la presente un método para administrar un agente terapéutico a un paciente que lo necesita, donde el método comprende preparar una composición de nanopartículas lipídicas que comprende el compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico y/o profiláctico y administrar la composición al paciente. En algunas modalidades, el agente terapéutico y/o profiláctico es un ácido nucleico. En algunas modalidades, el agente terapéutico y/o profiláctico es una vacuna de ARNm.

[0059] BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0060] Las Fig. 1-3 muestran los tamaños de partículas, la polidispersidad del tamaño y el potencial zeta del LNP proporcionado en la presente.

15 [0061] La Fig. 4 muestra la relación de intensidad de luminiscencia relativa del LNP proporcionado en la presente en comparación con la lipofectamina.

[0062] La Fig. 5 muestra la relación de respuestas de células T relativas (ELISpot) del LNP proporcionado en la presente en comparación con el LNP de referencia SM 102.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 [0063] Los siguientes términos tienen los significados indicados a lo largo de la memoria descriptiva:

[0064] Tal como se usa en la presente, incluidos los Aspectos adjuntos, las formas singulares de palabras tales como "un", "una" y "el" o "la", incluyen sus correspondientes referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

25 [0065] El término "o" se utiliza en la presente para hacer referencia a la expresión "y/o", y es intercambiable con esta, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0066] El término "lípidos ionizables" incluye lípidos que asumen una carga positiva al disminuir el pH y cualquiera de varias especies de lípidos que tienen una carga neta positiva a un pH selectivo, como el pH fisiológico.

30 [0067] El término "ácido nucleico" se refiere a un polímero que contiene al menos dos desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos en forma monocatenaria o bicatenaria e incluye ADN, ARN e híbridos de los mismos. El ADN puede estar en forma de moléculas antisentido, ADN plasmídico, ADNc, productos de PCR o vectores. El ARN puede presentarse en forma de ARN de horquilla pequeña (ARNhp), ARN circular, oligonucleótidos antisentido (ASO), ARN de interferencia pequeño (ARNip), ARN de autoamplificación (ARNaa), ARN mensajero (ARNm),
35 ARN antisentido, miARN, microARN, ARN multivalente, ARN sustrato dicer o ARN viral (vARN), y combinaciones de los mismos. Los ácidos nucleicos ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos conocidos o residuos o enlaces de cadena principal modificados, que son sintéticos, de origen natural y de origen no natural, y que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia. Los ejemplos de dichos análogos incluyen, de modo no
40 taxativo, fosforotioatos, fosforamidatos, fosfonatos de metilo, fosfonatos de metilo quirales,

ribonucleótidos de 2'-O-metilo y ácidos nucleicos peptídicos (PNA). A menos que esté específicamente limitado, el término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares al ácido nucleico de referencia.

- 5 [0068] El término “nanopartícula lipídica” se refiere a partículas que tienen al menos una dimensión del orden de nanómetros (por ejemplo, 1-1000 nm) que incluyen uno o más de los compuestos de Fórmula (I) u otros lípidos catiónicos especificados. Estas nanopartículas lipídicas comprenden típicamente un compuesto de Fórmula (I) y/u otro compuesto lipídico catiónico o catiónico ionizable y uno o más excipientes seleccionados entre lípidos estructurales
- 10 tales como colesterol, fosfolípidos tales como 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE) o 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y lípidos conjugados con polímeros tales como lípidos de PEG y lípidos de polímeros zwitteriónicos. En algunas modalidades, las nanopartículas lipídicas se incluyen en una formulación que se puede usar para administrar un agente activo o un agente terapéutico, como un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm) a un sitio
- 15 objetivo de interés (por ejemplo, célula, tejido, órgano, tumor y similares). En algunas modalidades, el ácido nucleico puede estar encapsulado parcial o completamente en la porción lipídica de la nanopartícula lipídica, protegiéndolo así de la degradación enzimática u otros efectos indeseables inducidos por los mecanismos del organismo o las células hospedantes, por ejemplo, una respuesta inmune adversa.
- 20 [0069] El término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo que se selecciona de grupos hidrocarburo monovalentes saturados lineales y ramificados que comprenden de 1 a 24, tal como de 1 a 18, de 1 a 16, de 1 a 12, además tal como de 1 a 10, adicionalmente además tal como de 1 a 8, o de 1 a 6, o de 1 a 4, átomos de carbono. En algunas modalidades, el alquilo es alquilo lineal o alquilo ramificado. Por ejemplo, el alquilo C₈₋₁₈ comprende octanilo, nonanilo,
- 25 decanilo, undecanilo, dodecanilo, tridecanilo, tetradecanilo, heptadecaílo y octadecaílo. Los ejemplos de grupos alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆) incluyen, de modo no taxativo, grupos metilo, etilo, 1-propilo o n-propilo (“n-Pr”), 2-propilo o isopropilo (“i-Pr”), 1-butilo o n-butilo (“n-Bu”), 2-metil-1-propilo o isobutilo (“i-Bu”), 1-metilpropilo o s-butilo (“s-Bu”), 1,1-dimetiletilo o t-butilo (“t-Bu”), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo,
- 30 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo. Un alquilo lineal o ramificado, como un “alquilo C₁₋₁₈ lineal o ramificado”, “alquilo C₁₋₁₂ lineal o ramificado” o “alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado” significa que el grupo hidrocarburo monovalente saturado es una cadena lineal o ramificada.
- 35 [0070] El término “alquenilo” o “grupo alquenilo” significa un hidrocarburo lineal o ramificado que incluye al menos un doble enlace y dos o más átomos de carbono (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte o más átomos de carbono) y que comprende de 2 a 24,
- 40 2 a 18, de 2 a 16, de 2 a 12, además tal como de 2 a 10, más además tal como de 2 a 8, o de 2 a 6, o de 2 a 4, átomos de carbono. Un grupo alquenilo puede incluir uno, dos,

tres, cuatro o más enlaces dobles carbono-carbono. En algunas modalidades, el alquenilo es alquenilo lineal o alquenilo ramificado. Por ejemplo, el cisalquenilo puede incluir uno o más enlaces dobles. Un grupo alquenilo C₁₈ que incluye dos enlaces dobles. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen decenilo, decadienilo, undecenilo, undecadienilo, dodecenilo, dodecadienilo, tridecanilo, tridecenilo, tridecedienilo, tetradecenilo, tetradecadienilo, heptadecenilo, heptadecadienilo, octadecaenilo u octadecadienilo.

[0071] Los términos “alquilo ramificado”, “alquenilo ramificado” y “alquinilo ramificado” se refieren a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo en el que un átomo de carbono del grupo está unido a al menos otros dos átomos de carbono, o está unido a al menos otros tres átomos de

carbono, y no es un átomo de anillo de un grupo cíclico. Por ejemplo,  es un alquilo ramificado.

[0072] El término “alquilenilo” como se utiliza en este documento se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₂₀), cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen las mismas estructuras centrales de los grupos alquilo como se ejemplificó anteriormente. “Divalente” significa que el alquilenilo tiene dos puntos de unión al resto de la molécula. En una modalidad, el alquilenilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₁₂) o de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₁₀). En una modalidad, el alquilenilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₈), de 1 a 7 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₇), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₆), de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₄), de 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₃), etileno o metileno. Un alquilenilo lineal o ramificado, como un “alquilenilo C₁₋₆ lineal o ramificado”, “alquilenilo C₁₋₄ lineal o ramificado” o “alquilenilo C₁₋₃ lineal o ramificado” significa que el radical hidrocarburo divalente saturado es una cadena lineal o ramificada.

[0073] El término “alquenileno” como se utiliza en este documento se refiere a un radical hidrocarburo divalente alifático de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenileno C₂₋₂₀) con uno o dos enlaces dobles carbono-carbono, en donde el radical alquenileno incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o mediante una nomenclatura alternativa, orientaciones “E” y “Z”. “Divalente” significa que el alquenileno tiene dos puntos de unión al resto de la molécula. En una modalidad, el alquenileno tiene de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenileno C₂₋₁₆) o de 2 a 10 átomos de carbono (es decir, alquenileno C₂₋₁₀). En una modalidad, el alquenileno tiene de 2 a cuatro átomos de carbono (C₂₋₄). Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, etilenileno o vinileno (—CH=CH—), alilo (—CH₂CH=CH—) y similares. Un alquenileno lineal o ramificado, como un “alquenileno C₂₋₆ lineal o ramificado”, “alquenileno C₂₋₄ lineal o ramificado” o “alquenileno C₂₋₃ lineal o ramificado” significa que el radical hidrocarburo divalente no saturado es una cadena lineal o ramificada.

[0074] El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo seleccionado de grupos hidrocarburo cíclicos saturados, que comprenden grupos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, bicíclicos y tricíclicos) que incluyen cicloalquilo condensado, puenteado o espiro. Por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede comprender de 3 a 12, tal como de 3 a 10, además de 3 a

8, además de 3 a 6, de 3 a 5 o de 3 a 4 átomos de carbono. Adicionalmente, por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede seleccionarse de un grupo monocíclico que comprende de 3 a 12, tal como de 3 a 10, además de 3 a 8, de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, y ciclododecilo. En particular, los ejemplos de un grupo cicloalquilo monocíclico saturado, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₈, incluyen, de modo no taxativo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En una modalidad preferida, el cicloalquilo es un anillo monocíclico que comprende de 3 a 6 átomos de carbono (abreviado como cicloalquilo C₃₋₆), que incluye, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0075] El término "arilo" usado solo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo seleccionado de:

[0076] (i) anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, fenilo;

[0077] (ii) sistemas de anillos bicíclicos tales como sistemas de anillos bicíclicos de 7 a 12 miembros, en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftilo e indanilo; y,

[0078] (iii) sistemas de anillos tricíclicos tales como sistemas de anillos tricíclicos de 10 a 15 miembros en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluorenilo.

[0079] El término "heteroarilo" se refiere a un grupo seleccionado de:

[0080] (i) anillos monocíclicos aromáticos de 5, 6 o 7 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas modalidades, de 1 a 3, en algunas modalidades, de 1 a 2, heteroátomos, seleccionados de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O), siendo los átomos restantes del anillo carbono;

[0081] (i) anillos bicíclicos de 7 a 12 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas modalidades, de 1 a 3, o, en otras modalidades, 1 o 2, heteroátomos, seleccionados de N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en el anillo aromático; y

[0082] (i) anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas modalidades, de 1 a 3, o, en otras modalidades, 1 o 2, heteroátomos, seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

[0083] Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas modalidades, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas modalidades, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en los anillos del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar N-óxidos. El término "heteroarilo unido a C" como se utiliza en este documento significa

que el grupo heteroarilo está conectado a la molécula central mediante un enlace de un átomo de C del anillo heteroarilo.

[0084] Los términos “anillo heterocíclico aromático” y “heteroarilo” se utilizan indistintamente a lo largo de la descripción en la presente. En algunas modalidades, un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico tiene miembros que forman anillos de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 con 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O) y los miembros de anillo restantes son carbono. En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo monocíclico o bicíclico que comprende 1 o 2 miembros de anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O). En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, que es monocíclico y que tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O). En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo heteroarilo de 8 a 10 miembros, que es bicíclico y que tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

[0085] "Heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" son intercambiables y se refieren a un grupo heterociclilo no aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembros del anillo, siendo los miembros restantes del anillo carbono, incluyendo un anillo monocíclico, fusionado, puenteado y espiro, es decir, que contiene heterociclilo monocíclico, heterociclilo puenteado, espiroheterociclilo y grupos heterocíclicos fusionados. El término "azufre opcionalmente oxidado" utilizado en la presente se refiere a S, SO o SO₂. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, de modo no taxativo, heterociclilo monocíclico de 4 a 9 miembros, tal como pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirazolidin-2-ilo, pirazolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2,5-piperazinilo, piranilo, morfolinilo, morfolino, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, oxiranilo, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azocan-1-ilo, azocan-2-ilo, azocan-3-ilo, azocan-4-ilo, azocan-5-ilo, tiiranilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tiozanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo y 1,4-diazepanilo, 1,4-ditianilo, 1,4-azatianilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, pirimidinonilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0086] Los compuestos descritos en la presente pueden contener un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros. “Enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que constituyen imágenes especulares que no pueden superponerse entre sí.

Cuando los compuestos descritos en la presente poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Los enantiómeros y diastereómeros pertenecen a la clase más amplia de estereoisómeros. Se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de estos, así como mezclas de diastereómeros. Se pretende que todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente y /o sales farmacéuticamente aceptables de estos estén incluidos. A menos que se indique específicamente lo contrario, la referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los isómeros posibles. Siempre que no se especifique la composición isomérica, se incluyen todos los isómeros posibles.

[0087] Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos, a menos que se especifique lo contrario, dichos enlaces dobles deben incluir isómeros geométricos tanto E como Z.

[0088] Puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. El producto deseado de cada etapa o serie de etapas se separa y/o purifica (en lo sucesivo separado) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, dichas separaciones implican extracción multifase, cristalización a partir de un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier cantidad de métodos que incluyen, por ejemplo: métodos y aparatos de cromatografía de fase inversa y fase normal; de exclusión de tamaño; de intercambio de iones; líquida a presión alta, media y baja; cromatografía analítica de pequeña escala; de lecho móvil simulado ("SMB") y preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía ultrarrápida y de capa fina de pequeña escala. Un experto en la técnica aplicará técnicas con mayor probabilidad de lograr la separación deseada.

[0089] "Diastereómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto con dos o más centros quirales, pero que no son imágenes especulares entre sí. Es posible separar las mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias fisicoquímicas a través de métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), que separa los diastereómeros y convierte (por ejemplo, hidroliza) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

[0090] "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que, según el criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, y con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable. Se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos descritos en la presente, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado o haciendo reaccionar el grupo ácido con una base

adecuada.

[0091] Una “composición farmacéutica” se refiere a una formulación de un compuesto proporcionado en este documento y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, humanos. Tal medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

[0092] Además, si un compuesto descrito en la presente se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener al basificar una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, tal como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y/o agua y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse sin experimentación excesiva para preparar sales de adición no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

[0093] Los términos “administración”, “administrar”, “tratar” y “tratamiento” en la presente, cuando se aplican a un animal, ser humano, sujeto experimental, célula, tejido, órgano o fluido biológico, significan el contacto de un agente o composición farmacéutica, terapéutica o de diagnóstico exógena con el animal, ser humano, sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico. El tratamiento de una célula abarca el contacto de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, donde el fluido está en contacto con la célula. Los términos “administración” y “tratamiento” también significan tratamientos in vitro y ex vivo, por ejemplo, de una célula, mediante un reactivo, compuesto de unión o de diagnóstico, o mediante otra célula.

[0094] El término “paciente” tal como se utiliza en este documento se refiere a un ser humano.

[0095] El término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del ingrediente activo, tal como un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o síntoma.

La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar con el compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la gravedad de la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la edad del sujeto a tratar y/o el peso del sujeto a tratar. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser evidente para los expertos en la técnica o puede determinarse mediante experimentos de rutina. En algunas modalidades, “cantidad terapéuticamente eficaz” es una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos un estereoisómero de este, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descrita en la presente eficaz para “tratar” como se definió anteriormente, una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso de la terapia de combinación, la “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad total de los objetos de combinación para el tratamiento eficaz de una enfermedad, un trastorno o una afección.

[0096] A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, se pretende que los términos “comprenden” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” especifiquen la presencia de las características a partir de ese punto, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características. Cuando se utiliza en la presente la expresión “que comprende”, puede sustituirse por la expresión “que contiene”, “que incluye” o a veces “que tiene”.

[0097] A lo largo de esta memoria descriptiva, el término “C_{n-m}” indica un intervalo que incluye los puntos finales, donde n y m son números enteros e indican la cantidad de carbonos. Los ejemplos incluyen C₁₋₈, C₁₋₆, y similares.

[0098] A menos que se defina de forma específica en otra parte de este documento, el resto de los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el significado que le otorgue comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

[0099] Síntesis general

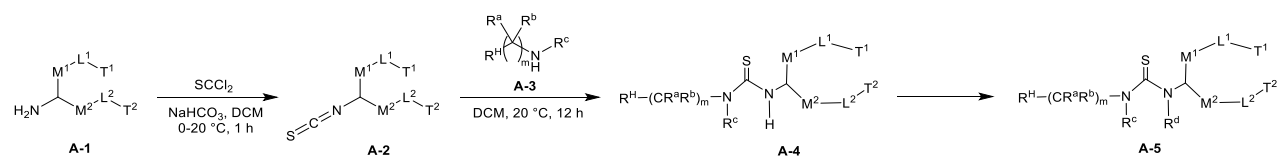
[0100] Los compuestos descritos en la presente, incluidas las sales de estos, pueden prepararse mediante el uso de técnicas de síntesis orgánica conocidas y, pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las diversas vías sintéticas posibles.

[0101] Las reacciones para la preparación de los compuestos que se describen en la presente pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida, los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o en una mezcla de disolventes.

[0102] Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la selección de grupos protectores adecuados.

[0103] Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como NMR, UV, HPLC, LC-MS y TLC. Los compuestos pueden purificarse mediante diversos métodos, incluida la HPLC y la cromatografía en gel de sílice normal.

[0104] Esquema I

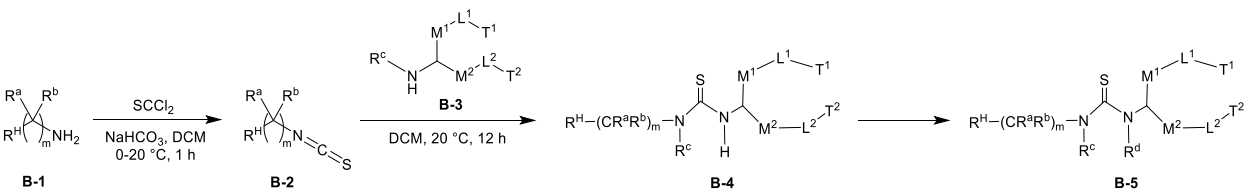


[0105] Las modalidades del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, el compuesto Ejemplo 4) se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema I (“Método A”). R^H, R^a, R^b, R^c, R^d, M¹, M², L¹, L², T¹, T² y m en el Esquema de reacción general I son como se definen en este documento.

Los reactivos A-1 se preparan según métodos conocidos en la técnica. Una solución de A-1 se trata con un reactivo de hidrogenación de isosulfuro (p. ej., tiofosgeno) en condiciones alcalinas para obtener A-2 tras cualquier tratamiento adicional necesario. Una solución de A-2 se trata con la amina A-3 para obtener A-4 después de cualquier procesamiento y purificación

necesarios. A-5 se obtiene mediante una modificación adicional con R^d.

[0106] Esquema II



[0107] Las modalidades del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, el compuesto Ejemplo 11)

5 se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema II (“Método B”). R^H, R^a, R^b, R^c, R^d, M¹, M², L¹, L², T¹, T² y m en el Esquema de reacción general I son como se definen en este documento. Los reactivos B-1 se preparan según métodos conocidos en la técnica. Una solución de B-1 se trata con un reactivo de hidrogenación de isosulfuro (p. ej., tiofosgeno) en condiciones alcalinas para obtener B-2 tras cualquier tratamiento adicional necesario. Una solución de B-2 se trata
10 con la amina B-3 para obtener B-4 después de cualquier procesamiento y purificación necesarios. B-5 se obtiene mediante una modificación adicional con R^d.

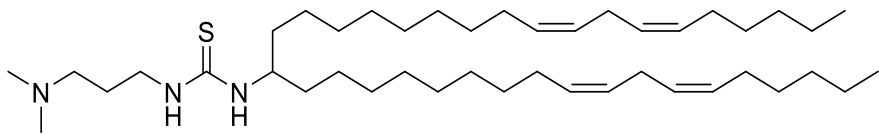
[0108] ABREVIATURAS

(Boc) ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DCM	Diclorometano
CBr ₄	Tetrabromuro de carbono
PPh ₃	Trifenilfosfina
EA, EtOAc	Acetato de etilo
PE	Éter de petróleo
CDCl ₃	Cloroformo-d
Mg	Magnesio
I ₂	Yodo
THF	Tetrahidrofurano
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
EtOH	Etanol
KOH	Hidróxido de potasio
HCl	Ácido clorhídrico
PCC	Clorocromato de piridinio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
MeOH	Metanol
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio

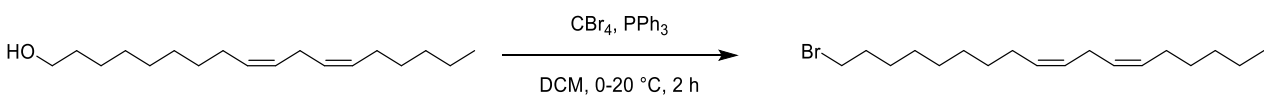
SCCl ₂	Tiofosgeno
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido-d6
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TBDPSCI	<i>terc</i> -Butilclorodifenilsilano
CH ₃ CN	Acetonitrilo
RuCl ₃	Cloruro de rutenio M(III) hidrato
N ₂	Nitrógeno
NaIO ₄	Periodato de sodio
EDCI	Clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DPPA	Difenilfosforil azida
TLC	cromatografía en capa fina
<i>prep</i> -TLC	Cromatografía preparativa de capa delgada
ta	temperatura ambiente

[0109] Ejemplos

[0110] Ejemplo 1: 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea

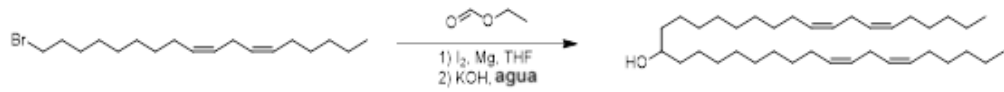


5 [0111] Paso 1: (6Z,9Z)-18-bromooctadeca-6,9-dieno



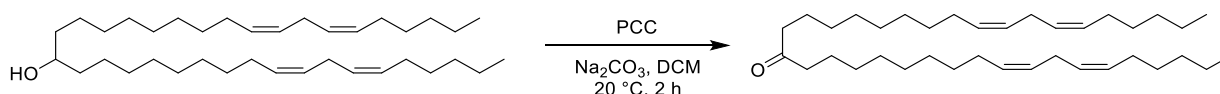
[0112] A una mezcla de (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ol (60 g, 225 mmol) y CBr₄ (134 g, 405 mmol) en DCM (600 mL), se añadió la solución de PPh₃ (119 g, 455 mmol) en DCM (500 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La TLC mostró que se consumió (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ol y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se filtró, y la torta de filtración se lavó con agua (300 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Después de triturar el residuo con PE/EtOAc (1000 mL, 5/1) durante 2 horas, se filtró la mezcla, se lavó la torta de filtración con PE/EtOAc (500 mL, 5/1) y luego se concentró el filtrado recolectado para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE) para dar (6Z,9Z)-18-bromooctadeca-6,9-dieno (68 g, rendimiento del 91,7%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,46 - 5,27 (m, 4H), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 4H), 1,88 - 1,85 (m, 2H), 1,43 (m, 2 H), 1,39 - 1,28 (m, 14H), 0,95 - 0,84 (m, 3H).

[0113] Paso 2: (6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol



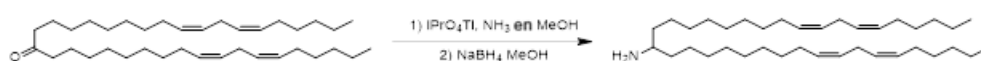
[0114] A un matraz de tres bocas de 250 mL secado a la llama, se añadieron Mg (3,69 g, 152 mmol) y I₂ (77,1 mg, 304 μmol) y el matraz se equipó con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo. Luego se añadieron 80 mL de THF al matraz y la solución de (6Z,9Z)-18-bromooctadeca-6,9-dieno (10 g, 30,4 mmol) en THF (40 mL) se añadió lentamente al matraz a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Luego la mezcla se enfrió a 0 °C, la solución de formiato de etilo (1,01 g, 13,7 mmol, 1,10 mL) en THF (20 mL) se añadió lentamente a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se consumió (6Z,9Z)-18-bromooctadeca-6,9-dieno y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La reacción se detuvo añadiendo 2 mL de acetona gota a gota seguido de agua helada (20 mL). La mezcla de reacción se trató con H₂SO₄ ac. (10 % en volumen, 30 mL) hasta que la solución se volvió homogénea y las capas se separaron. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×100 mL). Las capas de éter combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se agitó con una mezcla de EtOH (15 mL), agua (2 mL) y KOH (0,56 g) durante 1,5 horas. El EtOH se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con EtOAc (50 mL). Se añadió HCl 5 N (7 mL) mediante un embudo de goteo. La fase orgánica se lavó con agua (2×50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0/1 a 3/50) para dar (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol (2,5 g, rendimiento del 34,6%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,46 - 5,30 (m, 8H), 3,60 - 3,58 (m, 1 H), 2,78 (t, J = 6,5 Hz, 4 H), 2,08 - 2,03 (m, 8H), 1,47 - 1,43 (m, 4H), 1,40 - 1,29 (m, 36H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

[0115] Paso 3: (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ona



[0116] A una solución de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol (2,6 g, 4,92 mmol) en DCM (50 mL), se añadió PCC (2,65 g, 12,3 mmol) y Na₂CO₃ (261 mg, 2,46 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La TLC mostró que se consumió (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM (100 mL), el filtrado se extrajo con DCM (100 mL×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0/1 a 1/25) para dar (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-one (2,12 g, rendimiento del 81,9%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,47 - 5,29 (m, 8H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,39 (t, J = 7,45 Hz, 4H), 2,12 - 1,99 (m, 8H), 1,62 - 1,55 (m, 4H), 1,39 - 1,27 (m, 32H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

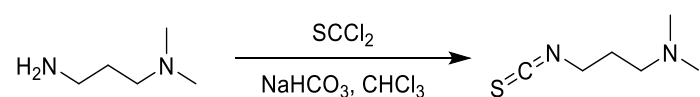
[0117] Paso 4: (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina



[0118] Se añadieron tetraisopropoxititanio (2,27 g, 7,97 mmol, 2,35 mL) y NH₃/MeOH (12 mL)

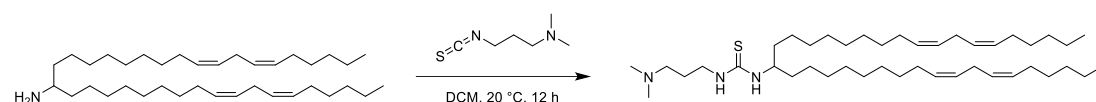
a una solución de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ona (2,1 g, 3,99 mmol) en MeOH (30 mL). Después de agitar la mezcla a 20 °C durante 6 horas, se añadió NaBH₄ (302 mg, 7,97 mmol) a la mezcla a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se consumió (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ona y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se inactivó con NH₄OH al 10% (50 mL) y se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2×100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo luego de la evaporación del solvente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0/1 a 3/50) para dar (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina (1,2 g, rendimiento del 57,0%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,44 - 5,27 (m, 8H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,78 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,06 (q, J = 7,5 Hz, 8H), 1,53 - 1,41 (m, 4H), 1,38 - 1,26 (m, 36H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 6 H).

[0119] Paso 5: 3-isotiocianato-N,N-dimetilpropan-1-amina



[0120] A una solución de N¹,N¹-dimetilpropano-1,3-diamina (1 g, 9,79 mmol, 1,22 mL) en DCM (100 mL), se añadió la solución de NaHCO₃ (5,76 g, 68,5 mmol) en agua (100 mL). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 0,1 h, se agregó SCl₂ (1,46 g, 12,7 mmol, 975 µL) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La TLC mostró que se consumió N¹,N¹-dimetilpropano-1,3-diamina y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido fue filtrado. El disolvente se evaporó para dar 3-isotiocianato-N,N-dimetilpropan-1-amina (300 mg, rendimiento del 21,2%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,87 (quin, J = 6,8 Hz, 2H).

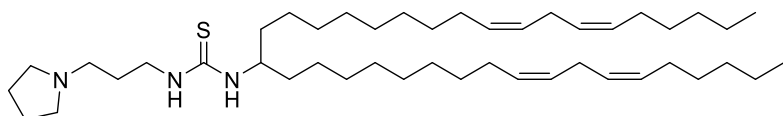
[0121] Paso 6: 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea



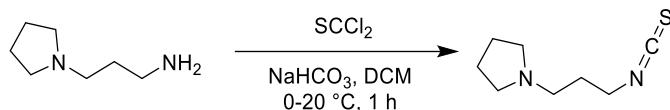
[0122] La mezcla de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina (230 mg, 436 μ mol) y 3-isotiocianato-N,N-dimetilpropan-1-amina (81,7 mg, 566 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con HCl ac. (1 N, 10 mL) y NaHCO₃ sat. (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo luego de la evaporación del solvente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0/1 a 3/50) para dar 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea (148,6 mg, rendimiento del 50,8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (s, 1 H), 5,40 - 5,24 (m, 8H), 4,24 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,48 - 2,33 (m, 9H), 2,01 (q, J = 6,4 Hz, 8H), 1,72 (s, 2H), 1,38 (s, 4H), 1,34 - 1,21 (m, 36H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 3,786 min; MS calculado: 671,6, MS encontrado:

673,6 [M+H]⁺.

[0123] Ejemplo 2: 1-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiourea

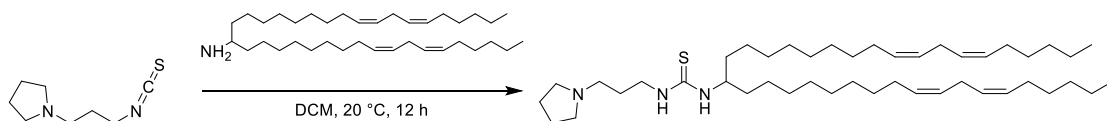


5 [0124] Paso 1: 1-(3-isotiocianatopropil)pirrolidina



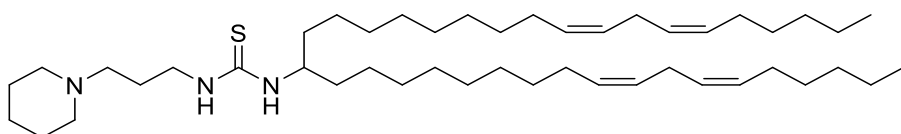
[0125] A una solución de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina (500 mg, 3,90 mmol) en DCM (50 mL), se añadió la solución de NaHCO₃ (2,29 g, 27,3 mmol) en H₂O (50 mL). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 0,1 h, se agregó SCl₂ (583 mg, 5,07 mmol, 389 µL) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La TLC mostró que se consumió 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El disolvente se evaporó para dar 1-(3-isotiocianatopropil)pirrolidina (300 mg, rendimiento del 45,2 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 4H).

[0126] Paso 2: 1-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiourea

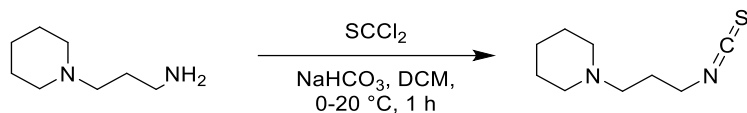


[0127] La mezcla de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina (200 mg, 379 µmol) y 1-(3-isotiocianatopropil)pirrolidina (83,9 mg, 492 µmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con HCl ac. (1 N, 10 mL) y NaHCO₃ sat. (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo luego de la evaporación del solvente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0/1 a 1/20) para dar 1-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiourea (102 mg, rendimiento del 38,7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 1H), 5,40 - 5,23 (m, 8H), 4,23 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,43 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,01 (q, J = 6,4 Hz, 8H), 1,94 - 1,79 (m, 6H), 1,41 - 1,21 (m, 40H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 98,4%, Rt = 4,411 min; MS calculado: 697,6, MS encontrado: 698,7 [M+H]⁺.

[0128] Ejemplo 3: 1-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiourea

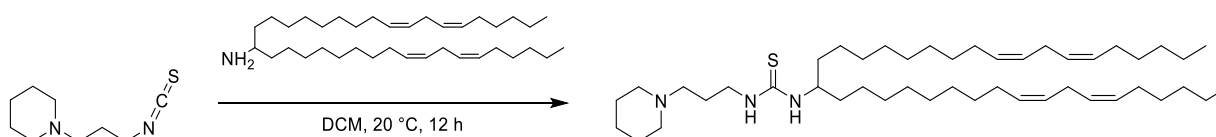


[0129] Paso 1: 1-(3-isotiocianatopropil)piperidina



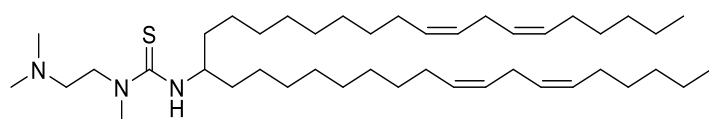
[0130] A una solución de 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (500 mg, 3,52 mmol) en DCM (50 mL), se añadió la solución de NaHCO_3 (2,07 g, 24,6 mmol) en H_2O (50 mL). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 0,1 h, se agregó SCl_2 (525 mg, 4,57 mmol, 350 μL) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La TLC mostró que se consumió 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El disolvente se evaporó para dar 1-(3-isotiocianatopropil)piperidina (300 mg, rendimiento del 46,3 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,51 (s, 2H).

[0131] Paso 2: 1-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiourea

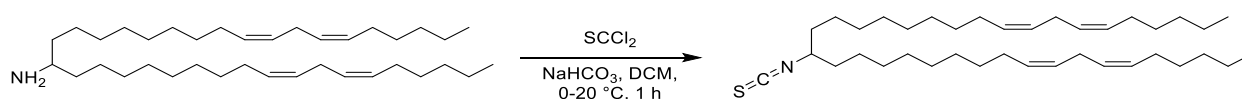


[0132] La mezcla de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina (200 mg, 379 μmol) y 1-(3-isotiocianatopropil)piperidina (90,8 mg, 492 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con HCl ac. (1 N, 10 mL) y NaHCO_3 sat. (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo luego de la evaporación del solvente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH: DCM = 0/1 a 1/20) para dar 1-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiourea (82 mg, rendimiento del 30,4%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,36 (s, 1H), 5,42 - 5,24 (m, 8H), 4,22 (s, 1H), 3,42 (s, 4H), 3,00 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,53 (s, 1H), 2,47 - 2,44 (m, 2H), 2,01 (q, J = 6,8 Hz, 8H), 1,91 - 1,71 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,40 - 1,22 (m, 40H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 4,450 min; MS calculado: 711,6, MS encontrado: 712,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0133] Ejemplo 4: 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-1-metiltiourea



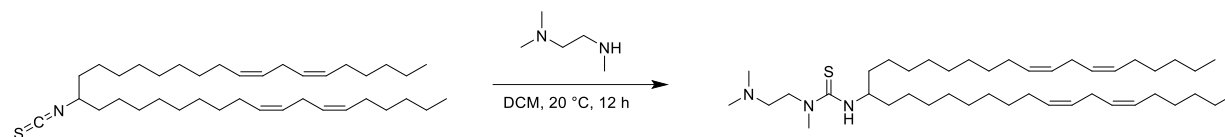
[0134] Paso 1: (6Z,9Z,28Z,31Z)-19-isotiocianatoheptatriaconta-6,9,28,31-tetraeno



[0135] A una solución de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina (600 mg, 1,14 mmol) en DCM (50 mL), se añadió la solución de NaHCO_3 (668 mg, 7,96 mmol) en H_2O (50 mL). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 0,1 h, se agregó SCl_2 (170 mg, 1,48 mmol, 113 μL) a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La TLC mostró que se consumió (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina y se detectó un

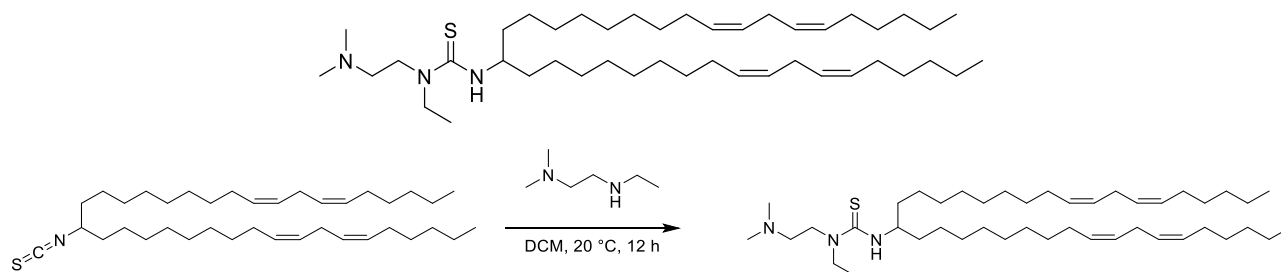
nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El disolvente se evaporó para dar (6Z,9Z,28Z,31Z)-19-isotiocianatoheptatriaconta-6,9,28,31-tetraeno (600 mg, rendimiento del 92,6%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,45 - 5,29 (m, 8H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6,5 Hz, 4H) 2,06 (q, J = 7,0 Hz, 8 H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 36H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

[0136] Paso 2: 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-1-metiltiourea



[0137] La mezcla de (6Z,9Z,28Z,31Z)-19-isotiocianatoheptatriaconta-6,9,28,31-tetraeno (300 mg, 526 μmol) y N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina (69,9 mg, 684 μmol, 88,9 μL) en DCM (10 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con HCl ac. (1 N, 10 mL) y NaHCO₃ sat. (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo luego de la evaporación del solvente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0/1 a 1/20) para dar 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)-1-metiltiourea (129 mg, rendimiento del 36,4%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 5,49 - 5,23 (m, 8H), 4,56 - 4,28 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78 (t, J = 6,4Hz, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,36 - 2,19 (m, 6H), 2,10 - 1,99 (m, 8H), 1,59 - 1,50 (m, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 36H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 3,125 min; MS calculado: 671,6, MS encontrado: 672,7 [M+H]⁺.

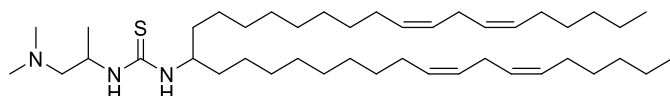
[0138] Ejemplo 5: 1-(2-(dimetilamino)etil)-1-etil-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea



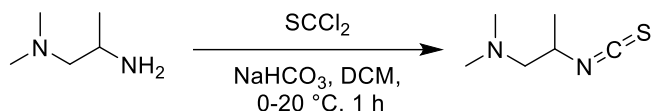
[0139] Una mezcla de (6Z,9Z,28Z,31Z)-19-isotiocianatoheptatriaconta-6,9,28,31-tetraeno (300 mg, 526 μmol) y N¹-etil-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina (79,5 mg, 684 μmol, 108 μL) en DCM (10 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con HCl ac. (1 N, 10 mL) y NaHCO₃ sat. (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo luego de la evaporación del solvente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0/1 a 1/20) para dar 1-(2-(dimetilamino)etil)-1-etil-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea (141 mg, rendimiento del 39,1%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1 H), 5,46 - 5,27 (m, 8H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 3,85 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,51 - 3,30 (m, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,53 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,10 - 1,96 (m, 8H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,45 (d, J=6,8 Hz,

2H), 1,39 - 1,26 (m, 36H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 4,437 min; MS calculado: 685,6, MS encontrado: 686,7 [M+H]⁺.

[0140] Ejemplo 6: 1-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea

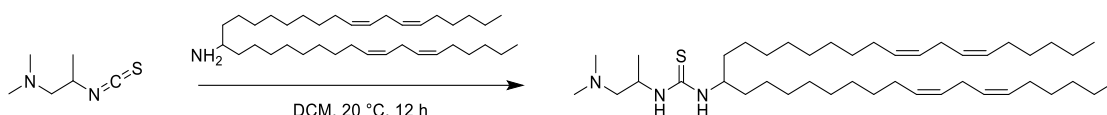


[0141] Paso 1: 2-isotiocianato-N,N-dimetilpropan-1-amina



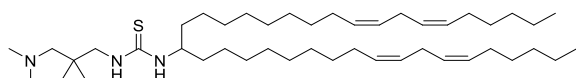
[0142] A una mezcla de N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (300 mg, 2,94 mmol) en DCM (25 mL), se añadió la solución de NaHCO₃ (1,73 g, 20,5 mmol) en H₂O (25 mL). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 0,1 h, se agregó SCl₂ (439 mg, 3,82 mmol, 293 µL) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La TLC mostró que se consumió N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El disolvente se evaporó para dar 2-isotiocianato-N,N-dimetilpropan-1-amina (190 mg, rendimiento del 44,9%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,93 - 3,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H) 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[0143] Paso 2: 1-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea

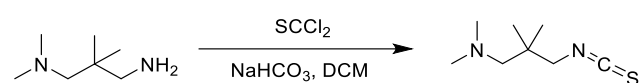


[0144] Una mezcla de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina (200 mg, 379 µmol) y 2-isotiocianato-N,N-dimetilpropan-1-amina (71,0 mg, 492 µmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas, luego la mezcla se agitó a 40 °C durante 5 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con HCl ac. (1 N, 10 mL) y NaHCO₃ sat. (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo luego de la evaporación del solvente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0/1 a 1/20) para dar 1-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea (126 mg, rendimiento del 49,3%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,39 - 5,28 (m, 8H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 2,74 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,53 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,48 - 2,10 (m, 7H), 2,02 (q, J = 7,0 Hz, 8H), 1,46 - 1,35 (m, 4H), 1,35 - 1,23 (m, 36H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 98,2%, Rt = 4,393 min; MS calculado: 671,6, MS encontrado: 672,7 [M+H]⁺.

[0145] Ejemplo 7: 1-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea



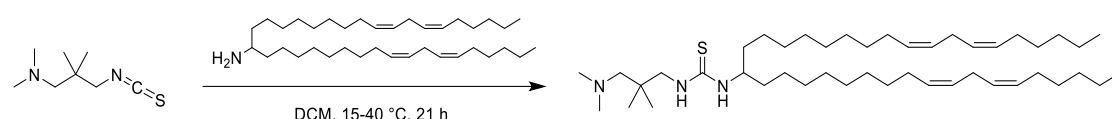
[0146] Paso 1: 3-isotiocianato-N,N,2,2-tetrametilpropan-1-amina



[0147] A una mezcla de N¹,N¹,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina (500 mg, 3,84 mmol, 610 µL) en DCM (50 mL), se añadió la solución de NaHCO₃ (2,26 g, 26,9 mmol) en H₂O (50 mL).

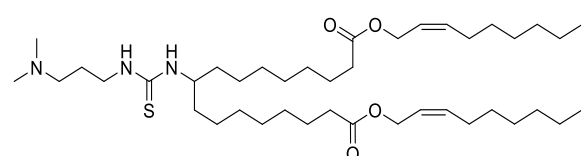
Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 0,1 h, se agregó SCCl_2 (574 mg, 4,99 mmol, 383 μL) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La TLC mostró que se consumió $\text{N}^1, \text{N}^1, 2, 2$ -tetrametilpropano-1,3-diamina y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El disolvente se evaporó para dar 3-isotiocianato-N,N,2,2-tetrametilpropan-1-amina (560 mg, rendimiento del 84,7%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,42 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,20 (s, 2H), 0,96 (s, 6H).

[0148] Paso 2: 1-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea

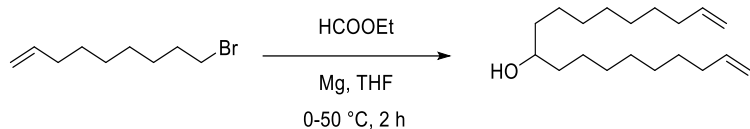


[0149] Una mezcla de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-amina (200 mg, 379 μ mol) y 3-isotiocianato-N,N,2,2-tetrametilpropan-1-amina (84,9 mg, 492 μ mol) en DCM (10 mL) se agitó a 15 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada y que quedaba material de partida. Se añadieron otros 50 mg de 3-isotiocianato-N,N,2,2-tetrametilpropan-1-amina. La mezcla se agitó a 15 °C durante 8 horas y 40 °C durante 1 hora. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada y que el material de partida se consumió por completo. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla se inactivó con HCl ac. (1 N, 15 mL) y se extrajo con DCM (30 mL $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat. (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo luego de la evaporación del solvente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0/1 a 1/16) para dar 1-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il)tiourea (155,7 mg, rendimiento del 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (br s, 1H), 5,69 (br s, 1H), 5,45 - 5,27 (m, 8H), 3,69 - 3,16 (m, 3H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,31 (br s, 8H), 2,13 - 2,01 (m, 8H), 1,57 - 1,48 (m, 4H), 1,41 - 1,27 (m, 36H), 0,98 (s, 6H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 4,534 min; MS calculado: 699,7, MS encontrado: 700,8 [M+H]⁺.

[0150] Ejemplo 8: di((Z)-non-2-en-1-il) 9-(3-(dimetilamino)propil)tioureido)heptadecanodioato



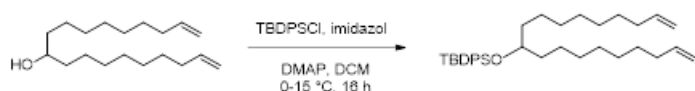
[0151] Paso 1: nonadeca-1,18-dien-10-ol



[0152] A un frasco de tres bocas de 500 mL secado a la llama, se añadió Mg recientemente activado (14,2 g, 585 mmol) y I₂ (10,0 mg, 39,4 µmol) y el matraz se equipó con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, y se enjuagó con N₂.

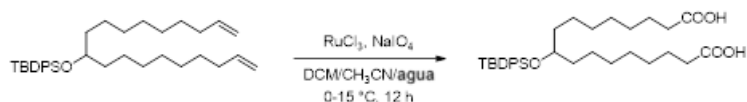
- 5 Se añadió THF (30 mL) al matraz mediante una jeringa. Se disolvió 9-bromonon-1-eno (40,0 g, 195 mmol) en THF (100 mL) y se añadió al embudo de adición. Se agregaron aproximadamente 10 mL de esta solución a las virutas de Mg mientras se agitaba vigorosamente. Se observó una reacción exotérmica y el THF comenzó a refluir. El resto de la solución de bromuro se añadió gota a gota mientras se mantenía la reacción bajo reflujo suave. Una vez completada la adición,
- 10 la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 hora y luego se enfrió en un baño de hielo. El formato de etilo (6,50 g, 87,8 mmol, 7,06 mL) en THF (100 mL) se transfirió al embudo de adición y se agregó gota a gota a la mezcla de reacción con agitación a 0 °C. Se observó una reacción exotérmica. Después de iniciarse la reacción, se añadió rápidamente el resto de la
- 15 solución de formiato de etilo como una corriente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50 °C para dar una suspensión castaña. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La reacción se detuvo añadiendo acetona (50 mL) bajo un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató con H₂SO₄ ac. (10 % en volumen, 400 mL) lentamente hasta que la solución se volvió homogénea y las capas se separaron. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (300 mL x 2). Las
- 20 capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar nonadeca-1,18-dien-10-ol (24 g, bruto). El producto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,88 - 5,76 (m, 2H), 5,12 - 4,90 (m, 4H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,49 - 1,28 (m, 24H).

[0153] Paso 2: (nonadeca-1,18-dien-10-iloxi)difenilsilano de terc-butilo



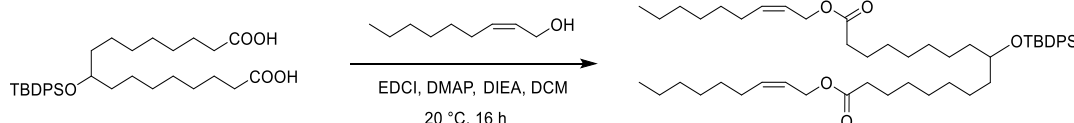
- 25 [0154] A una solución de nonadeca-1,18-dien-10-ol (22,0 g, 78,4 mmol) en DCM (200 mL), se añadió imidazol (21,4 g, 314 mmol), DMAP (1,92 g, 15,7 mmol) y TBDPSCI (43,1 g, 157 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 15 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó completamente con NaHCO₃ saturado (400 mL) y se diluyó con DCM (200 mL). La fase orgánica se separó y se
- 30 lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras la evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar (nonadeca-1,18-dien-10-iloxi)difenilsilano de terc-butilo (44 g, bruto). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 6H), 5,88 - 5,76 (m, 2H), 5,05 - 4,91 (m, 4H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 4H), 1,44 - 1,33 (m, 8H), 1,25
- 35 - 1,10 (m, 16H), 1,06 (s, 9H).

[0155] Paso 3: Ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioico



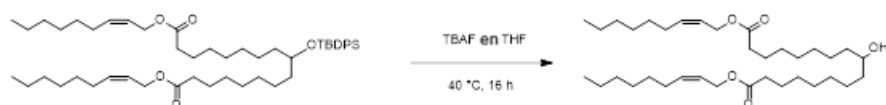
[0156] A una mezcla de (nonadeca-1,18-dien-10-iloxi)difenilsilano de terc-butilo (11,0 g, 21,2 mmol) en DCM (250 mL) y CH₃CN (300 mL), se añadió RuCl₃ (879 mg, 4,24 mmol) bajo atmósfera de N₂, luego se añadió a la mezcla gota a gota una solución de NaIO₄ (45,3 g, 212 mmol) en agua (300 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 15 °C durante 12 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (200 mL) y se trató con solución acuosa de HCl 1 N hasta pH = 6. Luego, la mezcla se extrajo con DCM (500 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras la evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioico (10,0 g, rendimiento del 85%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,63 (m, 4H), 7,45 - 7,33 (m, 6H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 2,34 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,68 - 1,56 (m, 4H), 1,46 - 1,34 (m, 4H), 1,31 - 1,09 (m, 16H), 1,05 (s, 9H).

[0157] Paso 4: di((Z)-non-2-en-1-il) 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato



[0158] A una solución de ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioico (7,5 g, 13,5 mmol) en DCM (100 mL), se añadió (Z)-non-2-en-1-ol (3,85 g, 27,0 mmol), DMAP (6,61 g, 54,1 mmol) y EDCI (10,4 g, 54,1 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (80 mL). La mezcla se extrajo con DCM (80 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras la evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (3,8 g, rendimiento del 35%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,69 - 7,65 (m, 4H), 7,44 - 7,33 (m, 6H), 5,70 - 5,61 (m, 2H), 5,57 - 5,50 (m, 2H), 4,63 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,28 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,11 (q, J = 7,5 Hz, 4H), 1,63 - 1,57 (m, 4H), 1,42 - 1,09 (m, 36H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,86 (m, 6H).

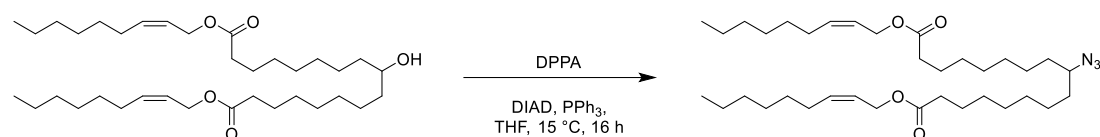
[0159] Paso 5: 9-hidroxieptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0160] A una solución de 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (3,4 g, 4,23 mmol) en THF (20 mL), se añadieron 21,2 mL de TBAF (1 M). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con PE (100 mL × 2). La fase orgánica combinada se secó sobre

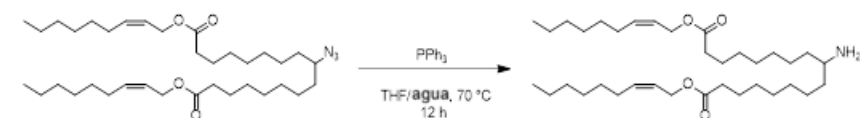
Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras la evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 5:1) para dar 9-hidroxiheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (1,44 g, rendimiento del 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,71 - 5,60 (m, 2H), 5,59 - 5,49 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 2,31 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 2,14 - 2,06 (m, 4H), 1,69 - 1,58 (m, 4H), 1,50 - 1,24 (m, 36H), 0,96 - 0,86 (m, 6H).

[0161] Paso 6: 9-azidoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



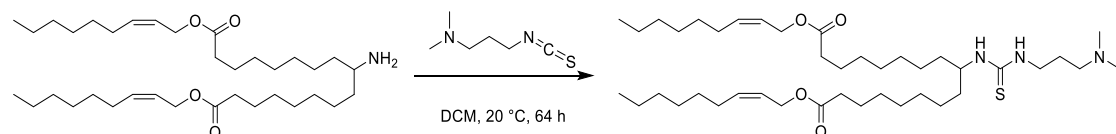
[0162] A una solución de 9-hidroxiheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (840 mg, 1,49 mmol) en THF (30 mL), se añadió PPh₃ (780 mg, 2,97 mmol) y DIAD (601 mg, 2,97 mmol, 577 µL) a 15 °C en atmósfera de N₂. Después de agitar a 15 °C durante 10 minutos, se añadió DPPA (818 mg, 2,97 mmol, 642 µL). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 9-azidoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (470 mg, rendimiento del 54%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,70 - 5,62 (m, 2H), 5,57 - 5,50 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,32 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,11 (q, J=6,8 Hz, 4H), 1,69 - 1,59 (m, 4H), 1,53 - 1,47 (m, 4H), 1,40 - 1,24 (m, 32H), 0,92 - 0,86 (m, 6H).

[0163] Paso 7: 9-aminoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0164] A una mezcla de di((Z)-non-2-en-1-il) 9-azidoheptadecanodioato (530 mg, 898 µmol) en THF (20 mL) y agua (5 mL), se añadió PPh₃ (353 mg, 1,35 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras la evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar 9-aminoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (280 mg, rendimiento del 55%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,69 - 5,61 (m, 2H), 5,57 - 5,49 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 2,66 (br s, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 (q, J=7,2 Hz, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,43 - 1,16 (m, 36H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

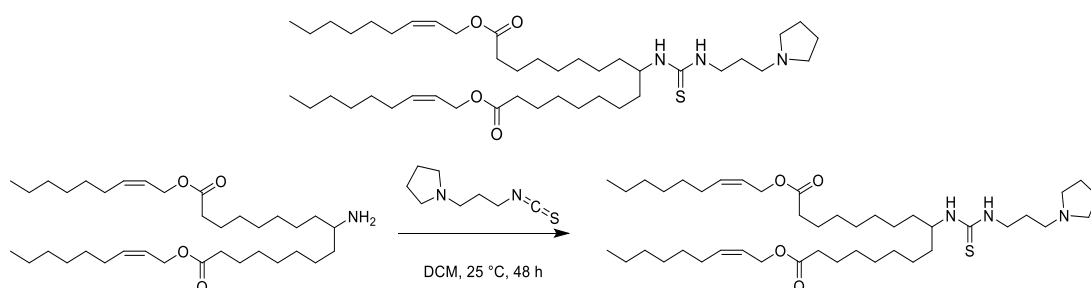
[0165] Paso 8: 9-(3-(3-(dimetilamino)propil)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0166] Una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (140 mg, 248,27

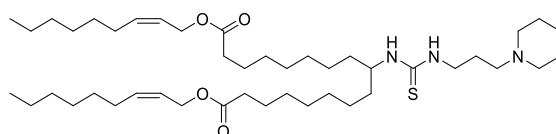
μmol) y 3-isotiocianato-N,N-dimetil-propan-1-amina (71,6 mg, 497 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 48 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada, pero permaneció material de partida. Se agregaron 50 mg de 3-isotiocianato-N,N-dimetil-propan-1-amina. La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se inactivó con HCl ac. (1 N, 3 mL) y se diluyó con agua (20 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (20 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(3-(dimetilamino)propil)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (66,9 mg, rendimiento del 38%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,72 - 5,58 (m, 2H), 5,58 - 5,48 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,05 - 3,6 (m, 3H), 2,58 (br s, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 10H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,82 (s, 2H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,52 - 1,17 (m, 36H), 0,99 - 0,79 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 99,50%, Rt = 5,165 min; MS calculado: 707,6, MS encontrado: 708,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

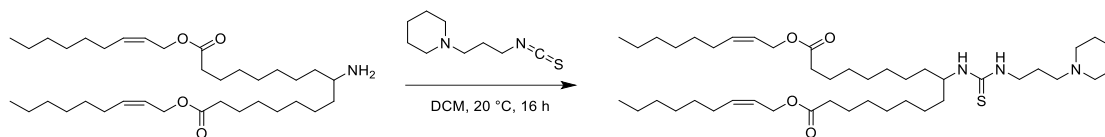
[0167] Ejemplo 9: 9-(3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0168] Una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (120 mg, 213 μmol) y 1-(3-isotiocianatopropil)-pirrolidina (72,5 mg, 426) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 48 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (2 mL) y se diluyó con agua (20 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (20 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (89,1 mg, rendimiento del 57%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5,69 - 5,61 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,01 - 3,25 (m, 3H), 2,95 - 2,62 (m, 6H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,93 (s, 6H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,55 - 1,21 (m, 36H), 0,96 - 0,84 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 4,831 min; MS calculado: 733,6, MS encontrado: 734,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

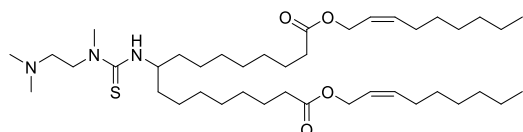
[0169] Ejemplo 10: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



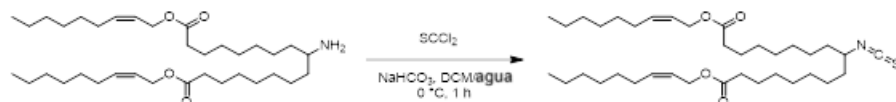


[0170] Una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (150 mg, 266 μmol) y 1-(3-isotiocianatopropil)piperidina (73,5 mg, 399 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con HCl (1 N, 10 mL) y NaHCO_3 saturado (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH: DCM = 0/1 a 3/50) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (149 mg, rendimiento del 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 - 5,61 (m, 2H), 5,56 - 5,48 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,45 - 4,05 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 6H), 2,00 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 1,64 - 1,57 (m, 4H), 1,53 - 1,24 (m, 38H), 0,92 - 0,84 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 99,89%, R_t = 1,349 min; MS calculado: 747,6, MS encontrado: 748,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0171] Ejemplo 11: 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metiltioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)

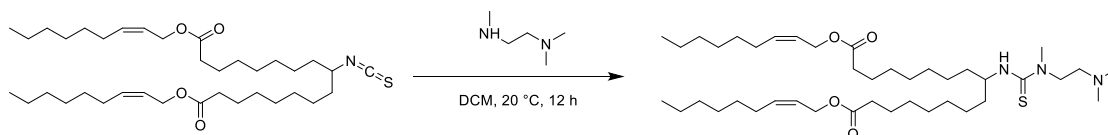


[0172] Paso 1: 9-isotiocianatoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0173] A una solución de 9-aminoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (100 mg, 177 μmol) en DCM (10 mL), se añadió una solución de NaHCO_3 (104 mg, 1,24 mmol) en agua (5 mL), luego se añadió dicloruro de tiocarbonilo (408 mg, 355 μmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (30 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El disolvente se concentró al vacío para dar 9-isotiocianatoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (107 mg, bruto). El producto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,70 - 5,61 (m, 2H), 5,58 - 5,51 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,11 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,69 - 1,54 (m, 4H), 1,53 - 1,19 (m, 36H), 0,97 - 0,81 (m, 6H).

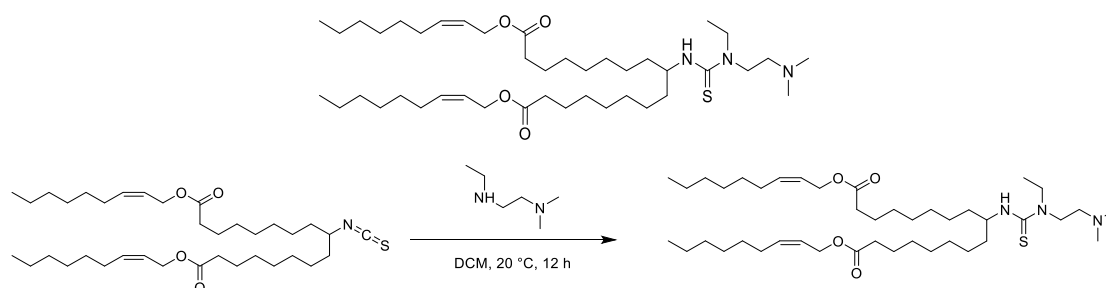
[0174] Paso 2: 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metiltioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0175] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (107 mg, 177

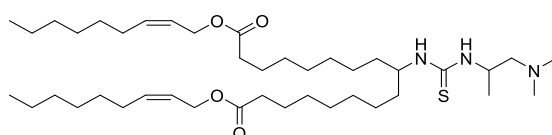
μmol) y N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina (36,1 mg, 353 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metiltioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (144,8 mg, rendimiento del 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (br s, 1H), 5,70 - 5,60 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 3,43 (br s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,52 (br s, 2H), 2,37 - 2,24 (m, 10H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 4H), 1,56 - 1,50 (m, 2H), 1,46 - 1,21 (m, 34H), 0,97 - 0,80 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 5,167 min; MS calculado: 707,6, MS encontrado: 708,5 [M+H]⁺.

[0176] Ejemplo 12: 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-etiltioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)

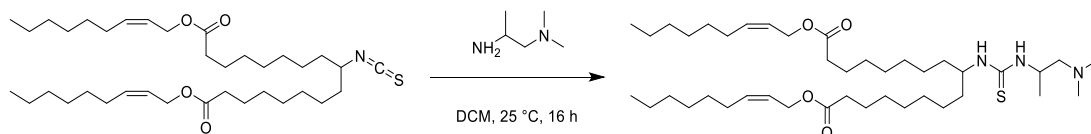


Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (160 mg, 264 μmol) y N-etil-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina (61,4 mg, 528 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (3 mL) y se diluyó con agua (20 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (20 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-etiltioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (126,6 mg, rendimiento del 66%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (br s, 1H), 5,71 - 5,60 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,86 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 2,33 - 2,23 (m, 10H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 4H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,45 - 1,26 (m, 34H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 4,832 min; MS calculado: 721,6, MS encontrado: 722,5 [M+H]⁺.

[0178] Ejemplo 13: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)

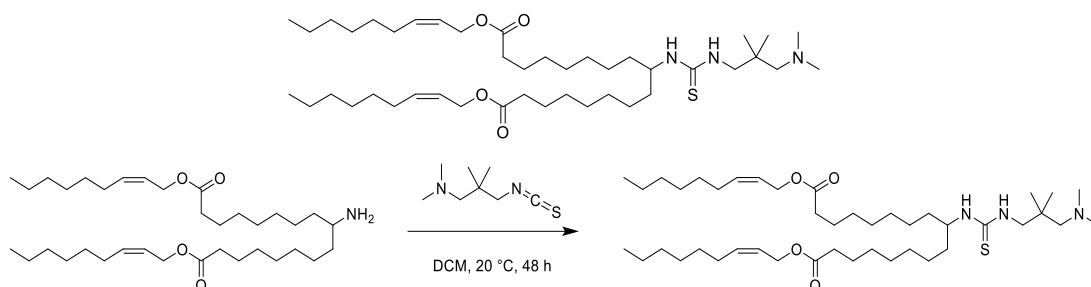


38



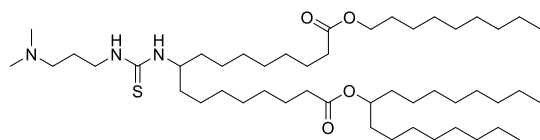
[0179] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (118 mg, 195 μ mol) y N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (39,8 mg, 389 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (3 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (94,7 mg, rendimiento del 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,04 (br s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 5,69 - 5,61 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,25 (br s, 1H), 3,64 (br s, 1H), 2,55 (br s, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 10H), 2,25 - 2,20 (m, 1H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,41 - 1,24 (m, 34H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 - 0,86 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 5,498 min; MS calculado: 707,6, MS encontrado: 708,5 [M+H]⁺.

[0180] Ejemplo 14: 9-(3-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



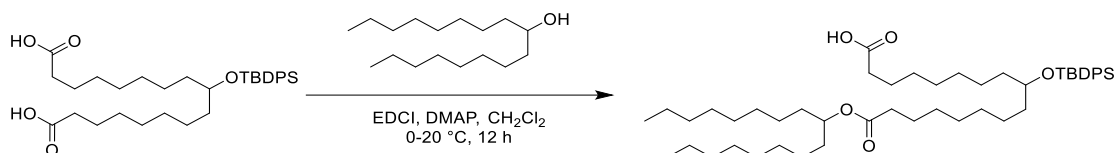
[0181] Una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (140 mg, 248 μ mol) y 3-isotiocianato-N,N,2,2-tetrametil-propan-1-amina (85,6 mg, 497 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 48 horas. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (3 mL) y se diluyó con agua (20 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (20 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)tioureido)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (118,1 mg, rendimiento del 65%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (br s, 1H), 5,70 - 5,60 (m, 2H), 5,58 - 5,47 (m, 4H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,66 - 3,16 (m, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 12H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,67 - 1,48 (m, 4H), 1,46 - 1,22 (m, 36H), 0,98 (s, 6H), 0,92 - 0,86 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, Rt = 5,291 min; MS calculado: 735,6, MS encontrado: 736,6 [M+H]⁺.

[0182] Ejemplo 15: 9-(3-(3-(dimetilamino)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-



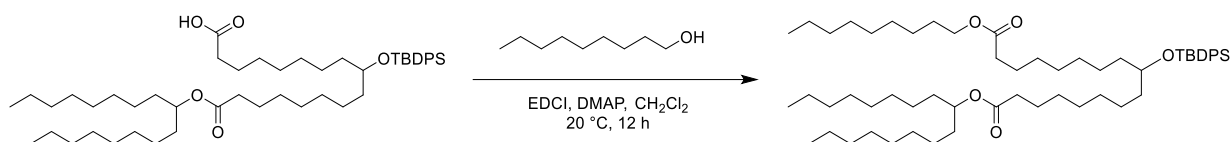
(heptadecan-9-il) 17-nonilo

[0183] Paso 1: ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-(heptadecan-9-iloxi)-17-oxoheptadecanoico



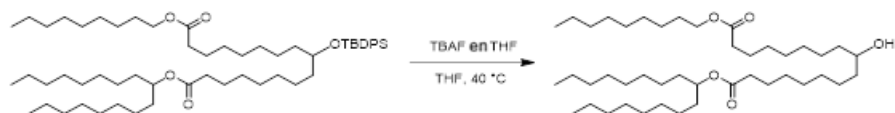
5 [0184] A una mezcla de ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioico (9 g, 16,2 mmol), EDCI (2,24 g, 11,7 mmol) y DMAP (1,43 g, 11,7 mmol) en DCM (200 mL), se añadió gota a gota una solución de heptadecan-9-ol (2 g, 7,80 mmol, 1 eq) en DCM (100 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 4:1) para dar ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-(heptadecan-9-iloxi)-17-oxoheptadecanoico (3,8 g, rendimiento del 61%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,31 (m, 6H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 4H), 1,654 - 1,47 (m, 4H), 1,44 - 1,36 (m, 4H), 1,32 - 1,10 (m, 40H), 1,05 (s, 9H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

15 [0185] Paso 2: 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



[0186] Una mezcla de ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-(heptadecan-9-iloxi)-17-oxoheptadecanoico (3 g, 3,78 mmol), nonan-1-ol (1,09 g, 7,56 mmol), EDCI (1,45 g, 7,56 mmol) y DMAP (924 mg, 7,56 mmol) en DCM (50 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (3,2 g, rendimiento del 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 - 7,64 (m, 4H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 4,90 - 4,83 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,55 - 1,48 (m, 4H), 1,44 - 1,09 (m, 58H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,84 (m, 9H).

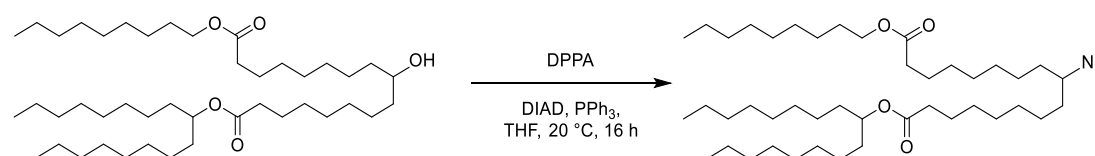
[0187] Paso 3: 9-hidroxieptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



[0188] A una solución de 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (3,2 g, 3,48 mmol) en THF (50 mL), se añadieron 17,4 mL de TBAF (1 M). Luego, la mezcla se agitó a 40 °C durante 36 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y NaHCO₃ saturado (50 mL). Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera

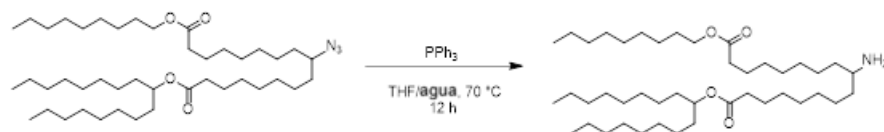
(80 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del solvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 4:1) para dar 9-hidroxiheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (2,3 g, rendimiento del 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (br s, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 6H), 1,54 - 1,48 (m, 4H), 1,46 - 1,20 (m, 56H), 0,92 - 0,84 (m, 9H).

[0189] Paso 4: 9-azidoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



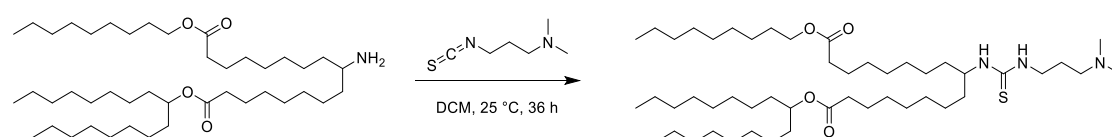
[0190] A una solución de 9-hidroxiheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (2,3 g, 3,38 mmol) en THF (80 mL), se añadió PPh₃ (1,77 g, 6,75 mmol) y DIAD (1,37 g, 6,75 mmol, 1,3 mL). Después de agitar a 20 °C durante 10 min, se añadió DPPA (1,86 g, 6,75 mmol, 1,5 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 4:1) para dar 9-azidoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (1,6 g, rendimiento del 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 6H), 1,54 - 1,47 (m, 8H), 1,38 - 1,22 (m, 52H), 0,91 - 0,87 (m, 9H).

[0191] Paso 5: 9-aminoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



[0192] A una mezcla de 9-azidoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (1,6 g, 2,27 mmol) en THF (50 mL) y agua (10 mL), PPh₃ (1,19 g, 4,53 mmol) se añadió bajo atmósfera de N₂. Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del solvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar 9-aminoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo puro (800 mg, rendimiento del 52%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 4H), 1,69 - 1,57 (m, 6H), 1,55 - 1,41 (m, 8H), 1,41 - 1,22 (m, 52H), 0,92 - 0,83 (m, 9H).

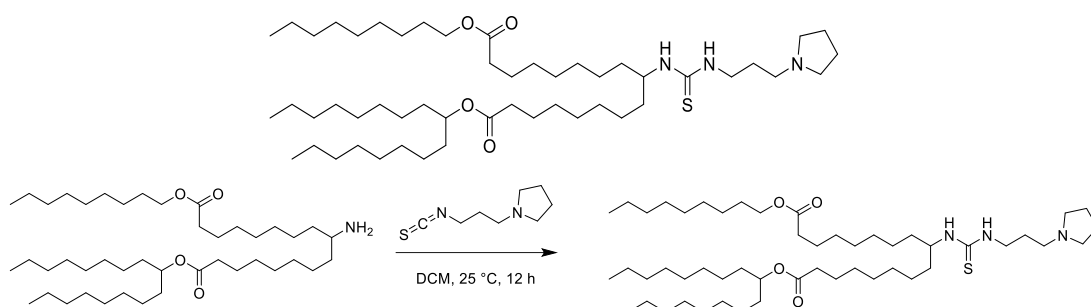
[0193] Paso 6: 9-(3-(3-(dimetilamino)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



[0194] Una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (110 mg,

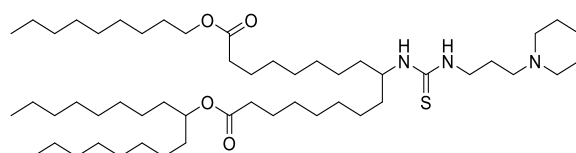
162 μmol) y 3-isotiocianato-N,N-dimetil-propan-1-amina (46,7 mg, 323 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 36 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 25/1) para dar 9-(3-(3-(dimetilamino)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (75,4 mg, rendimiento del 57%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,96 - 3,30 (m, 3H), 2,57 (br s, 2H), 2,44 - 2,20 (m, 10H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 6H), 1,54 - 1,40 (m, 8H), 1,39 - 1,21 (m, 52H), 0,89 (s, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, Rt = 4,987 min; MS calculado: 823,7, MS encontrado: 824,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

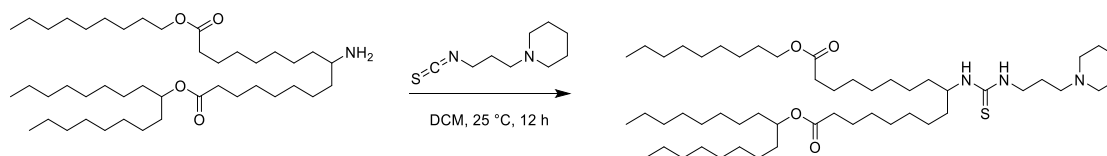
[0195] Ejemplo 16: 9-(3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



[0196] Una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (170 mg, 250 μmol) y 1-(3-isotiocianatopropil)-pirrolidina (85,1 mg, 500 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (84,0 mg, rendimiento del 40%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (br s, 1H), 6,21 - 5,50 (m, 1H), 6,17 - 5,43 (m, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 - 3,50 (m, 3H), 3,40 - 2,69 (m, 6H), 2,35 - 2,22 (m, 4H), 2,06 (br s, 6H), 1,67 - 1,56 (m, 6H), 1,55 - 1,41 (m, 8H), 1,38 - 1,23 (m, 52H), 0,94 - 0,81 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, Rt = 4,793 min; MS calculado: 849,7, MS encontrado: 850,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

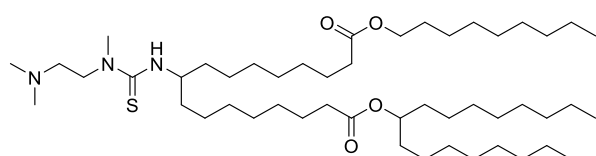
[0197] Ejemplo 17: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



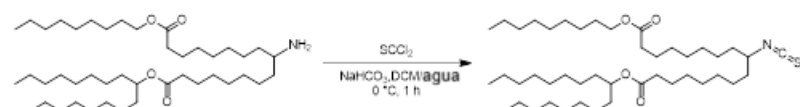


[0198] Una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (150 mg, 250 μmol) y 1-(3-isotiocianatopropil)-piperidina (81,3 mg, 441 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (82,3 mg, rendimiento del 43%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H), 6,67 - 5,71 (m, 1H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 - 3,30 (m, 3H), 3,12 - 2,40 (m, 6H), 2,33 - 2,21 (m, 4H), 2,10 - 1,68 (m, 8H), 1,65 - 1,58 (m, 6H), 1,55 - 1,40 (m, 8H), 1,39 - 1,13 (m, 52H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, Rt = 4,875 min; MS calculado: 863,8, MS encontrado: 864,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0199] Ejemplo 18: 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metiltioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo

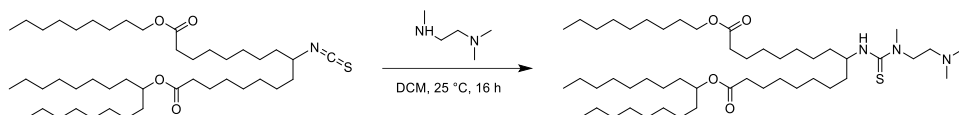


[0200] Paso 1: 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



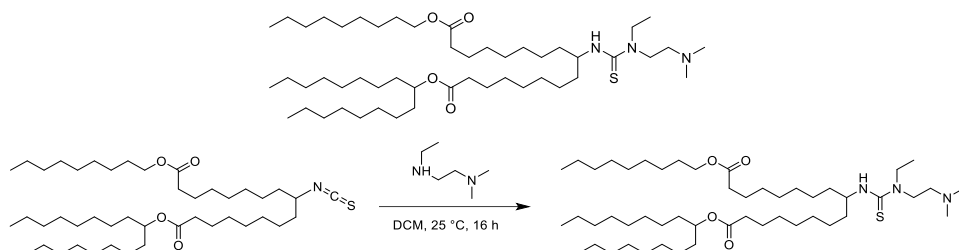
[0201] A una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (330 mg, bruto), NaHCO_3 (285 mg, 3,40 mmol) en agua (10 mL) y DCM (20 mL), se añadió dicloruro de tiocarbonilo (112 mg, 970 μmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (30 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del solvente y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , PE: EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo puro (260 mg, rendimiento del 74%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,94 - 4,81 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 4H), 1,69 - 1,54 (m, 6H), 1,53 - 1,46 (m, 8H), 1,39 - 1,23 (m, 52H), 0,94 - 0,86 (m, 9H).

[0202] Paso 2: 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metiltioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



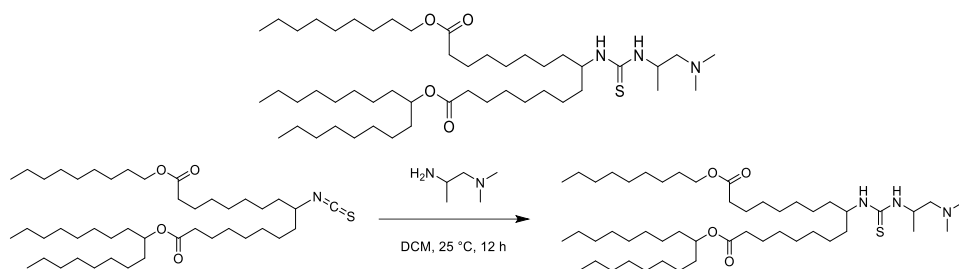
[0203] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (130 mg, 180 μ mol) y N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina (36,8 mg, 360 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metiltioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (61,4 mg, rendimiento del 41%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 - 8,76 (m, 1H), 4,95 - 4,80 (m, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 10H), 1,67 - 1,58 (m, 6H), 1,55 - 1,39 (m, 8H), 1,38 - 1,18 (m, 52H), 0,94 - 0,78 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 4,813 min; MS calculado: 823,7, MS encontrado: 824,7 [M+H]⁺.

[0204] Ejemplo 19: 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-etiltioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



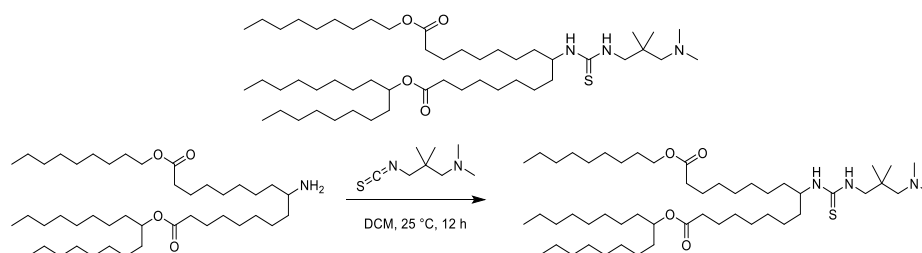
[0205] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (130 mg, 180 μ mol) y N-etil-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina (41,8 mg, 360 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-etiltioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (56,7 mg, rendimiento del 38%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,87 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 2,33 - 2,23 (m, 10H), 1,66 - 1,59 (m, 6H), 1,55 - 1,47 (m, 8H), 1,37 - 1,19 (m, 55H), 0,92 - 0,85 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 4,813 min; MS calculado: 837,7, MS encontrado: 838,7 [M+H]⁺.

[0206] Ejemplo 20: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



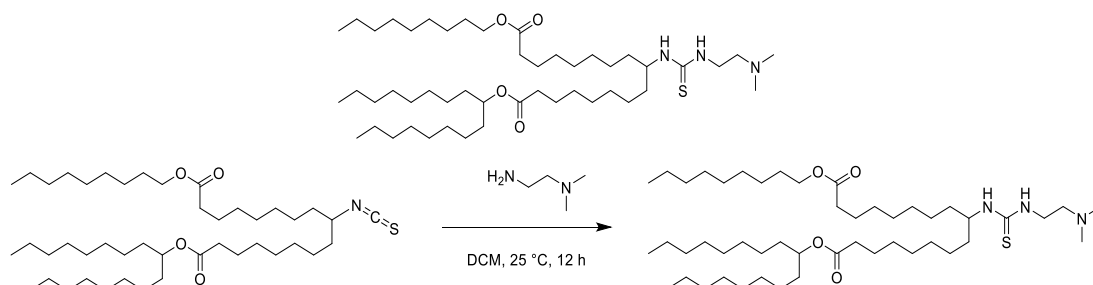
[0207] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (210 mg, 291 μmol) y N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (59,4 mg, 582 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (107,2 mg, rendimiento del 45%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,02 (br s, 1H), 5,80 (br s, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,91 - 3,54 (m, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,46 - 2,12 (m, 11H), 1,74 - 1,56 (m, 6H), 1,54 - 1,45 (m, 8H), 1,40 - 1,16 (m, 55H), 0,88 (t, J = 6,4 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, R_t = 5,299 min; MS calculado: 823,7, MS encontrado: 824,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0208] Ejemplo 21: 9-(3-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



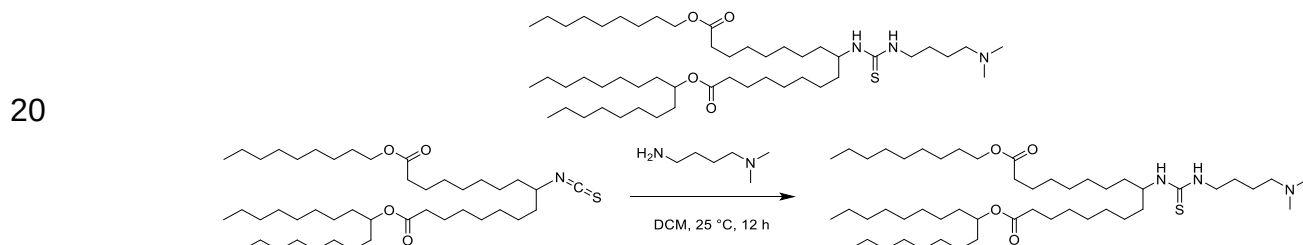
[0209] Una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (150 mg, 221 μmol) y 3-isotiocianato-N,N,2,2-tetrametil-propan-1-amina (76,0 mg, 441 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 25/1) para dar 9-(3-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (91,7 mg, rendimiento del 49%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,04 (br s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,41 (m, 2H), 3,28 (br s, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 12H), 1,66 - 1,60 (m, 6H), 1,55 - 1,42 (m, 8H), 1,35 - 1,22 (m, 52H), 1,00 - 0,94 (m, 6H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, R_t = 4,771 min; MS calculado: 851,8, MS encontrado: 852,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0210] Ejemplo 22: 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



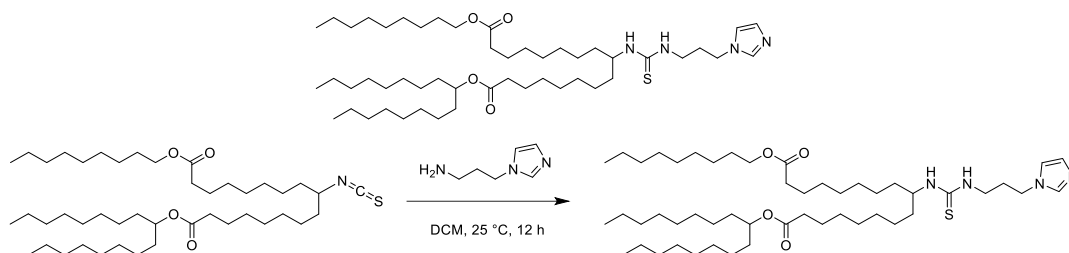
5 [0211] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (240 mg, 332 μ mol) y N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina (58,6 mg, 665 μ mol, 73 μ L) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 19:1) para dar 9-(3-(2-(dimetilamino)etil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (231,0 mg, rendimiento del 86%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,24 (br s, 1H), 4,92 - 4,81 (m, 1H), 4,49 - 3,66 (m, 3H), 3,74 - 3,15 (m, 2H), 2,61 - 2,46 (m, 2H), 2,36 (br s, 1H), 1,79 - 1,60 (m, 6H), 1,56 - 1,40 (m, 8H), 1,43 - 1,20 (m, 52H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 5,133 min; MS calculado: 809,7, MS encontrado: 810,5 [M+H]⁺.

[0212] Ejemplo 23: 9-(3-(4-(dimetilamino)butil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo



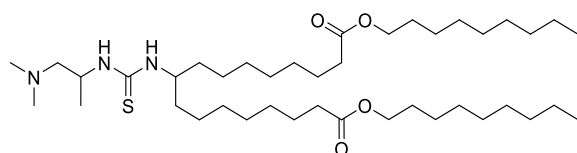
20 [0213] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (240 mg, 332 μ mol) y N¹,N¹-dimetilbutano-1,4-diamina (77,2 mg, 665 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 19:1) para dar 9-(3-(4-(dimetilamino)butil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (126,7 mg, rendimiento del 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (br s, 1H), 5,79 (br s, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,52 - 3,87 (m, 3H), 3,52 (br s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,33 - 2,17 (m, 4H), 1,80 - 1,67 (m, 4H), 1,66 - 1,56 (m, 6H), 1,55 - 1,40 (m, 8H), 1,37 - 1,19 (m, 52H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 4,418 min; MS calculado: 837,7, MS encontrado: 838,6 [M+H]⁺.

[0214] Ejemplo 24: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo

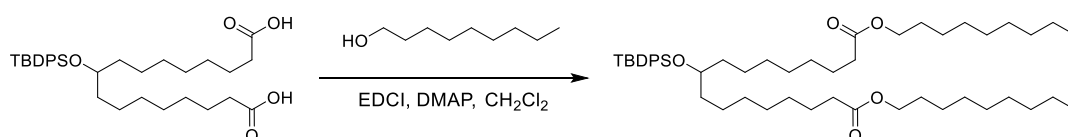


5 [0215] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (240 mg, 332 μ mol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (83,2 mg, 665 μ mol, 79 μ L) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (4 mL) y se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL X 2). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró. El residuo se obtuvo tras evaporación del disolvente y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 19:1) para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 17-nonilo (225,1 mg, rendimiento del 80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 4H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 4H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,58 - 1,43 (m, 10H), 1,38 (br s, 4H), 1,22 (br s, 52), 0,90 - 0,80 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, Rt = 4,790 min; MS calculado: 846,7, MS encontrado: 847,5 [M+H]⁺.

[0216] Ejemplo 25: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de dinonilo



20 [0217] Paso 1: 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato de dinonilo



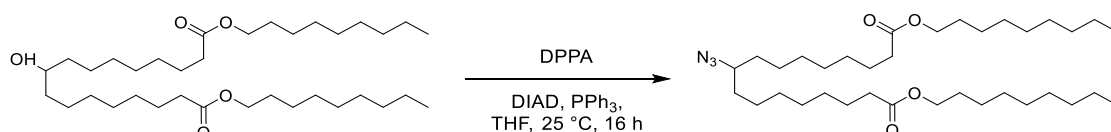
[0218] A una mezcla de ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioico (7,0 g, 12,6 mmol) en DCM (100 mL), se añadieron DMAP (6,17 g, 50,5 mmol) y EDCI (9,67 g, 50,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió nonan-1-ol (5,46 g, 37,85 mmol, 3 eq). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (80 mL). La mezcla se extrajo con DCM (100 mL $\times$ 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (120 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato de dinonilo (7,2 g, rendimiento del 71%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 - 7,65 (m, 4H), 7,46 - 7,32 (m, 6H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,27 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,71 - 1,56 (m, 8H), 1,46 - 1,08 (m, 44H), 1,05 (s, 9H), 0,94 - 0,86 (m, 6H).

[0219] Paso 2: 9-hidroxiheptadecanodioato de dinonilo



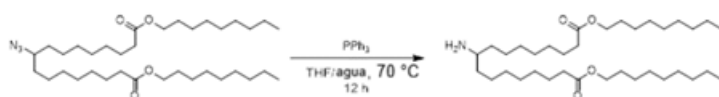
[0220] A una mezcla de 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptadecanodioato de dinonilo (7,2 g, 8,92 mmol) en THF (100 mL), se añadió TBAF (1 M, 44,59 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar dinonil 9-hidroxiheptadecanodioato (4,2 g, rendimiento del 83%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,58 (br s, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 8H), 1,39 - 1,27 (m, 44H), 0,92 - 0,87 (m, 6H).

[0221] Paso 3: dinonil 9-azidoheptadecanodioato



[0222] A una mezcla de 9-hidroxiheptadecanodioato de dinonilo (4,2 g, 7,38 mmol) en THF (100 mL), se añadieron PPh₃ (3,87 g, 14,8 mmol) y DIAD (2,99 g, 14,8 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min, luego se añadió DPPA (4,06 g, 14,8 mmol, 3,19 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 4:1) para dar 9-azidoheptadecanodioato de dinonilo (3,0 g, rendimiento del 68%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,65 - 1,58 (m, 8H), 1,53 - 1,47 (m, 4H), 1,35 - 1,25 (m, 40H), 0,91 - 0,87 (m, 6H).

[0223] Paso 4: 9-aminoheptadecanodioato de dinonilo



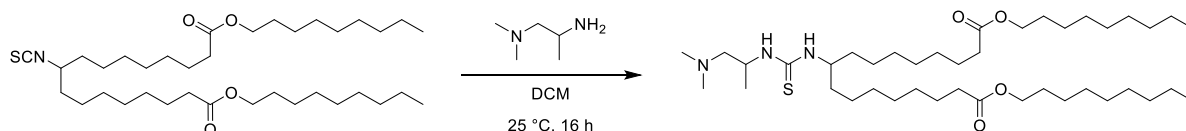
[0224] A una mezcla de 9-azidoheptadecanodioato (3,0 g, 5,05 mmol) en THF (80 mL) y agua (16 mL), PPh₃ (2,65 g, 10,1 mmol) se añadió bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (80 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar 9-aminoheptadecanodioato de dinonilo (2,7 g, bruto) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 2,66 (br s, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,57 (m, 8H), 1,48 - 1,21 (m, 44H), 0,92 - 0,84 (m, 6H).

[0225] Paso 5: 9-isotiocianatoheptadecanodioato de dinonilo



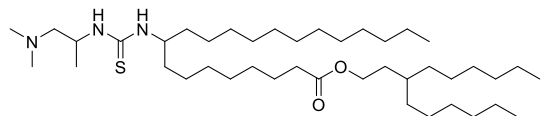
[0226] A una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de dinonilo (300 mg, 528 μ mol) en DCM (20 mL), se añadieron en secuencia a 0 °C una solución de NaHCO₃ (311 mg, 3,70 mmol) en agua (5 mL) y dicloruro de tiocarbonilo (121 mg, 1,06 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 9-isotiocianatoheptadecanodioato de dinonilo (240 mg, rendimiento del 74%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 2,30 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,66 - 1,59 (m, 8H), 1,56 - 1,22 (m, 44H), 0,92 - 0,85 (m, 6H).

[0227] Paso 6: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de dinonilo

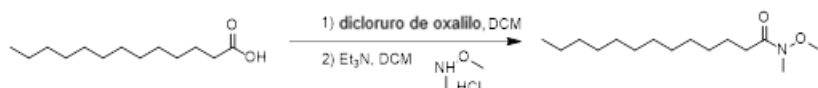


[0228] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de dinonilo (240 mg, 393 μ mol), N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (138 mg, 787 μ mol, 2HCl) y Et₃N (159 mg, 1,57 mmol, 219 μ L) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas para dar una solución amarilla. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con HCl 1 N (50 mL $\times$ 2), NaHCO₃ saturado (50 mL $\times$ 2), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 19:1) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de dinonilo (135,2 mg, rendimiento del 48%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,99 (br s, 1H), 5,79 (br s, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,80 - 3,55 (m, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,36 - 2,19 (m, 11H), 1,70 - 1,42 (m, 12H), 1,38 - 1,25 (m, 40H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 - 0,84 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, Rt = 2,767 min; MS calculado: 711,6, MS encontrado: 712,6 [M+H]⁺.

[0229] Ejemplo 26: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 3-hexilnonilo



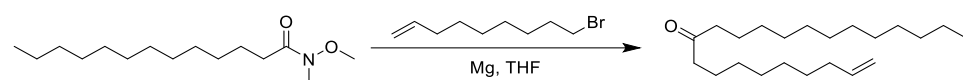
[0230] Paso 1: N-metoxi-N-metiltridecanamida



[0231] A una mezcla de ácido tridecanoico (50,0 g, 233 mmol) en DCM (300 mL), se añadieron gota a gota DMF (una gota, cantidad catalítica) y dicloruro de oxalilo (44,4 g, 350 mmol, 31 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a 25 °C durante 30 min. La TLC mostró que el ácido tridecanoico se consumió por completo. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se

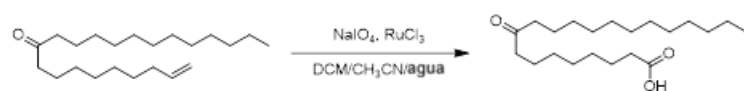
disolvió con DCM (400 mL), se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (27,3 g, 280 mmol) y Et₃N (47,2 g, 467 mmol, 65 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó completamente con NaHCO₃ saturado (150 mL) y se diluyó con agua (300 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (350 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar N-metoxi-N-metiltridecanamida (51 g, rendimiento del 85%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 18H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

[0232] Paso 2: docos-1-en-10-ona



[0233] A una botella de secado de tres bocas se le añadieron Mg recién activado (14,5 g, 594 mmol) e I₂ (10 mg). El matraz estaba equipado con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, y se lavó con N₂. Se añadió THF (70 mL) al matraz mediante una jeringa. Se disolvió 9-bromonon-1-eno (61,0 g, 297 mmol) en THF (250 mL) y se añadió al embudo de adición. Se agregaron aproximadamente 60 mL de esta solución a las virutas de Mg mientras se agitaba vigorosamente y calentando con pistola alta. Se observó una reacción exotérmica y el THF comenzó a refluir. El resto de la solución de bromuro se añadió gota a gota mientras se mantenía la reacción bajo reflujo suave. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 hora y luego se enfrió en un baño de hielo. N-metoxi-N-metiltridecanamida (51,0 g, 198 mmol) en THF (250 mL) se transfirió al embudo de adición y se agregó gota a gota a la mezcla de reacción con agitación a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante otras 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La reacción se inactivó agregando NH₄Cl saturado (200 mL) lentamente en un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató con H₂SO₄ acuoso (10 % en volumen, 300 mL) lentamente hasta que la solución se volvió homogénea y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar docos-1-en-10-ona (63 g, bruto) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,88 - 5,75 (m, 1H), 5,06 - 4,88 (m, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 4H), 1,41 - 1,23 (m, 26H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

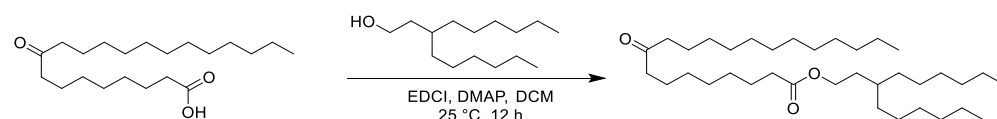
[0234] Paso 3: ácido 9-oxohenicosanoico



[0235] A una mezcla de docos-1-en-10-ona (63,0 g, 195 mmol) en DCM (500 mL) y CH₃CN (500 mL), se añadió RuCl₃ (4,05 g, 19,5 mmol) bajo atmósfera de N₂. Luego se añadió gota a gota una solución de NaIO₄ (167 g, 781 mmol) en agua (500 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a

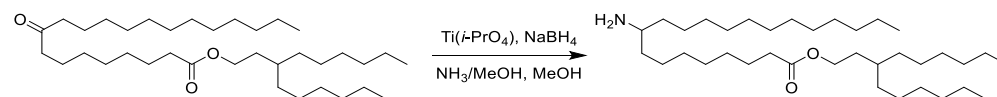
25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (500 mL). La mezcla se ajustó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se extrajo con DCM (500 mL×2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (600 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 10:1) para dar ácido 9-oxohenicosanoico (34 g, rendimiento del 51 %) como un sólido gris. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,43 - 2,31 (m, 6H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 4H), 1,39 - 1,21 (m, 24H), 0,92 - 0,84 (m, 3H).

[0236] Paso 4: 9-oxohenicosanoato de 3-hexilnonilo



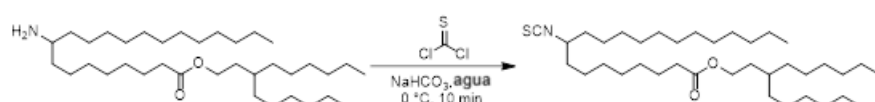
[0237] A una mezcla de ácido 9-oxohenicosanoico (8,0 g, 23,5 mmol) y 3-hexilnonan-1-ol (6,44 g, 28,2 mmol) en DCM (150 mL), se añadieron EDCI (9,01 g, 47,0 mmol) y DMAP (5,74 g, 47,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 9-oxohenicosanoato de 3-hexilnonilo (7 g, rendimiento del 54%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 8H), 1,40 (br s, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 44H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H).

[0238] Paso 5: 9-aminohenicosanoato de 3-hexilnonilo



[0239] A una mezcla de 9-oxohenicosanoato de 3-hexilnonilo (10,0 g, 18,2 mmol) en MeOH (150 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 75 mL), se añadió tetraisopropoxititanio (10,3 g, 36,3 mmol, 10,7 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. Luego se añadió NaBH₄ (1,37 g, 36,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante otras 12 horas. La TLC mostró que el 9-oxohenicosanoato de 3-hexilnonilo se consumió por completo y se observaron dos manchas principales. La mezcla se inactivó con agua (50 mL) y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (2×300 mL). Los tres lotes de filtrado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 3:2, luego DCM/MeOH = 1:0 a 10:1) para dar 9-aminohenicosanoato de 3-hexilnonilo (14 g, rendimiento del 47%) como un aceite incoloro en total. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (br s, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,52 (m, 4H), 1,46 - 1,19 (m, 53H), 0,98 - 0,79 (m, 9H).

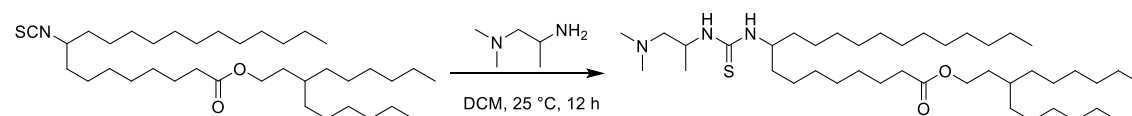
[0240] Paso 6: 9-isotiocianatohenicosanoato de 3-hexilnonilo



[0241] A una mezcla de 9-aminohenicosanoato de 3-hexilnonilo (14,0 g, 25,4 mmol) en DCM (150 mL), se añadió una solución de NaHCO₃ (14,9 g, 178 mmol) en agua (100 mL) y dicloruro

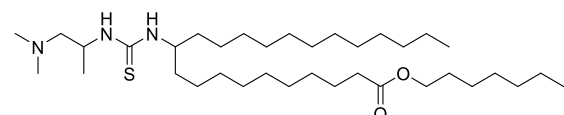
de tiocarbonilo (5,83 g, 50,7 mmol, 3,89 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 9-isotiocianatohenicosanoato de 3-hexilnonilo (13,8 g, rendimiento del 92%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,72 - 1,58 (m, 6H), 1,50 - 1,19 (m, 51H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H).

[0242] Paso 7: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 3-hexilnonilo

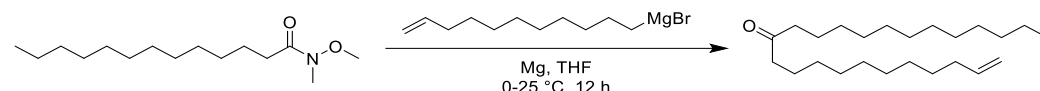


[0243] Una mezcla de 9-isotiocianatohenicosanoato de 3-hexilnonilo (300 mg, 505 μmol) y N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (77,4 mg, 758 μmol) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 19:1) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 3-hexilnonilo (285,2 mg, rendimiento del 81%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 - 9,82 (m, 1H), 5,86 - 5,59 (m, 1H), 4,37 - 4,15 (m, 1H), 4,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 - 3,52 (m, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 9H), 1,66 - 1,45 (m, 6H), 1,44 - 1,23 (m, 51H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 5,003 min; MS calculado: 695,6, MS encontrado: 696,6 [M+H]⁺.

[0244] Ejemplo 27: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tricosanoato de heptilo



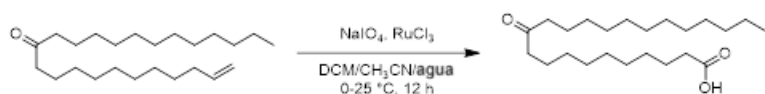
[0245] Paso 1: tetracos-1-en-12-ona



[0246] A una mezcla de N-metoxi-N-metiltridecanamida (15 g, 58,3 mmol) en THF (100 mL), se añadió una solución de bromuro de undec-10-en-1-ilmagnesio (18,0 g, 69,9 mmol) (80 mL en THF) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La reacción se inactivó agregando NH₄Cl saturado (50 mL) en un baño de hielo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar tetracos-1-en-12-ona (17,7 g, rendimiento del 87%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,87 - 5,75 (m, 1H), 5,04 - 4,87 (m, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 4H), 1,41 - 1,24 (m, 30H), 0,92

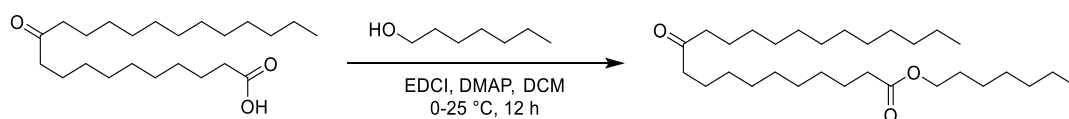
- 0,86 (m, 3H).

[0247] Paso 2: ácido 11-oxotricosanoico



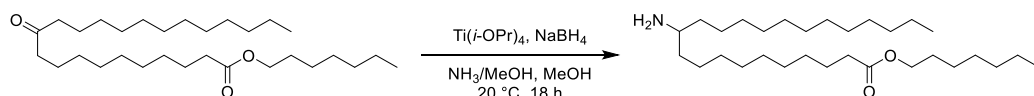
[0248] A una mezcla de etracos-1-en-12-ona (17,7 g, 50,5 mmol) en DCM (300 mL) y CH₃CN (300 mL), se añadió RuCl₃ (1,05 g, 5,05 mmol) bajo atmósfera de N₂. Luego se añadió gota a gota una solución de NaIO₄ (54,0 g, 252 mmol) en agua (300 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (500 mL). La mezcla se ajustó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se extrajo con DCM (500 mL×2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (600 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 11-oxotricosanoico (11 g, rendimiento del 59%) como un sólido negro. El producto se utilizó directamente en el siguiente paso. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,42 - 2,33 (m, 6H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 4H), 1,37 - 1,23 (m, 28H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

[0249] Paso 3: 11-oxotricosanoato de heptilo



[0250] A una mezcla de ácido 11-oxotricosanoico (4 g, 10,9 mmol) en DCM (100 mL), se añadieron EDCI (4,16 g, 21,7 mmol) y DMAP (2,65 g, 21,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió heptan-1-ol (2,52 g, 21,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (80 mL). La mezcla se extrajo con DCM (80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (120 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 11-oxotricosanoato de heptilo (4,9 g, rendimiento del 97%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,29 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 4H), 1,58 - 1,50 (m, 2H), 1,40 - 1,21 (m, 38H), 0,92 - 0,85 (m, 6H).

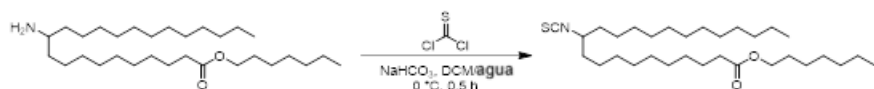
[0251] Paso 4: 11-aminotricosanoato de heptilo



[0252] A una mezcla de 11-oxotricosanoato de heptilo (2,9 g, 6,21 mmol) en MeOH (40 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 16 mL), se añadió tetraisopropoxititanio (3,53 g, 12,4 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas. Luego se añadió NaBH₄ (470 mg, 12,4 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 12 horas. La TLC mostró que el 11-oxotricosanoato de heptilo se consumió por completo y se detectaron dos manchas principales. La mezcla se inactivó con agua (100 mL) y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

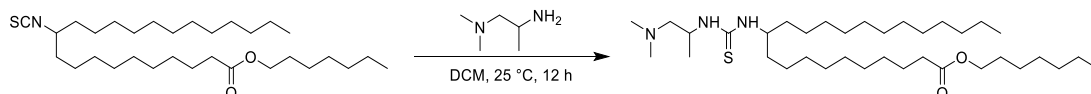
en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar 11-aminotricosanoato de heptilo (470 mg, rendimiento del 16%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,71 (br s, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,62 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,49 - 1,25 (m, 44H), 0,94 - 0,85 (m, 6H).

5 [0253] Paso 5: 11-isotiocianatotricosanoato de heptilo



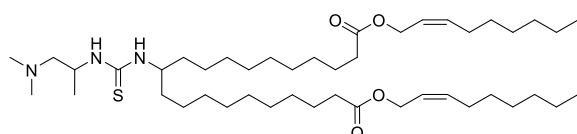
[0254] A una mezcla de 11-aminotricosanoato de heptilo (470 mg, 1,00 mmol) en DCM (10 mL), se añadió una solución de NaHCO_3 (591 mg, 7,03 mmol) en agua (5 mL). Luego se añadió dicloruro de tiocarbonilo (231 mg, 2,01 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-isotiocianatotricosanoato de heptilo (330 mg, rendimiento del 64%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 6H), 1,54 - 1,23 (m, 42H), 0,92 - 0,84 (m, 6H).

[0255] Paso 6: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tricosanoato de heptilo

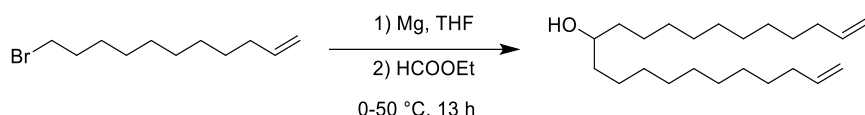


[0256] Una mezcla de 11-isotiocianatotricosanoato de heptilo (200 mg, 392 μmol) y N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (160 mg, 1,57 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 19:1) para obtener el producto bruto, que se purificó aún más por prep-TLC (DCM/MeOH = 25:1) y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 19:1) para obtener 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tricosanoato de heptilo (77,1 mg, rendimiento del 32 %) como un aceite de color amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,93 (br s, 1H), 5,83 (br s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,69 (br s, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 1H), 2,41 - 2,20 (m, 9H), 1,69 - 1,59 (m, 4H), 1,56 - 1,24 (m, 44H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 - 0,83 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 2,542 min; MS calculado: 611,5, MS encontrado: 612,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0257] Ejemplo 28: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



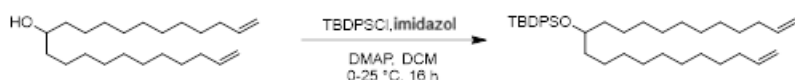
[0258] Paso 1: tricoso-1,22-dien-12-ol



[0259] A una botella de secado de tres bocas se le añadieron Mg recién activado (8,34 g, 343 mmol) e I₂ (11,00 mg). El matraz estaba equipado con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, y se lavó con N₂. Se añadió THF (60 mL) al matraz mediante una jeringa. Se disolvió 11-bromoundec-1-eno (50 g, 214 mmol) en THF (100 mL) y se añadió al embudo de adición. Se agregaron aproximadamente 10 mL de esta solución a las virutas de Mg mientras se agitaba vigorosamente y calentando con pistola de alta temperatura. Se observó una reacción exotérmica y el THF comenzó a refluir. El resto de la solución de bromuro se añadió gota a gota mientras se mantenía la reacción bajo reflujo suave.

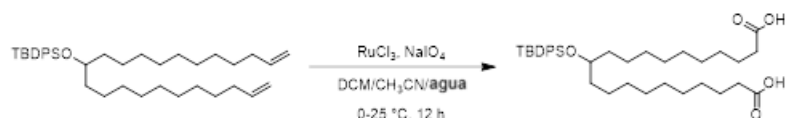
Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 hora (se utilizaron 80 mL de la solución en el siguiente paso). Después de enfriar en baño de hielo, el formiato de etilo (5,07 g, 68,38 mmol, 5,5 mL) en THF (100 mL) se transfirió al embudo de adición y se agregó gota a gota a la mezcla de reacción con agitación a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25 °C. Mostró que se observó una mancha principal. La reacción se detuvo añadiendo acetona (50 mL) bajo un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató con H₂SO₄ (10 % en volumen, 200 mL) lentamente hasta que la solución se volvió homogénea y las capas se separaron. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar tricos-1,22-dien-12-ol (14 g, rendimiento del 61 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,88 - 5,77 (m, 2H), 5,07 - 4,90 (m, 4H), 3,59 (br s, 1H), 2,05 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,29 (br s, 32H).

[0260] Paso 2: (tricos-1,22-dien-12-iloxi)silano de terc-butildifenilo



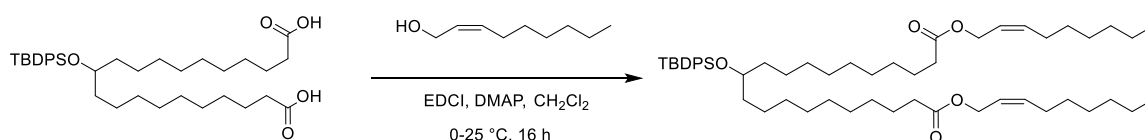
[0261] A una mezcla de tricos-1,22-dien-12-ol (14 g, 41,6 mmol) en DCM (200 mL), se le añadió imidazol (11,3 g, 166 mmol) y DMAP (1,02 g, 8,32 mmol), luego se añadió TBDPSCI (22,9 g, 83,2 mmol, 21,3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó completamente con NaHCO₃ saturado (400 mL), se diluyó con DCM (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar (tricos-1,22-dien-12-iloxi)silano de terc-butildifenilo (21 g, rendimiento del 88%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 - 7,66 (m, 4H), 7,48 - 7,31 (m, 6H), 5,89 - 5,76 (m, 2H), 5,07 - 4,89 (m, 4H), 3,71 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,05 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,48 - 1,35 (m, 8H), 1,32 - 1,12 (m, 24H), 1,06 (s, 9H).

[0262] Paso 3: Ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioico



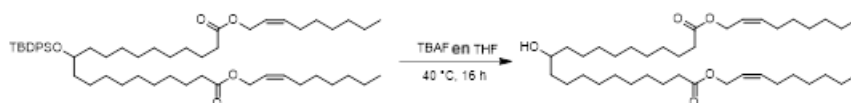
[0263] A una mezcla de (tricoso-1,22-dien-12-iloxi)silano de terc-butildifenilo (21 g, 36,5 mmol) en DCM (500 mL) y CH₃CN (500 mL), se añadió RuCl₃ (1,52 g, 7,30 mmol). Luego se añadió gota a gota una solución de NaIO₄ (78,1 g, 365 mmol) en agua (500 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (200 mL). La mezcla se ajustó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se extrajo con DCM (500 mL×3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioico (16 g, rendimiento del 72%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,65 (m, 4H), 7,45 - 7,33 (m, 6H), 3,71 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,36 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 4H), 1,45 - 1,15 (m, 28H), 1,05 (s, 9H).

[0264] Paso 4: 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0265] A una mezcla de ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioico (5,0 g, 8,18 mmol) en DCM (100 mL), se añadieron EDCI (6,28 g, 32,7 mmol) y DMAP (4,00 g, 32,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió (Z)-non-2-en-1-ol (2,33 g, 16,4 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (80 mL). La mezcla se extrajo con DCM (80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (120 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (3,2 g, rendimiento del 46%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,65 (m, 4H), 7,44 - 7,32 (m, 6H), 5,69 - 5,60 (m, 2H), 5,57 - 5,49 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,70 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,11 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,66 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,12 (m, 44H), 1,05 (s, 9H), 0,91 - 0,86 (m, 6H).

[0266] Paso 5: 11-hidroxihenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0267] A una mezcla de 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (5,2 g, 6,05 mmol) en THF (80 mL) se añadió TBAF (1 M, 30 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró

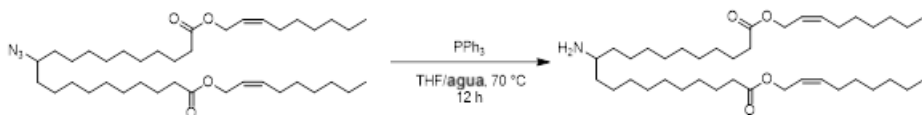
al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 11-hidroxihenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (3 g, rendimiento del 80%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,71 - 5,61 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,59 (br s, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,21 (br s, 1H), 2,11 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,68 - 1,60 (m, 4H), 1,49 - 1,24 (m, 44H), 0,93 - 0,86 (m, 6H).

[0268] Paso 6: 11-azidohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



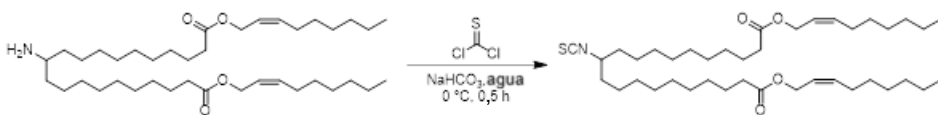
[0269] A una mezcla de 11-hidroxihenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (3 g, 4,83 mmol) en THF (80 mL) se añadió PPh_3 (2,53 g, 9,66 mmol) y DIAD (1,95 g, 9,66 mmol, 1,87 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min, luego se añadió DPPA (2,66 g, 9,66 mmol, 2,09 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-azidohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (2,0 g, rendimiento del 64%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,71 - 5,60 (m, 2H), 5,58 - 5,48 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,22 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,53 - 1,47 (m, 4H), 1,40 - 1,24 (m, 40H), 0,92 - 0,87 (m, 6H).

[0270] Paso 7: 11-aminohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0271] Una mezcla de 11-azidohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (2 g, 3,10 mmol) y PPh_3 (1,62 g, 6,19 mmol) en THF (80 mL) y agua (16 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar 11-aminohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (3 g, bruto) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,61 - 5,53 (m, 2H), 5,50 - 5,40 (m, 2H), 4,55 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 2,59 (br s, 1H), 2,23 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,03 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,60 - 1,49 (m, 4H), 1,39 - 1,13 (m, 44H), 0,84 - 0,76 (m, 6H).

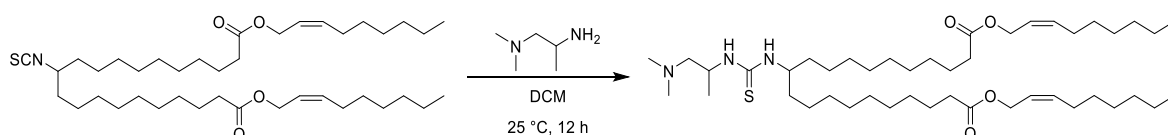
[0272] Paso 8: 11-isotiocianatohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0273] A una mezcla de 11-aminohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (1 g, bruto, 1,03 mmol) en DCM (20 mL) se añadió una solución de NaHCO_3 (607 mg, 7,23 mmol) en agua (10 mL), luego se añadió dicloruro de tiocarbonilo (237 mg, 2,06 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío.

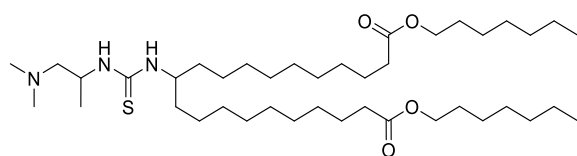
El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-isotiocianatohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (680 mg, rendimiento del 99%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,70 - 5,61 (m, 2H), 5,57 - 5,49 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,66 - 3,68 (m, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 6H), 1,52 - 1,24 (m, 42H), 0,92 - 0,86 (m, 6H).

[0274] Paso 9: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)

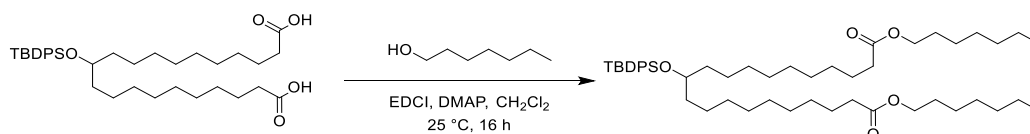


[0275] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (350 mg, 529 μmol) y N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (216 mg, 2,11 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con HCl (1 N, 20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 19:1) para obtener el producto bruto, que se purificó aún más por prep-TLC (DCM/MeOH = 25:1) y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 19:1) para dar 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (166,6 mg, rendimiento del 41%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (br s, 1H), 5,77 (br s, 1H), 5,69 - 5,60 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,25 (br s, 1H), 3,65 (br s, 1H), 2,56 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 11H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,56 - 1,23 (m, 44H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, Rt = 5,719 min; MS calculado: 763,6, MS encontrado: 764,6 [M+H]⁺.

[0276] Ejemplo 29: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de diheptilo



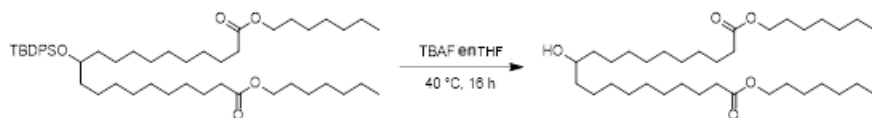
[0277] Paso 1: 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de diheptilo



[0278] A una mezcla de ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioico (5,0 g, 8,18 mmol) en DCM (100 mL) se añadieron EDCI (6,28 g, 32,7 mmol) y DMAP (4,00 g, 32,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió heptan-1-ol (1,90 g, 16,4 mmol, 2,31 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (80 mL). La mezcla se extrajo con DCM (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (120 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 11-((terc-

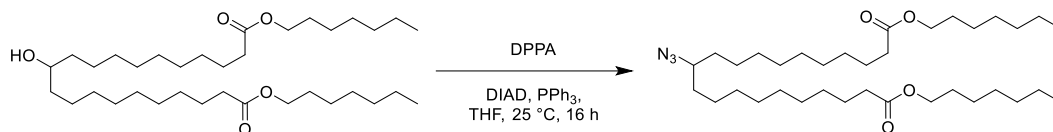
butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de diheptilo (2,2 g, rendimiento del 33%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 - 7,61 (m, 4H), 7,45 - 7,30 (m, 6H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,70 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,60 (m, 8H), 1,41 - 1,09 (m, 44H), 1,05 (s, 9H), 0,91 - 0,87 (m, 6H).

5 [0279] Paso 2: 11-hidroxihenicosanodioato de diheptilo



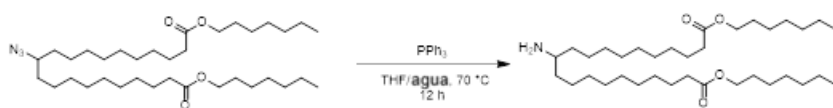
[0280] A una mezcla de 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de diheptilo (2,2 g, 2,73 mmol) en THF (30 mL) se añadió TBAF (1 M, 13,6 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 11-hidroxihenicosanodioato de diheptilo (1,2 g, rendimiento del 77%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,69 - 1,55 (m, 8H), 1,47 - 1,24 (m, 44H), 0,91 - 0,87 (m, 6H).

[0281] Paso 3: 11-azidohenicosanodioato de diheptilo



[0282] A una mezcla de 11-hidroxihenicosanodioato de diheptilo (1,2 g, 2,11 mmol) en THF (30 mL) se añadió PPh_3 (1,11 g, 4,22 mmol) y DIAD (853,04 mg, 4,22 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min, luego se añadió DPPA (1,16 g, 4,22 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-azidohenicosanodioato de diheptilo (920 mg, rendimiento del 73%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,22 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 8H), 1,49 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 1,38 - 1,26 (m, 40H), 0,92 - 0,86 (m, 6H).

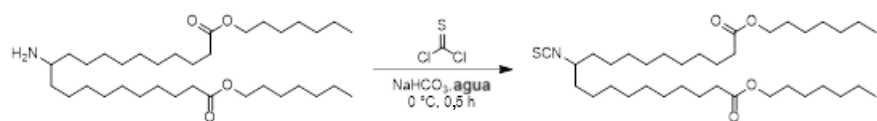
[0283] Paso 4: 11-aminohenicosanodioato de diheptilo



[0284] Una mezcla de 11-azidohenicosanodioato de diheptilo (920 mg, 1,55 mmol) y PPh_3 (813 mg, 3,10 mmol) en THF (30 mL) y agua (6 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 0:1) para dar 11-aminohenicosanodioato de diheptilo (1,1 g, bruto) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 2,67 (br s, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,62 (q, J = 6,8 Hz, 8H), 1,51 (br s, 2H), 1,42 - 1,26 (m, 42H), 0,93 -

0,85 (m, 6H).

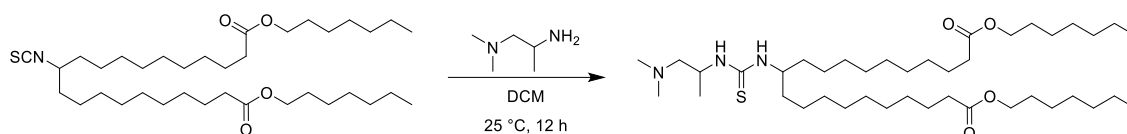
[0285] Paso 5: 11-isotiocianatohenicosanodioato de diheptilo



[0286] A una mezcla de 11-aminohenicosanodioato de diheptilo (600 mg, bruto, 665,58 μmol) en DCM (20 mL) se añadió una solución de NaHCO_3 (391 mg, 4,66 mmol) en agua (10 mL), luego se añadió dicloruro de tiocarbonilo (153 mg, 1,33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío.

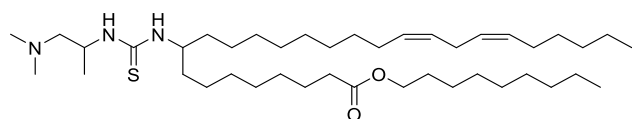
El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-isotiocianatohenicosanodioato de heptilo (400 mg, rendimiento del 99%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 10H), 1,40 - 1,23 (m, 42H), 0,93 - 0,86 (m, 6H).

[0287] Paso 6: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de diheptilo

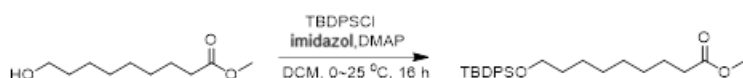


[0288] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de heptilo (250 mg, 410 μmol) y N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (168 mg, 1,64 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 19:1) para obtener el producto bruto, que se purificó aún más por prep-TLC (DCM/MeOH = 25:1) y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 19:1) para dar 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de diheptilo (126,4 mg, rendimiento del 43%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,93 (br s, 1H), 5,78 (br s, 1H), 4,36 - 4,16 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,69 (br s, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,39 - 2,20 (m, 11H), 1,68 - 1,58 (m, 8H), 1,54 - 1,23 (m, 44H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 - 0,85 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, R_t = 5,196 min; MS calculado: 711,6, MS encontrado: 712,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0289] Ejemplo 30: (18Z,21Z)-9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptacos-18,21-dienoato de nonilo

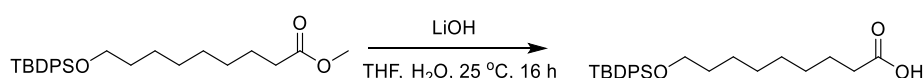


[0290] Paso 1: 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoato de metilo



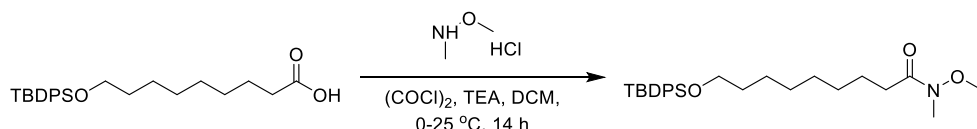
[0291] A una mezcla de 9-hidroxinonanoato de metilo (2,0 g, 10,6 mmol), imidazol (2,89 g, 42,5 mmol), DMAP (260 mg, 2,12 mmol) en DCM (30 mL) se añadió TBDPSCI (5,84 g, 21,3 mmol, 5,44 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se consumió 9-hidroxinonanoato de metilo y se detectó una nueva mancha importante. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (100 mL), se extrajo con DCM (80 mL × 2). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 2/25) para dar 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoato de metilo (3,8 g, rendimiento del 83,8%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,65 (m, 4H), 7,44 - 7,37 (m, 6H), 3,71 - 3,59 (m, 5H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,51 (m, 6H), 1,39 - 1,28 (m, 6H), 1,05 (s, 9H).

[0292] Paso 2: Ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoico



[0293] Una mezcla de metil 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoato de metilo (2 g, 4,69 mmol), LiOH·H₂O (590 mg, 14,1 mmol) en THF (20 mL) y H₂O (5 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se consumió 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoato de metilo y se detectó una nueva mancha importante. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 2 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoico (1,55 g, rendimiento del 80,1%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 - 7,65 (m, 4H), 7,46 - 7,34 (m, 6H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 4H), 1,39 - 1,26 (m, 8H), 1,07 - 1,04 (m, 9H).

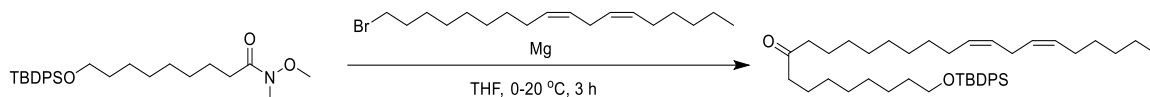
[0294] Paso 3: 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilnonanamida



[0295] A una mezcla de ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoico (1,35 g, 3,27 mmol) y DMF (23,9 mg, 327 μmol, 25,1 μL) en DCM (20 mL) se añadió (COCl)₂ (623 mg, 4,91 mmol, 430 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, luego la mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo en DCM (5 mL) se añadió a la solución de N-metoximetanamina (638 mg, 6,54 mmol, HCl), TEA (993 mg, 9,81 mmol, 1,37 mL) en DCM (20 mL) a 0 °C, luego la solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se detectó una nueva mancha importante. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 2 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 3/20) para dar 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilnonanamida (1,1 g, rendimiento del 73,8%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 - 7,62 (m, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 3,75 - 3,56 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,40 -

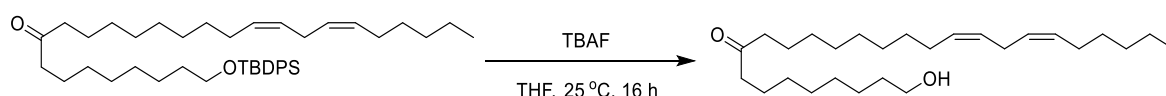
1,27 (m, 8H), 1,05 (s, 9H).

[0296] Paso 4: (18Z,21Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptacosa-18,21-dien-9-ona



[0297] A un matraz de secado de tres bocas de 250 mL, se añadieron Mg (1,85 g, 75,9 mmol) e I₂ (385 mg, 1,52 mmol) y el matraz se equipó con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, luego se añadió THF (10 mL) al matraz y la solución de (6Z,9Z)-18-bromooctadeca-6,9-dieno (5,0 g, 15,2 mmol) en THF (40 mL) se añadió lentamente al matraz a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se añadió a la solución de 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilnonanamida (1,0 g, 2,19 mmol) en THF (10 mL) se añadió lentamente a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (40 mL) a 0 °C, luego la mezcla se calentó hasta 20 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar (18Z,21Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptacosa-18,21-dien-9-ona (1,37 g, rendimiento del 96,5%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 - 7,63 (m, 4H), 7,50 - 7,34 (m, 6H), 5,47 - 5,26 (m, 4H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 4H), 2,12 - 1,99 (m, 4H), 1,57 (s, 2H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,39 - 1,24 (m, 26H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,88 (m, 3H).

[0298] Paso 5: (18Z,21Z)-1-hidroxiheptacosa-18,21-dien-9-ona



[0299] A una mezcla de (18Z,21Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptacosa-18,21-dien-9-ona (1,37 g, 2,12 mmol) en THF (20 mL) se añadió TBAF (1 M, 10,6 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 4/25) para dar (18Z,21Z)-1-hidroxiheptacosa-18,21-dien-9-ona (750 mg, rendimiento del 86,8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,48 - 5,25 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 - 2,02 (m, 4H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 1,41 - 1,25 (m, 26H), 0,95 - 0,86 (m, 3H).

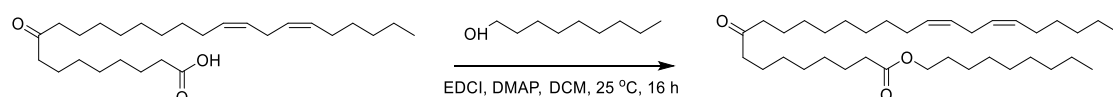
[0300] Paso 6: ácido (18Z,21Z)-9-oxoheptacosa-18,21-dienoico



[0301] A una mezcla de (18Z,21Z)-1-hidroxiheptacosa-18,21-dien-9-ona (750 mg, 1,84 mmol) en acetona (15 mL) se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 1,48 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con i-PrOH (1 mL), se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con

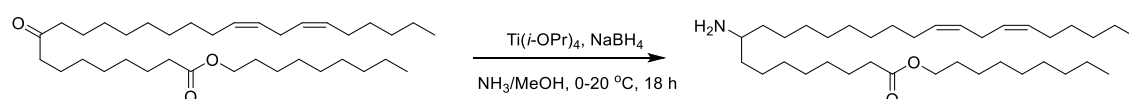
salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar ácido (18Z,21Z)-9-oxoheptacos-18,21-dienoico (540 mg, rendimiento del 69,6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,44 - 5,27 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42 - 2,32 (m, 6H), 2,07 - 2,04 (m, 4H), 1,68 - 1,60 (m, 4H), 1,41 - 1,27 (m, 24H), 0,91 - 0,87 (m, 3H).

[0302] Paso 7: (18Z,21Z)-9-oxoheptacos-18,21-dienoato de nonilo



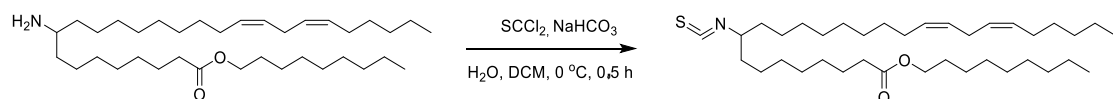
[0303] Una mezcla de ácido (18Z,21Z)-9-oxoheptacos-18,21-dienoico (540 mg, 1,28 mmol), nonan-1-ol (370 mg, 2,57 mmol), EDCI (492 mg, 2,57 mmol), DMAP (157 mg, 1,28 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar (18Z,21Z)-9-oxoheptacos-18,21-dienoato de nonilo (600 mg, rendimiento del 85,5%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,46 - 5,27 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 4H), 1,69 - 1,60 (m, 4H), 1,59 - 1,55 (m, 4H), 1,40 - 1,27 (m, 34H), 0,92 - 0,87 (m, 6H).

[0304] Paso 8: (18Z,21Z)-9-aminoheptacos-18,21-dienoato de nonilo



[0305] Una mezcla de (18Z,21Z)-9-oxoheptacos-18,21-dienoato de nonilo (600 mg, 1,10 mmol), iPrO₄Ti (624 mg, 2,19 mmol, 648 μL) en MeOH (10 mL) y NH₃/MeOH (4 mL), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH₄ (83,0 mg, 2,19 mmol) a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con H₂O (5 mL) y se diluyó con acetato de etilo (30 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/2) para dar (18Z,21Z)-9-aminoheptacos-18,21-dienoato de nonilo (270 mg, rendimiento del 44,9%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,48 - 5,28 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 4H), 1,62 (quin, J = 7,2 Hz, 4H), 1,37 - 1,18 (m, 42H), 0,93 - 0,86 (m, 6H).

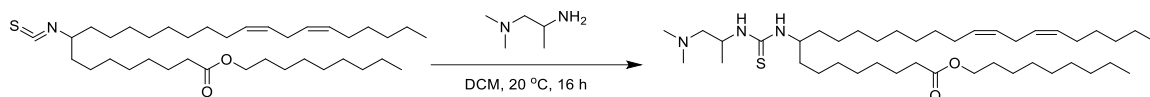
[0306] Paso 9: (18Z,21Z)-9-isotiocianatoheptacos-18,21-dienoato de nonilo



[0307] A una mezcla de (18Z,21Z)-9-aminoheptacos-18,21-dienoato de nonilo (270 mg, 493 μmol) y NaHCO₃ (290 mg, 3,45 mmol) en DCM (15 mL) y H₂O (15 mL) se añadió SOCl₂ (73,7 mg, 641 μmol, 49,1 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar (18Z,21Z)-9-

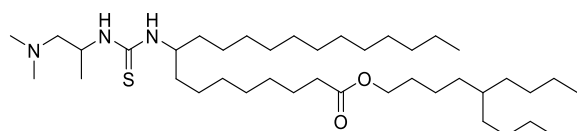
isotiocianatoheptacosa-18,21-dienoato de nonilo (278 mg, rendimiento del 95,6%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,48 - 5,29 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,70 - 3,55 (m, 1H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,06 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,65 - 1,60 (m, 4H), 1,55 - 1,41 (m, 4H), 1,41 - 1,25 (m, 38H), 0,95 - 0,83 (m, 6H).

- 5 [0308] Paso 10: (18Z,21Z)-9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptacosa-18,21-dienoato de nonilo

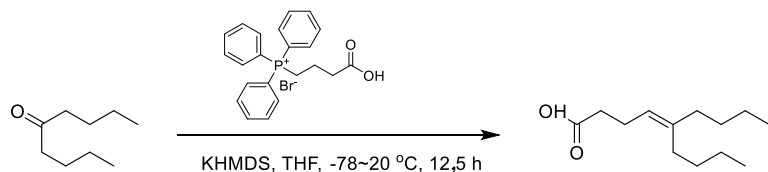


- [0309] Una mezcla de (18Z,21Z)-9-isotiocianatoheptacosa-18,21-dienoato de nonilo (278 mg, 471 μmol), N^1 , N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (96,3 mg, 942 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (1N, 10 mL), NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/PE=0 a 3/5, MeOH/DCM=0 a 1/20) para dar el producto bruto, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 55%-85% B durante 20 min) para dar (18Z,21Z)-9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptacosa-18,21-dienoato de nonilo (76,1 mg, rendimiento del 23,3%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,47 - 5,22 (m, 4H), 4,38 - 4,17 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,78 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,66 - 2,21 (m, 9H), 2,09 - 2,01 (m, 4H), 1,64 - 1,60 (m, 4H), 1,55 - 1,50 (m, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 43H), 0,94 - 0,84 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 2,491 min; MS calculado: 691,6, MS encontrado: 692,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10 20

[0310] Ejemplo 31: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 5-butilnonilo

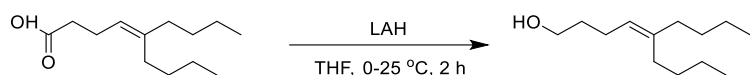


[0311] Paso 1: ácido 5-butilnon-4-enoico



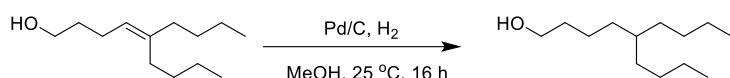
- [0312] A una mezcla de bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio (30,18 g, 70,3 mmol) en THF (100 mL) se añadió KHMDS (1 M, 141 mL) a -78 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas, luego la solución de nonan-5-ona (5 g, 35,2 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se inactivó la reacción con H_2O (50 mL) a 0 °C. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se acidificó con HCl al 10% a pH = 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH: DCM = 0 a 1/25) para dar ácido 5-butilnon-4-enoico (5 g, bruto) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,16 - 5,05 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 4H), 2,04 - 1,94 (m, 4H), 1,37 - 1,32 (m, 8H), 0,93 (s, 6H).
- 25 30 35

[0313] Paso 2: 5-butilnon-4-en-1-ol



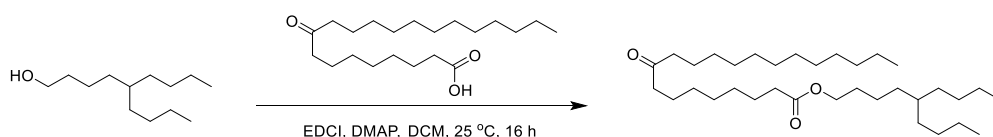
[0314] A una mezcla de ácido butilnon-4-enoico (5 g, bruto) en THF (50 mL) se añadió LiAlH₄ (2,5 M, 14,1 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Luego, se añadió lentamente Na₂SO₄ · 10H₂O (30 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, luego se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (50 mL × 3). El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 4/25) para dar 5-butilnon-4-en-1-ol (1 g, rendimiento del 21,4 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 4H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 8H), 0,94 - 0,89 (m, 6H).

[0315] Paso 3: 5-butilnonan-1-ol



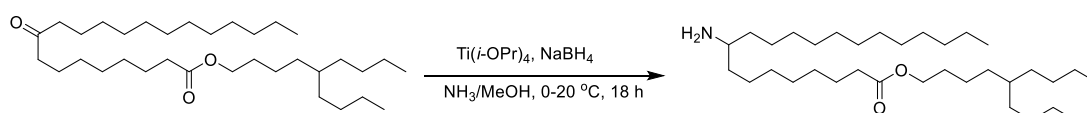
[0316] Una mezcla de 5-butilnon-4-en-1-ol (1 g, 5,04 mmol), Pd/C (1 g, 10 % de pureza) en MeOH (20 mL) bajo atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (30 psi) a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (20 mL × 3) y el filtro se concentró para dar 5-butilnonan-1-ol (800 mg, rendimiento del 79,2 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 17H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

[0317] Paso 4: 9-oxohenicosanoato de 5-butilnonilo



[0318] Una mezcla de ácido 9-oxohenicosanoico (1,50 g, 4,39 mmol), 5-butilnonan-1-ol (800 mg, 3,99 mmol), EDCI (1,53 g, 7,99 mmol), DMAP (488 mg, 3,99 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 9-oxohenicosanoato de 5-butilnonilo (1,6 g, rendimiento del 76,6%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 4H), 1,57 - 1,49 (m, 4H), 1,38 - 1,15 (m, 41H), 0,92 - 0,86 (m, 9H).

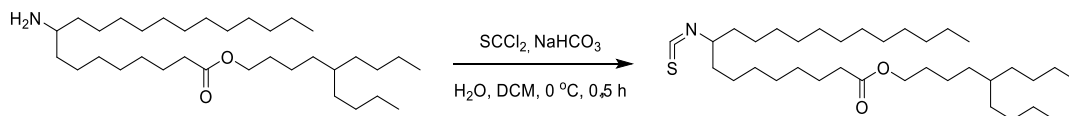
[0319] Paso 5: 9-aminoheicosanoato de 5-butilnonilo



[0320] Una mezcla de 9-oxohenicosanoato de 5-butilnonilo (1,5 g, 2,87 mmol), iPrO₄Ti (1,63 g, 5,74 mmol, 1,69 mL) en MeOH (20 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 8 mL), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH₄ (217, mg, 5,74 mmol) a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con H₂O (10 mL) y se diluyó

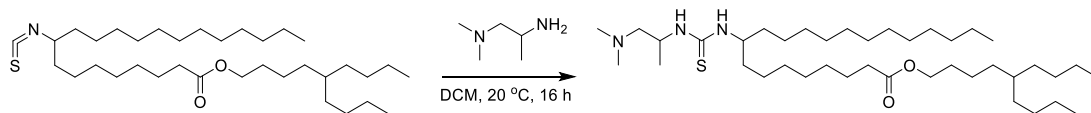
con acetato de etilo (30 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/12) para dar 9-aminohenicosanoato de 5-butilnonilo (670 mg, rendimiento del 44,6%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 1,33 - 1,23 (m, 45H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

[0321] Paso 6: 9-isotiocianatohenicosanoato de 5-butilnonilo



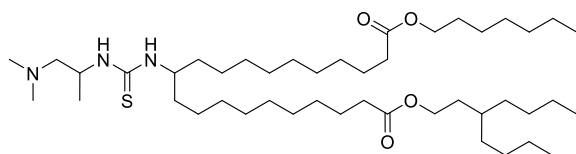
[0322] A una mezcla de 9-aminohenicosanoato de 5-butilnonilo (300 mg, 573 μmol) y NaHCO₃ (337 mg, 4,01 mmol) en DCM (15 mL) y H₂O (15 mL) se añadió SCl₂ (85,6 mg, 744 μmol, 57,1 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar 9-isotiocianatohenicosanoato de 5-butilnonilo (300 mg, rendimiento del 92,6%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 6H), 1,56 - 1,50 (m, 2H), 1,44 - 1,19 (m, 45H), 0,93 - 0,86 (m, 9H).

[0323] Paso 7: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 5-butilnonilo

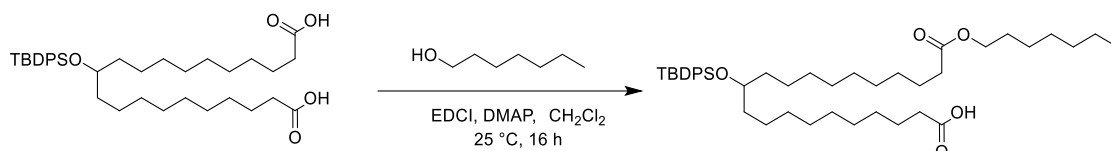


[0324] Una mezcla de 9-isotiocianatohenicosanoato de 5-butilnonilo (300 mg, 530 μmol), N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (108 mg, 1,06 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (1N, 10 mL), NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/PE=0 a 3/5, MeOH/DCM=0 a 1/20) para dar el producto bruto, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 × 40 mm × 5 μm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 55%-85% B durante 20 min) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 5-butilnonilo (104,5 mg, rendimiento del 29,4%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,38 - 4,12 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,97 - 3,64 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,47 - 2,19 (m, 9H), 1,67 - 1,44 (m, 8H), 1,35 - 1,17 (m, 48H), 0,96 - 0,83 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 99,79%, Rt = 3,185 min; MS calculado: 667,6, MS encontrado: 668,6 [M+H]⁺.

[0325] Ejemplo 32: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de 1-(3-butilheptil) 21-heptilo

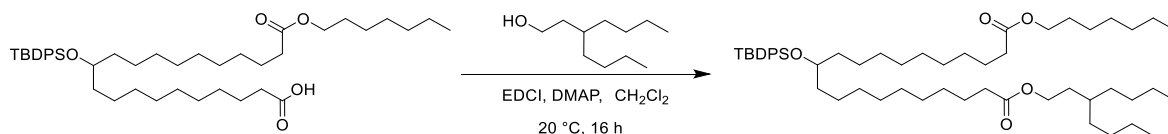


[0326] Paso 1: Ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)-21-(heptiloxi)-21-oxohenicosanoico



[0327] A una mezcla de ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioico (8,0 g, 13,1 mmol) en DCM (50 mL) se añadieron EDCI (3,01 g, 15,7 mmol) y DMAP (1,92 g, 15,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió heptan-1-ol (1,37 g, 11,8 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (80 mL). La mezcla se extrajo con DCM (80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (120 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)-21-(heptiloxi)-21-oxohenicosanoico (3,5 g, rendimiento del 38%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,65 (m, 4H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,70 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 6H), 1,46 - 1,09 (m, 36H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,86 (m, 3H).

[0328] Paso 2: 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de 1-(3-butilheptil) 21-heptilo



[0329] A una mezcla de ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)-21-(heptiloxi)-21-oxohenicosanoico (3,5 g, 4,94 mmol) en DCM (50 mL) se añadieron EDCI (1,89 g, 9,87 mmol) y DMAP (1,21 g, 9,87 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió 3-butylheptan-1-ol (1,02 g, 5,92 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de 1-(3-butylheptil) 21-heptilo (2,8 g, rendimiento del 66%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,47 - 7,32 (m, 6H), 4,12 - 4,04 (m, 4H), 3,70 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,29 (dt, J = 2,4, 7,6 Hz, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 8H), 1,43 - 1,13 (m, 49H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

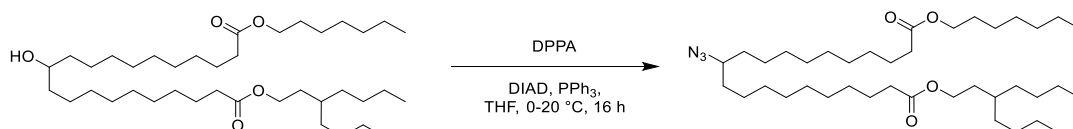
[0330] Paso 3: 11-hidroxihenicosanodioato de 1-(3-butylheptil) 21-heptilo



[0331] A una mezcla de 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de 1-(3-butylheptil) 21-heptilo (2,8 g, 3,24 mmol) en THF (50 mL) se añadió TBAF (1 M, 16,2 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. La TLC mostró que se observó una nueva

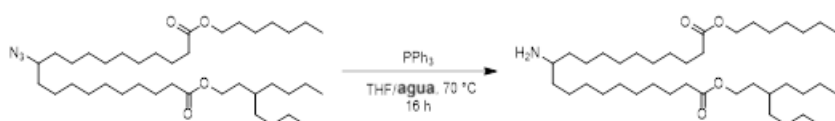
mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 11-hidroxihenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo (1,7 g, bruto) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,04 - 3,96 (m, 4H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 2,21 (dt, J = 2,4, 7,6 Hz, 4H), 1,61 - 1,48 (m, 8H), 1,28 - 1,14 (m, 49H), 0,85 - 0,78 (m, 9H).

[0332] Paso 4: 11-azidohenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo



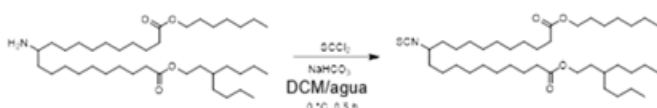
[0333] A una mezcla de 11-hidroxihenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo (1,7 g, bruto, 2,72 mmol) en THF (50 mL) se añadió PPh₃ (1,43 g, 5,44 mmol) y DIAD (1,10 g, 5,44 mmol, 1,05 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min, luego se añadió DPPA (1,50 g, 5,44 mmol, 1,17 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-azidohenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo (1,3 g, bruto) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,11 - 4,04 (m, 4H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 4H), 1,69 - 1,58 (m, 8H), 1,52 - 1,47 (m, 2H), 1,36 - 1,22 (m, 47H), 0,92 - 0,85 (m, 9H).

[0334] Paso 5: 11-aminohenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo



[0335] Una mezcla de 11-azidohenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo (1,3 g, bruto, 2,00 mmol) y PPh₃ (1,05 g, 4,00 mmol) en THF (40 mL) y agua (8 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 0:1) para dar 11-aminohenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo (630 mg, bruto) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,14 - 4,02 (m, 4H), 2,71 (br s, 1H), 2,29 (dt, J = 2,4, 7,6 Hz, 4H), 1,66 - 1,53 (m, 8H), 1,44 - 1,20 (m, 49H), 0,97 - 0,83 (m, 9H).

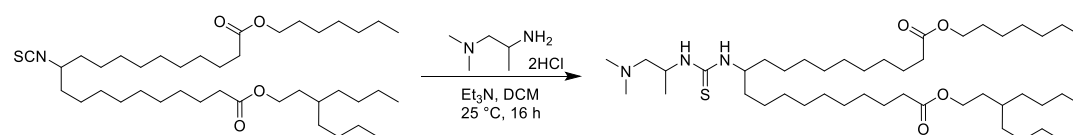
[0336] Paso 6: 11-isotiocianatohenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo



[0337] A una mezcla de 11-aminohenicosanodioato de 1-(3-butirilheptil) 21-heptilo (630 mg, bruto, 1,01 mmol) en DCM (20 mL) se añadió una solución de NaHCO₃ (594 mg, 7,07 mmol) en agua (10 mL), luego se añadió dicloruro de tiocarbonilo (232 mg, 2,02 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió por

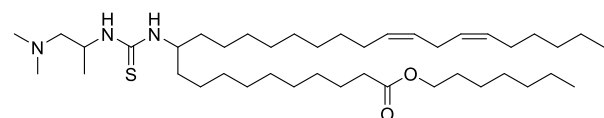
completo. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-isotiocianatohenicosanodioato de 1-(3-butilheptil) 21-heptilo (200 mg, rendimiento del 30%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 - 4,04 (m, 4H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 2,30 (dt, J = 2,4, 7,6 Hz, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 9H), 1,41 - 1,22 (m, 48H), 0,93 - 0,85 (m, 9H).

[0338] Paso 7: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de 1-(3-butilheptil) 21-heptilo



[0339] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de 1-(3-butilheptil) 21-heptilo (200 mg, 300 μmol), N^1,N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (105 mg, 601 μmol , 2HCl) y Et_3N (122 mg, 1,20 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 50% - 80% B durante 20 min) para dar 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de 1-(3-butilheptil) 21-heptilo (56,4 mg, rendimiento del 24%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (br s, 1H), 5,94 (br s, 1H), 4,36 - 4,11 (m, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 4H), 3,88 - 3,47 (m, 1H), 2,64 - 2,46 (m, 1H), 2,38 - 2,13 (m, 11H), 1,63 - 1,40 (m, 8H), 1,36 - 1,09 (m, 49H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 - 0,75 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, R_t = 3,728 min; MS calculado: 767,7, MS encontrado: 768,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0340] Ejemplo 33: (20Z,23Z)-11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonacosa-20,23-dienoato de heptilo



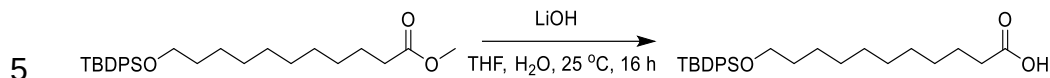
[0341] Paso 1: 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)undecanoato de metilo



[0342] A una mezcla de 11-hidroxiundecanoato de metilo (5 g, 23,1 mmol), imidazol (6,29 g, 92,5 mmol), DMAP (565 mg, 4,62 mmol) en DCM (100 mL) se añadió TBDPSCI (12,71 g, 46,2 mmol, 11,8 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (100 mL), se extrajo con DCM (100 mL $\times$ 2). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 2/25) para dar 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)undecanoato de metilo (10 g, rendimiento

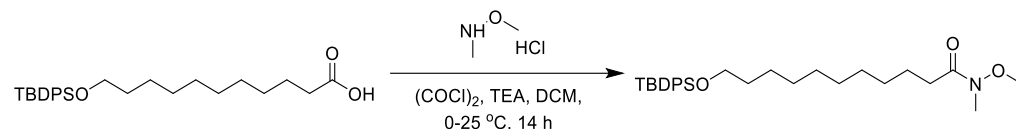
del 95,1%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,62 (m, 4H), 7,44 - 7,38 (m, 6H), 3,71 - 3,61 (m, 5H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 6H), 1,36 - 1,26 (m, 10H), 1,06 (s, 9H).

[0343] Paso 2: Ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)undecanoico



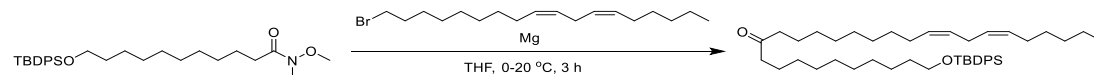
[0344] Una mezcla de 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)undecanoato de metilo (10 g, 22,0 mmol), LiOH. H_2O (2,77 g, 66,0 mmol) en THF (50 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 50 mL) y H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)undecanoico (9,5 g, rendimiento del 98,0%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 - 7,65 (m, 4H), 7,43 - 7,38 (m, 6H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,58 - 1,54 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 12H), 1,05 (s, 9H).

15 [0345] Paso 3: 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilundecanamida



[0346] A una mezcla de ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)undecanoico (9,5 g, 21,6 mmol) y DMF (158 mg, 2,16 mmol, 166 μL) en DCM (80 mL) se añadió $(\text{COCl})_2$ (4,10 g, 32,3 mmol, 2,83 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, luego la mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo en DCM (40 mL) se añadió a la solución de N-metoximetanamina (4,21 g, 43,1 mmol, HCl), TEA (6,54 g, 64,7 mmol, 9,00 mL) en DCM (80 mL) a 0 °C, luego la solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se detectó una nueva mancha importante. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 10 mL) y H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (60 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 3/20) para dar 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilundecanamida (5,2 g, rendimiento del 49,9%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 3,75 - 3,62 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,57 - 1,52 (m, 2H), 1,38 - 1,25 (m, 12H), 1,05 (s, 9H).

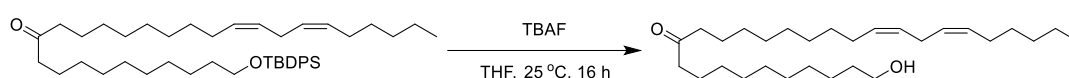
[0347] Paso 4: (20Z,23Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonacosa-20,23-dien-11-ona



[0348] A un matraz de secado de tres bocas de 250 mL, se añadieron Mg (1,85 g, 75,9 mmol) e I_2 (385 mg, 1,52 mmol) y el matraz se equipó con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, luego se añadió THF (10 mL) al matraz y la solución de (6Z,9Z)-18-bromo-octadeca-6,9-dieno (5 g, 15,2 mmol) en THF (40 mL) se añadió lentamente al matraz a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se añadió

a la solución de 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilundecanamida (2 g, 4,13 mmol) en THF (10 mL) se añadió lentamente a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (40 mL) a 0 °C, luego la mezcla se calentó hasta 20 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar (20Z,23Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonacosa-20,23-dien-11-ona (2,5 g, rendimiento del 89,9%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 - 7,54 (m, 4H), 7,38 - 7,24 (m, 6H), 5,38 - 5,19 (m, 4H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,05 - 1,93 (m, 4H), 1,50 (s, 2H), 1,47 - 1,44 (m, 2H), 1,31 - 1,16 (m, 30H), 0,97 (s, 9H), 0,84 - 0,80 (m, 3H).

[0349] Paso 5: (20Z,23Z)-1-hidroxinonacosa-20,23-dien-11-ona



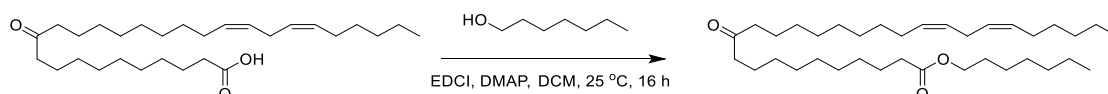
[0350] A una mezcla de (20Z,23Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonacosa-20,23-dien-11-ona (2,5 g, 3,71 mmol) en THF (40 mL) se añadió TBAF (1 M, 18,6 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar (20Z,23Z)-1-hidroxinonacosa-20,23-dien-11-ona (1,5 g, rendimiento del 92,9%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,47 - 5,24 (m, 4H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 - 1,98 (m, 4H), 1,59 - 1,54 (m, 4H), 1,41 - 1,25 (m, 30H), 0,93 - 0,87 (m, 3H).

[0351] Paso 6: ácido (20Z,23Z)-11-oxononacosa-20,23-dienoico



[0352] A una mezcla de (20Z,23Z)-1-hidroxinonacosa-20,23-dien-11-ona (1,5 g, 3,45 mmol) en acetona (30 mL) se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 2,76 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con i-PrOH (1 mL), se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar ácido (20Z,23Z)-11-oxononacosa-20,23-dienoico (1,2 g, rendimiento del 77,5%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,38 - 5,35 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 6H), 2,05 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,37 - 1,29 (m, 28H), 0,90 (s, 3H).

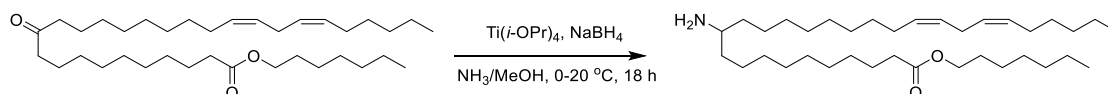
[0353] Paso 7: (20Z,23Z)-11-oxononacosa-20,23-dienoato de heptilo



[0354] Una mezcla de ácido (20Z,23Z)-11-oxononacosa-20,23-dienoico (1,2 g, 2,67 mmol),

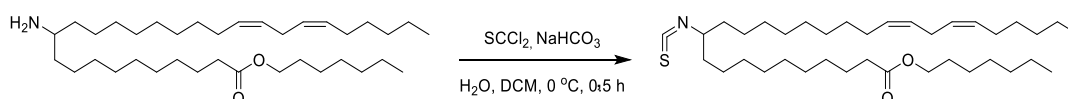
heptan-1-ol (622 mg, 5,35 mmol, 756 μ L), EDCI (1,03 g, 5,35 mmol), DMAP (327 mg, 2,67 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar (20Z,23Z)-11-oxononacosa-20,23-dienoato de heptilo (1,29 g, rendimiento del 88,2%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,45 - 5,29 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 4H), 1,66 - 1,59 (m, 4H), 1,54 (s, 4H), 1,39 - 1,27 (m, 34H), 0,93 - 0,86 (m, 6H).

[0355] Paso 8: (20Z,23Z)-11-aminononacosa-20,23-dienoato de heptilo



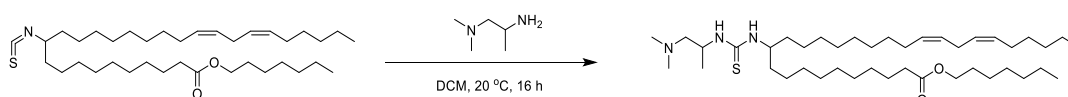
[0356] Una mezcla de (20Z,23Z)-11-oxononacosa-20,23-dienoato de heptilo (1,2 g, 2,19 mmol), $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (1,25 g, 4,39 mmol, 1,30 mL) en MeOH (25 mL) y NH_3/MeOH (7 M, 10 mL), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH_4 (166 mg, 4,39 mmol) a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (5 mL) y se diluyó con acetato de etilo (30 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2×30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/2) para dar (20Z,23Z)-11-aminononacosa-20,23-dienoato de heptilo (1,1 g, rendimiento del 91,5%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,47 - 5,28 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,06 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,66 - 1,58 (m, 4H), 1,42 - 1,23 (m, 42H), 0,95 - 0,84 (m, 6H).

[0357] Paso 9: (20Z,23Z)-11-isotiocianatononacosa-20,23-dienoato de heptilo



[0358] A una mezcla de (20Z,23Z)-11-aminononacosa-20,23-dienoato de heptilo (300 mg, 548 μ mol) y NaHCO_3 (322 mg, 3,83 mmol) en DCM (15 mL) y H_2O (15 mL) se añadió SCCl_2 (81,8 mg, 712 μ mol, 54,6 μ L) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar (20Z,23Z)-11-isotiocianatononacosa-20,23-dienoato de heptilo (280 mg, rendimiento del 86,7%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5,43 - 5,31 (m, 4H), 4,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 2,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 2H), 2,06 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,66 - 1,56 (m, 8H), 1,40 - 1,28 (m, 38H), 0,92 - 0,88 (m, 6H).

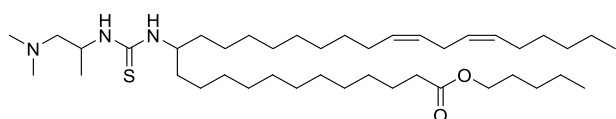
[0359] Paso 10: (20Z,23Z)-11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonacosa-20,23-dienoato de heptilo



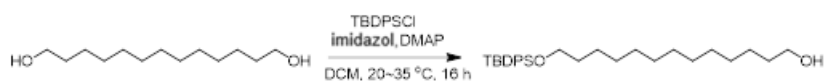
[0360] Una mezcla de (20Z,23Z)-11-isotiocianatononacosa-20,23-dienoato de heptilo (280 mg,

475 μmol), N^1 , N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (97 mg, 949 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (1N, 10 mL), NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 55%-85% B durante 20 min) para dar (20Z,23Z)-11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonacosa-20,23-dienoato de heptilo (124,8 mg, rendimiento del 38,0%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,45 - 5,27 (m, 4H), 4,37 - 4,14 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,85 - 2,64 (m, 3H), 2,57 - 2,25 (m, 9H), 2,06 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,67 - 1,59 (m, 4H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,39 - 1,22 (m, 43H), 0,95 - 0,84 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,171 min; MS calculado: 691,6, MS encontrado: 692,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0361] Ejemplo 34: (22Z,25Z)-13-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)hentriaconta-22,25-dienoato de pentilo



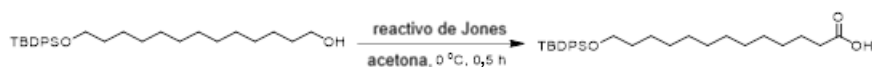
[0362] Paso 1: 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecan-1-ol



[0363] A una mezcla de tridecano-1,13-diol (10 g, 46,2 mmol), imidazol (6,29 g, 92,4 mmol), DMAP (565 mg, 4,62 mmol) en DCM (150 mL) se añadió la solución TBDPSCI (11,4 g, 41,6 mmol, 10,7 mL) en DCM (40 mL) a 35 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas.

La TLC mostró que quedaba material de partida y se detectaron dos nuevas manchas importantes. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (200 mL), se extrajo con DCM (100 mL $\times$ 2). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/4) para dar 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecan-1-ol (10,6 g, rendimiento del 50,4%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,45 - 7,36 (m, 6H), 3,70 - 3,61 (m, 4H), 1,62 - 1,57 (m, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 20H), 1,05 (s, 9H).

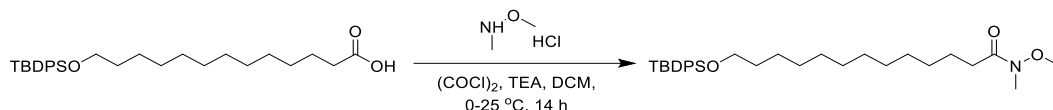
[0364] Paso 2: Ácido 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanoico



[0365] A una mezcla de 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecan-1-ol (10,6 g, 23,3 mmol) en acetona (100 mL) se le añadió reactivo de Jones (2,5 M, 18,7 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con i-PrOH (10 mL), se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/3) para dar ácido 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanoico (10 g, rendimiento del 91,5%) como un aceite incoloro. ^1H NMR

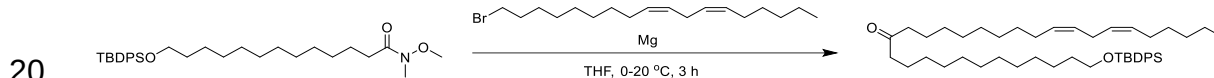
(400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,65 (m, 4H), 7,44 - 7,37 (m, 6H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 2H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 16H), 1,06 (s, 9H).

[0366] Paso 3: 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metiltridecanamida



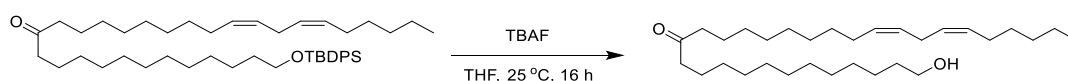
5 [0367] A una mezcla de ácido 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanoico (10 g, 21,3 mmol) y DMF (156 mg, 2,13 mmol, 164 µL) en DCM (80 mL) se añadió (COCl)₂ (4,06 g, 32,0 mmol, 2,80 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, luego la mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo en DCM (40 mL) se añadió a la solución de N-metoximetanimina (4,16 g, 42,7 mmol, HCl), TEA (6,48 g, 64,0 mmol, 8,91 mL) en DCM (80 mL) a 0 °C, luego la solución
10 se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se detectó una nueva mancha importante. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 10 mL) y H₂O (50 mL) y se extrajo con DCM (60 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 3/20) para dar 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metiltridecanamida (4,5 g, rendimiento del 41,2%) como un
15 aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 - 7,62 (m, 4H), 7,46 - 7,34 (m, 6H), 3,72 - 3,60 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 16H), 1,05 (s, 9H).

[0368] Paso 4: (22Z,25Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)hentriaconta-22,25-dien-13-ona



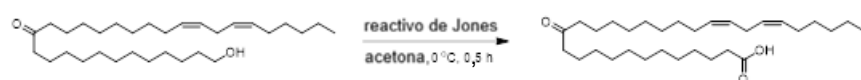
[0369] A un matraz de secado de tres bocas de 250 mL, se añadieron Mg (1,85 g, 75,9 mmol) e I₂ (385 mg, 1,52 mmol) y el matraz se equipó con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, luego se añadió THF (10 mL) al matraz y la solución de (6Z,9Z)-18-bromooctadeca-6,9-dieno (5,0 g, 15,2 mmol) en THF (40 mL) se añadió lentamente
25 al matraz a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se añadió a la solución de 13-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metiltridecanamida (2 g, 3,90 mmol) en THF (10 mL) se añadió lentamente a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (40 mL) a 0 °C, luego la mezcla se calentó hasta 20 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron
30 con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar (22Z,25Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)hentriaconta-22,25-dien-13-ona (2,1 g, rendimiento del 76,8%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 - 7,62 (m, 4H), 7,50 - 7,34 (m, 6H), 5,44 - 5,29 (m, 4H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H),
35 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 - 2,00 (m, 4H), 1,61 - 1,58 (m, 2H), 1,55 - 1,52 (m, 2H), 1,39 - 1,24 (m, 34H), 1,05 (s, 9H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[0370] Paso 5: (22Z,25Z)-1-hidroxihentriaconta-22,25-dien-13-ona



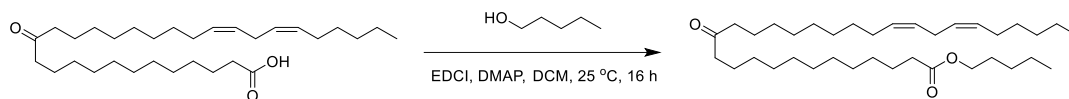
[0371] A una mezcla de (22Z,25Z)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)hentriaconta-22,25-dien-13-ona (3,18 g, 4,54 mmol) en THF (50 mL) se añadió TBAF (1 M, 22,7 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar (22Z,25Z)-1-hidroxihentriaconta-22,25-dien-13-ona (2 g, rendimiento del 95,3%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,48 - 5,24 (m, 4H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,60 - 1,58 (m, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,41 - 1,25 (m, 34H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[0372] Paso 6: ácido (22Z,25Z)-13-oxohentriaconta-22,25-dienoico



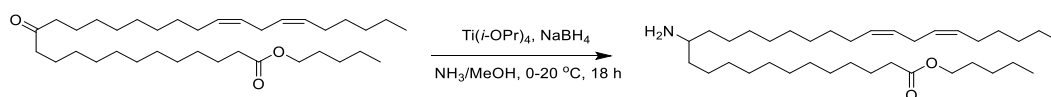
[0373] A una mezcla de (22Z,25Z)-1-hidroxihentriaconta-22,25-dien-13-ona (2,0 g, 4,32 mmol) en acetona (40 mL) se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 3,46 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con i-PrOH (1 mL), se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar ácido (22Z,25Z)-13-oxohentriaconta-22,25-dienoico (2 g, rendimiento del 97,1%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,44 - 5,26 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 - 2,34 (m, 6H), 2,09 - 2,02 (m, 4H), 1,66 - 1,61 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 32H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[0374] Paso 7: (22Z,25Z)-13-oxohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo



[0375] Una mezcla de ácido (22Z,25Z)-13-oxohentriaconta-22,25-dienoico (2 g, 4,19 mmol), entan-1-ol (740 mg, 8,39 mmol, 912 μL), EDCI (1,61 g, 8,39 mmol), DMAP (512 mg, 4,19 mmol) en DCM (30 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar (22Z,25Z)-13-oxohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (1,9 g, rendimiento del 82,8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,42 - 5,28 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 4H), 1,67 - 1,56 (m, 8H), 1,38 - 1,26 (m, 34H), 0,93 - 0,88 (m, 6H).

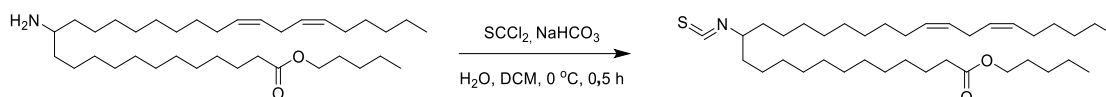
[0376] Paso 8: (22Z,25Z)-13-aminohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo



[0377] Una mezcla de (22Z,25Z)-13-oxohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (1,9 g, 3,47 mmol), Ti(i-OPr)₄ (1,97 g, 6,95 mmol, 2,05 mL) en MeOH (30 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 10 mL), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH₄ (263 mg, 6,95 mmol)

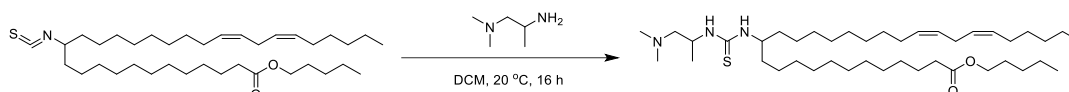
a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con H₂O (20 mL) y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/1) para dar (22Z,25Z)-13-aminohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (1,5 g, rendimiento del 78,8%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,45 - 5,27 (m, 4H), 4,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 3H), 2,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 4H), 1,46 - 1,25 (m, 42H), 0,94 - 0,84 (m, 6H).

10 [0378] Paso 9: (22Z,25Z)-13-isotiocianatohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo



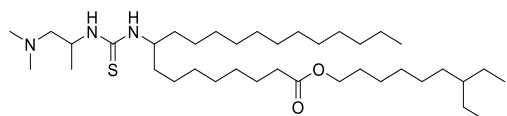
[0379] A una mezcla de (22Z,25Z)-13-aminohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (300 mg, 548 μmol) y NaHCO₃ (322 mg, 3,83 mmol) en DCM (15 mL) y H₂O (15 mL) se añadió SCl₂ (81,8 mg, 712 μmol, 54,6 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar (22Z,25Z)-13-isotiocianatohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (320 mg, rendimiento del 99,1%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,48 - 5,26 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 2,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,06 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 6H), 1,54 - 1,46 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 38H), 0,97 - 0,85 (m, 6H).

[0380] Paso 10: (22Z,25Z)-13-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)hentriaconta-22,25-dienoato de pentilo

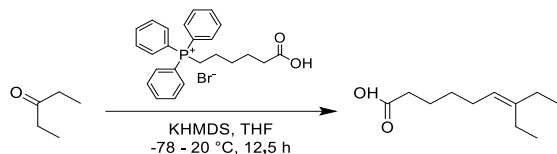


[0381] Una mezcla de (22Z,25Z)-13-isotiocianatohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (320 mg, 542 μmol), N¹, N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (111 mg, 1,08 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (1N, 10 mL), NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 55%-85% B durante 20 min) para dar (22Z,25Z)-13-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)hentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (183 mg, rendimiento del 48,8%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,45 - 5,27 (m, 4H), 4,35 - 4,15 (m, 1H), 4,11 - 3,58 (m, 3H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 1H), 2,47 - 2,20 (m, 9H), 2,06 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,67 - 1,52 (m, 6H), 1,42 - 1,21 (m, 43H), 0,90 (q, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 3,317 min; MS calculado: 691,6, MS encontrado: 692,6 [M+H]⁺.

[0382] Ejemplo 35: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 7-etilnonilo

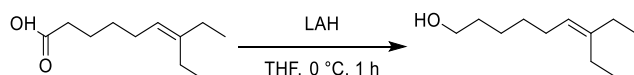


[0383] Paso 1: ácido 7-etilnon-6-enoico



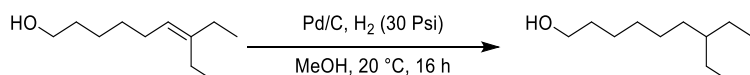
[0384] A una mezcla de bromuro de (5-carboxipentil)trifenilfosfonio (53,1 g, 116 mmol) en THF (150 mL) se añadió KHMDS (1 M, 232 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas, luego la solución de pentan-3-ona (5,0 g, 58,1 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. Se inactivó la reacción con H₂O (80 mL) a 0 °C. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se acidificó con HCl al 10% a pH = 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 3:1) para dar ácido 7-etilnon-6-enoico (9,8 g, bruto) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,06 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 6H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,02 - 0,92 (m, 6H).

[0385] Paso 2: 7-etilnon-6-en-1-ol



[0386] A una mezcla de ácido 7-etilnon-6-enoico (9,8 g, bruto, 53,2 mmol) en THF (150 mL) se añadió LAH (2,5 M, 19,2 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N₂. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo, se añadió lentamente Na₂SO₄ · 10H₂O (50 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, luego se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (50 mL × 3). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 3:1) para dar 7-etilnon-6-en-1-ol (3,0 g, rendimiento del 33%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,07 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,09 - 1,96 (m, 6H), 1,64 - 1,54 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 5H), 1,03 - 0,92 (m, 6H).

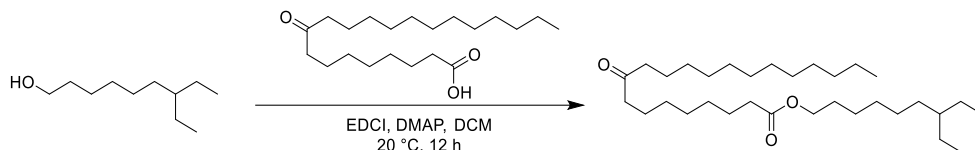
[0387] Paso 3: 7-etilnonan-1-ol



[0388] A Una mezcla de 7-etilnon-6-en-1-ol (3,0 g, 17,6 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (1 g, 10% de pureza) bajo atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (30 psi) a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, la torta de filtración se lavó con MeOH (50 mL × 3) y el filtro se concentró al vacío para dar 7-etilnonan-1-ol (3,0 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,61 - 1,53 (m, 2H),

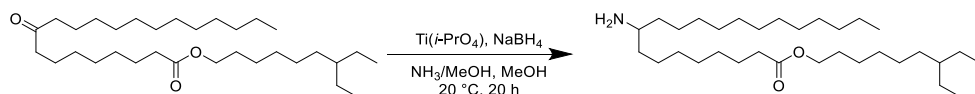
1,44 - 1,20 (m, 12H), 1,18 - 1,11 (m, 1H), 0,84 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

[0389] Paso 4: 9-oxohenicosanoato de 7-etilnonilo



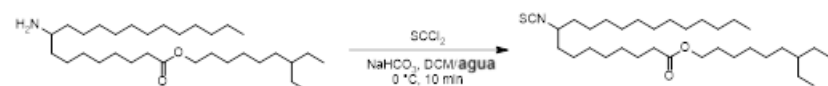
[0390] A una mezcla de ácido 9-oxohenicosanoico (3,0 g, 8,81 mmol) y 7-etilnonan-1-ol (1,52 g, 8,81 mmol) en DCM (50 mL) se añadió EDCI (3,38 g, 17,6 mmol) y DMAP (2,15 g, 17,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 9-oxohenicosanoato de 7-etilnonilo (2,4 g, rendimiento del 55%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,65 - 1,59 (m, 4H), 1,57 - 1,50 (m, 4H), 1,36 - 1,18 (m, 37H), 0,91 - 0,80 (m, 9H).

[0391] Paso 5: 9-aminohenicosanoato de 7-etilnonilo



[0392] A una mezcla de 9-oxohenicosanoato de 7-etilnonilo (2,4 g, 4,85 mmol) en MeOH (50 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 20 mL), se añadió tetraisopropoxititanio (2,76 g, 9,70 mmol, 2,86 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. Luego se añadió lentamente NaBH₄ (366,99 mg, 9,70 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 16 horas. La TLC mostró que se detectó una mancha principal. La mezcla se inactivó con agua (100 mL) y se diluyó con DCM (150 mL). La mezcla se filtró a través de Celite. Se extrajo la fase acuosa con DCM (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 10:1) para obtener 9-aminohenicosanoato de 7-etilnonilo (1,17 g, rendimiento del 49 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,80 (br s, 1H), 2,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 4H), 1,53 - 1,21 (m, 44H), 1,18 - 1,12 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 6H).

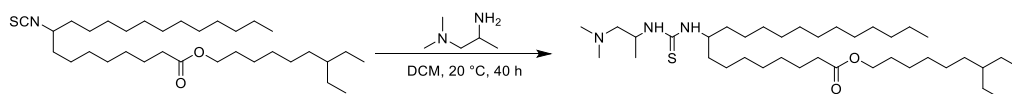
[0393] Paso 6: 9-isotiocianatohenicosanoato de 7-etilnonilo



[0394] A una mezcla de 9-aminohenicosanoato de 7-etilnonilo (370 mg, 746 μmol) en DCM (20 mL) y agua (10 mL) se añadió NaHCO₃ (439 mg, 5,22 mmol) y dicloruro de tiocarbonilo (172 mg, 1,49 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 9-isotiocianatohenicosanoato de 7-etilnonilo (350 mg, rendimiento del 87%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 6H), 1,40 - 1,22

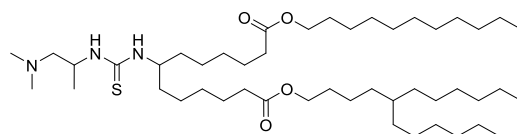
(m, 42H), 1,18 - 1,11 (m, 1H), 0,92 - 0,81 (m, 9H).

[0395] Paso 7: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 7-etilnonilo



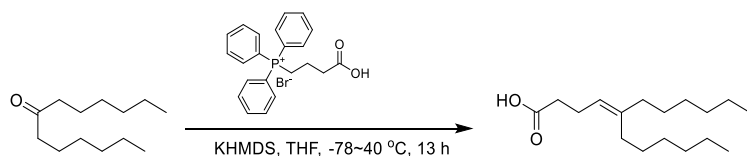
[0396] Una mezcla de 9-isotiocianatohexacosanoato de 7-etilnonilo (350 mg, 651 μ mol) y N¹,N¹-
 5 dimetilpropano-1,2-diamina (133 mg, 1,30 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 20 °C durante 40
 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró
 al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y HCl (1 N, 20 mL). La fase orgánica se
 separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄
 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna:
 10 Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 50% - 80%
 B durante 20 min) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanoato de 7-
 etilnonilo (193,0 mg, rendimiento del 46%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
 δ 9,60 (br s, 1H), 6,07 (br s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 - 3,68 (m, 1H),
 2,82 - 2,60 (m, 1H), 2,46 - 2,24 (m, 9H), 1,70 - 1,55 (m, 4H), 1,45 - 1,19 (m, 47H), 1,18 - 1,11
 15 (m, 1H), 0,98 - 0,77 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 3,181
 min; MS calculado: 639,6, MS encontrado: 640,5 [M+H]⁺.

[0397] Ejemplo 36: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de 1-(5-



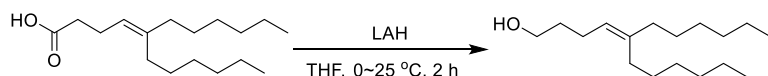
hexilundecilo) 13-undecilo

[0398] Paso 1: ácido 5-hexilundec-4-enoico



[0399] A una mezcla de bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio (21,6 g, 50,4 mmol) en THF
 (100 mL) se añadió KHMDS (1 M, 101 mL) a -78 °C, luego la mezcla se agitó a 40 °C durante
 1 hora, luego la solución de tridecan-7-ona (5 g, 25,2 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C, luego la
 mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se inactivó la reacción con H₂O (50 mL) a 0 °C. Las
 25 dos capas se separaron y la capa acuosa se acidificó con HCl al 10% a pH = 2. La capa acuosa
 se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100
 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se
 purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0 a 1/2) para dar ácido 5-
 hexilundec-4-enoico (0,9 g, rendimiento del 13,3%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz,
 30 CDCl₃) δ 5,08 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 4H), 2,04 - 1,94 (m, 4H), 1,41 - 1,27 (m, 16H),
 0,91 - 0,87 (m, 6H).

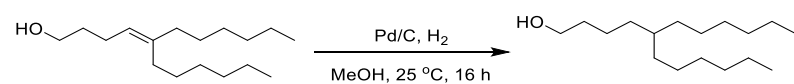
[0400] Paso 2: 5-hexilundec-4-en-1-ol



[0401] A una mezcla de ácido 5-hexilundec-4-enoico (900 mg, 3,35 mmol) en THF (10 mL) se
 35 añadió LiAlH₄ (2,5 M, 2,01 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se dejó calentar a 25 °C

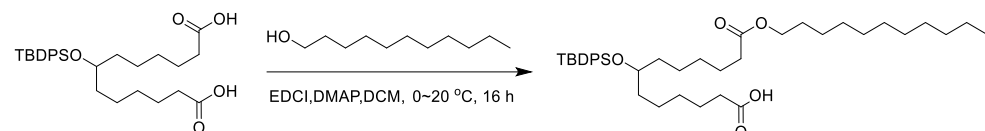
y se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. Luego de completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Luego, se añadió lentamente Na₂SO₄·10H₂O (5 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, luego se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (50 mL × 3). El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar 5-hexilundec-4-en-1-ol (430 mg, rendimiento del 50,4%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 4H), 1,63 (quin, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 16H), 0,93 - 0,86 (m, 6H).

[0402] Paso 3: 5-hexilundecan-1-ol



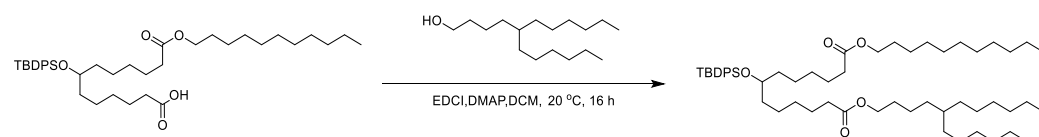
[0403] Una mezcla de 5-hexilundec-4-en-1-ol (430 mg, 1,69 mmol), Pd/C (300 mg, 10 % de pureza) en MeOH (10 mL) bajo atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (30 psi) a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (50 mL × 3) y el filtro se concentró para dar 5-hexilundecan-1-ol (380 mg, rendimiento del 87,7%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 1,39 - 1,22 (m, 26H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

[0404] Paso 4: Ácido 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)-13-oxo-13-(undeciloxi)tridecanoico



[0405] A una mezcla de ácido 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioico (6,8 g, 13,6 mmol) y EDCI (2,61 g, 13,6 mmol), DMAP (1,67 g, 13,6 mmol) en DCM (100 mL) se añadió la solución de undecan-1-ol (1,88 g, 10,9 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar ácido 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)-13-oxo-13-(undeciloxi)tridecanoico (2 g, rendimiento del 22,5%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,64 (m, 4H), 7,45 - 7,33 (m, 6H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 4H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 4H), 1,45 - 1,37 (m, 4H), 1,33 - 1,12 (m, 24H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,86 (m, 3H).

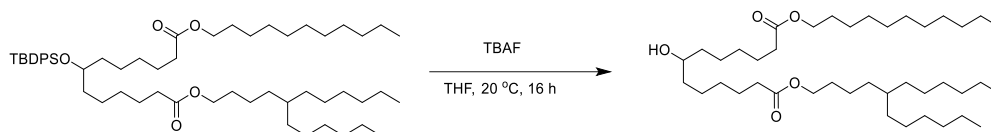
[0406] Paso 5: 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo



[0407] Una mezcla de ácido 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)-13-oxo-13-(undeciloxi)tridecanoico (1 g, 1,53 mmol), 5-hexilundecan-1-ol (380 mg, 1,48 mmol), EDCI (284 mg, 1,48 mmol), DMAP (181 mg, 1,48 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de 1-(5-hexilundecil) 13-undecilo (900 mg, rendimiento del 68,1%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7,69 - 7,64 (m, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 6H), 4,10 - 4,02 (m, 4H), 3,70 (quin, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 4H), 1,55 - 1,48 (m, 4H), 1,44 - 1,37 (m, 4H), 1,34 - 1,19 (m, 45H), 1,18 - 1,12 (m, 4H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

[0408] Paso 6: 7-hidroxitridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo



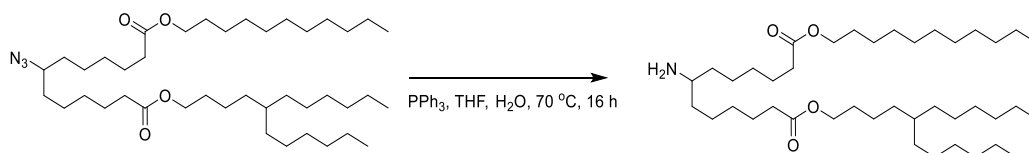
[0409] A una mezcla de 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo (900 mg, 1,01 mmol) en THF (10 mL) se añadió TBAF (1 M, 5,05 mL) a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (2×50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar 7-hidroxitridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo (600 mg, rendimiento del 91,0%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,11 - 4,02 (m, 4H), 3,58 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 1,69 - 1,58 (m, 8H), 1,50 - 1,22 (m, 53H), 0,93 - 0,85 (m, 9H).

[0410] Paso 7: 7-azidotridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo



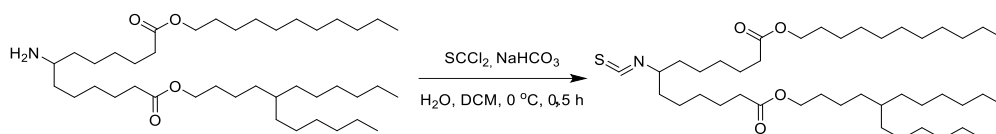
[0411] A una mezcla de 7-hidroxitridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo (600 mg, 918 μmol) en THF (10 mL) se añadió PPh_3 (482 mg, 1,84 mmol), DIAD (372 mg, 1,84 mmol, 356 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,1 hora, luego se añadió DPPA (506 mg, 1,84 mmol, 396 μL) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 7-azidotridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo (600 mg, rendimiento del 96,3%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,10 - 4,04 (m, 4H), 3,23 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 8H), 1,50 (s, 2H), 1,40 - 1,19 (m, 51H), 0,91 - 0,87 (m, 9H).

[0412] Paso 8: 7-aminotridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo



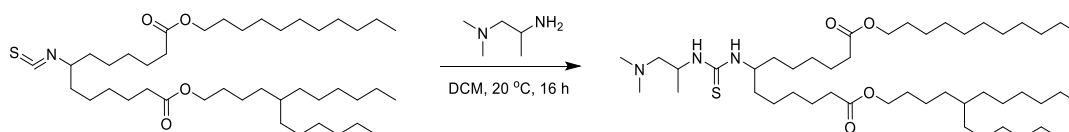
[0413] Una mezcla de 7-azidotridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo (600 mg, 885 μmol), PPh_3 (464 mg, 1,77 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (4 mL) se agitó a 70 °C en atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 7-aminotridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo (510 mg, rendimiento del 88,4%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 - 8,11 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 4H), 3,28 - 3,09 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 4H), 1,80 - 1,60 (m, 10H), 1,53 - 1,18 (m, 51H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 9H).

[0414] Paso 9: 7-isotiocianatotridecanodioato de 1-(5-hexilundecil) 13-undecilo



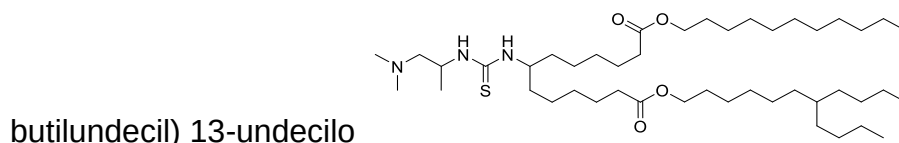
[0415] A una mezcla de 7-aminotridecanodioato de 1-(5-hexilundecil) 13-undecilo (300 mg, 460 μ mol) y NaHCO_3 (271 mg, 3,22 mmol) en DCM (15 mL) y H_2O (15 mL) se añadió SCCl_2 (68,8 mg, 598 μ mol, 45,9 μ L) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 7/100) para dar 7-isotiocianatotridecanodioato de 1-(5-hexilundecil) 13-undecilo (270 mg, rendimiento del 84,6%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,11 - 4,03 (m, 4H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 10H), 1,53 - 1,14 (m, 51H), 0,94 - 0,85 (m, 9H).

[0416] Paso 10: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de 1-(5-hexilundecil) 13-undecilo

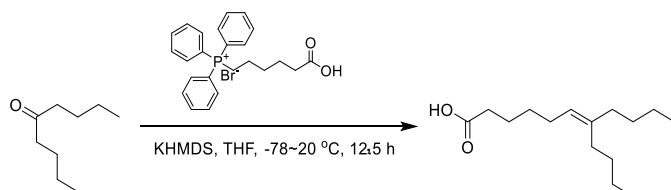


[0417] Una mezcla de 7-isotiocianatotridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo (270 mg, 389 μ mol), N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (79,5 mg, 778 μ mol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (1N, 10 mL), NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65%-95% B durante 20 min) para dar 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de 1-(5-hexilundecil) 13-undecilo (142,8 mg, rendimiento del 44,8%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,38 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 4H), 2,78 - 2,57 (m, 1H), 2,43 - 2,22 (m, 10H), 1,69 - 1,52 (m, 10H), 1,49 - 1,20 (m, 56H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 97,22%, R_t = 4,822 min; MS calculado: 795,7, MS encontrado: 796,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0418] Ejemplo 37: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de 1-(7-



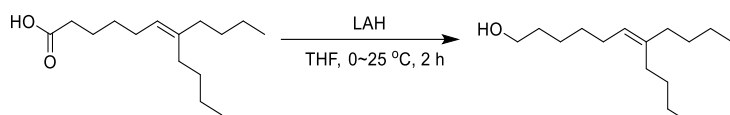
[0419] Paso1: Ácido 7-butilundec-6-enoico



[0420] A una mezcla de bromuro de (5-carboxipentil)trifenilfosfonio (32,2 g, 70,3 mmol) en THF (100 mL) se añadió KHMDS (1 M, 141 mL) a -78 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante

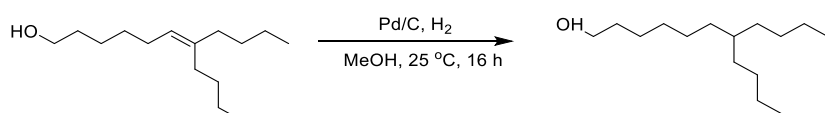
0,5 horas, luego la solución de nonan-5-ona (5 g, 35,2 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se inactivó la reacción con H₂O (50 mL) a 0 °C. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se acidificó con HCl al 10% a pH = 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/2) para dar ácido 7-butilundec-6-enoico (8,2 g, rendimiento del 97,0%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 6H), 1,65 (quin, J = 7,6 Hz, 2H), 1,45 - 1,27 (m, 10H), 0,93 - 0,88 (m, 6H).

[0421] Paso 2: 7-butilundec-6-en-1-ol



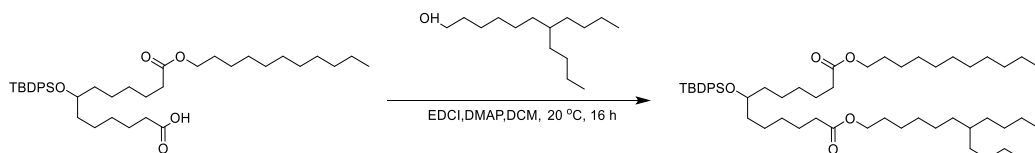
[0422] A una mezcla de ácido 7-butilundec-6-enoico (8,2 g, 34,11 mmol) en THF (100 mL) se añadió LiAlH₄ (2,5 M, 17,7 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. Luego de completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Luego, se añadió lentamente Na₂SO₄ · 10H₂O (30 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, luego se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (50 mL × 3). El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/20) para dar 7-butilundec-6-en-1-ol (3,86 g, rendimiento del 50,0%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,10 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 6H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,38 - 1,25 (m, 12H), 0,94 - 0,88 (m, 6H).

[0423] Paso 3: 7-butilundecan-1-ol



[0424] Una mezcla de 7-butilundec-6-en-1-ol (3,86 g, 17,1 mmol), Pd/C (1,0 g, 10 % de pureza) en MeOH (40 mL) bajo N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (30 psi) a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (50 mL × 3) y el filtro se concentró para dar 7-butilundecan-1-ol (3,5 g, rendimiento del 89,9%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,40 - 1,18 (m, 21H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

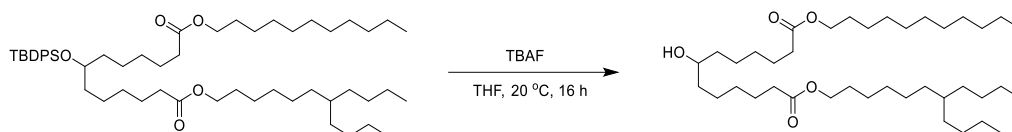
[0425] Paso 4: 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo



[0426] Una mezcla de ácido 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)-13-oxo-13-(undeciloxy)tridecanoico (1 g, 1,53 mmol), 7-butilundecan-1-ol (420 mg, 1,84 mmol), EDCI (294 mg, 1,53 mmol), DMAP (187 mg, 1,53 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:

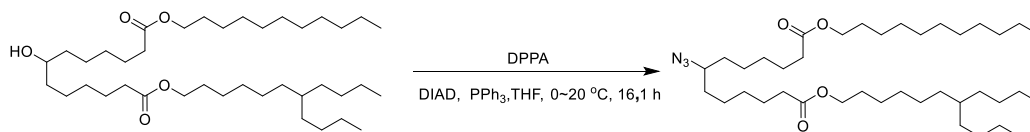
PE = 0 a 1/10) para dar 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (1,2 g, rendimiento del 90,8%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,69 - 7,63 (m, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 6H), 4,05 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 3,70 (quin, J = 5,5 Hz, 1H), 2,22 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,65 - 1,58 (m, 4H), 1,54 - 1,48 (m, 4H), 1,43 - 1,37 (m, 4H), 1,35 - 1,21 (m, 41H), 1,18 - 1,12 (m, 4H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,88 (m, 9H).

[0427] Paso 5: 7-hidroxitridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo



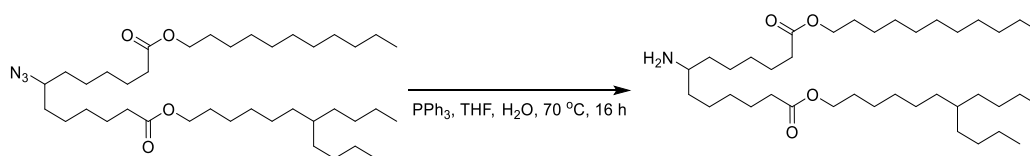
[0428] A una mezcla de 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (1,2 g, 1,39 mmol) en THF (15 mL) se añadió TBAF (1 M, 6,95 mL) a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar 7-hidroxitridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (780 mg, rendimiento del 89,8%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 8H), 1,48 - 1,22 (m, 49H), 0,93 - 0,86 (m, 9H).

[0429] Paso 6: 7-azidotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo



[0430] A una mezcla de 7-hidroxitridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (780 mg, 1,25 mmol) en THF (15 mL) se añadió PPh_3 (655 mg, 2,50 mmol), DIAD (505 mg, 2,50 mmol, 484 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,1 hora, luego se añadió DPPA (687 mg, 2,50 mmol, 539 μL) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 7-azidotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (740 mg, rendimiento del 91,2%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,69 - 1,59 (m, 8H), 1,51 - 1,49 (m, 2H), 1,41 - 1,18 (m, 47H), 0,94 - 0,86 (m, 9H).

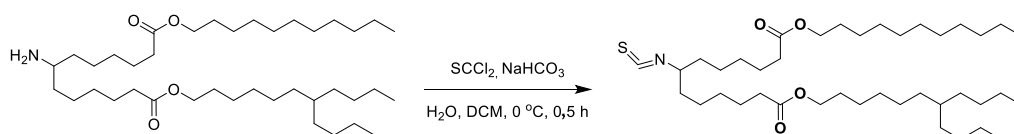
[0431] Paso 7: 7-aminotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo



[0432] Una mezcla de 7-azidotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (740 mg, 1,14 mmol), PPh_3 (597 mg, 2,28 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (4 mL) se agitó a 70 °C en atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH: DCM = 0 a 1/10) para dar 7-aminotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (630 mg, rendimiento del 88,7%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 - 8,20 (m, 2H), 4,06 (q, J = 6,8 Hz,

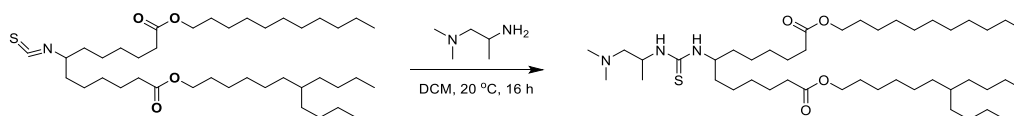
4H), 3,27 - 3,08 (m, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,80 - 1,61 (m, 10H), 1,52 - 1,16 (m, 47H), 0,94 - 0,85 (m, 9H).

[0433] Paso 8: 7-isotiocianatotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo



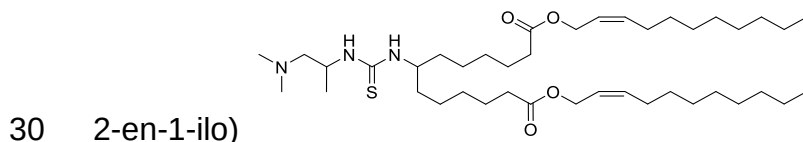
5 [0434] A una mezcla de 7-aminotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (300 mg, 481 μ mol) y NaHCO_3 (283 mg, 3,37 mmol) en DCM (15 mL) y H_2O (15 mL) se añadió SCCl_2 (71,9 mg, 625 μ mol, 47,9 μ L) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por
10 cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 7/100) para dar 7-isotiocianatotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (310 mg, rendimiento del 96,8%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 10H), 1,52 - 1,20 (m, 47H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

[0435] Paso 9: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de 1-(7-butilundecil)
15 13-undecilo

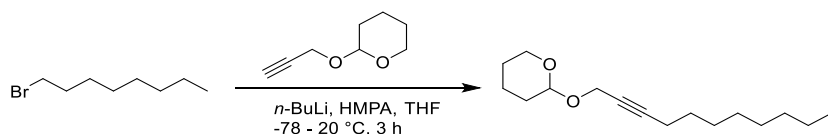


[0436] Una mezcla de 7-isotiocianatotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (310 mg, 465 μ mol), N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (95,11 mg, 930,81 μ mol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (1N, 10 mL),
20 NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 55%-85% B durante 20 min) para dar 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (191,1 mg, rendimiento del 53,5%) como un aceite amarillo claro. ^1H
25 NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,43 - 4,20 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 4,03 - 3,48 (m, 1H), 2,92 - 2,64 (m, 1H), 2,63 - 2,08 (m, 11H), 1,72 - 1,45 (m, 12H), 1,40 - 1,17 (m, 48H), 0,99 - 0,80 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,825 min; MS calculado: 767,7, MS encontrado: 768,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0437] Ejemplo 38: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de di((Z)-undec-



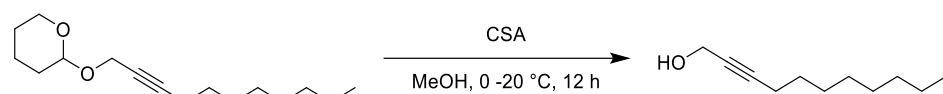
[0438] Paso 1: 2-(undec-2-in-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano



[0439] A una mezcla de 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (36,3 g, 259 mmol, 36,4 mL) en THF (400 mL) se añadió $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 113,9 mL) a -78 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla

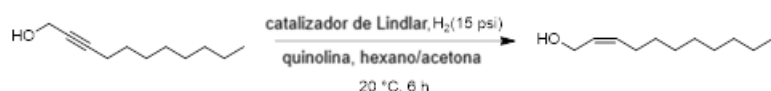
se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego se añadió gota a gota 1-bromooctano (50 g, 259 mmol, 45,1 mL) en HMPA (50,0 g, 279 mmol, 48,8 mL). La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se inactivó con NH₄Cl saturado (200 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 2-(undec-2-in-1-ilo)tetrahydro-2H-pirano (43 g, bruto) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,83 (q, J = 3,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,67 - 1,48 (m, 6H), 1,33 - 1,25 (m, 10H), 0,92 - 0,77 (m, 3H).

[0440] Paso 2: undec-2-in-1-ol



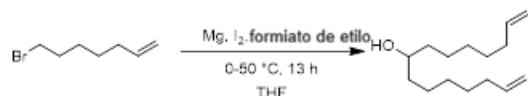
[0441] A una mezcla de 2-(undec-2-in-1-ilo)tetrahydro-2H-pirano (37 g, bruto, 147 mmol) en MeOH (500 mL) se añadió ácido [rac-(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico (CSA) (1,70 g, 7,33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar undec-2-in-1-ol (5,0 g, rendimiento del 20 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,26 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 2,24 - 2,18 (m, 2H), 1,54 - 1,46 (m, 2H), 1,42 - 1,24 (m, 10H), 0,92 - 0,86 (m, 3H).

[0442] Paso 3: (Z)-undec-2-en-1-ol



[0443] A una mezcla de undec-2-in-1-ol (5,7 g, 33,9 mmol) en hexano (200 mL) y acetona (40 mL) se añadió quinolina (57 mL) y catalizador de Lindlar (285 mg) bajo atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (15 psi) a 20 °C durante 6 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M a pH = 6. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 5:1) para dar (Z)-undec-2-en-1-ol (5,7 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,64 - 5,51 (m, 2H), 4,20 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,39 - 1,21 (m, 13H), 0,93 - 0,85 (m, 3H).

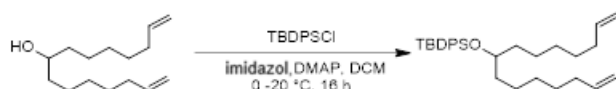
[0444] Paso 4: pentadeca-1,14-dien-8-ol



[0445] A un frasco de tres bocas de 1 L en secado, se añadió Mg recientemente activado (13,7

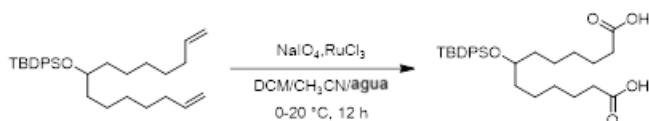
g, 565 mmol) y I_2 (14,5 mg, cat.) y el matraz se equipó con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, y se enjuagó con atmósfera de N_2 y se añadió THF (60 mL) al matraz con jeringa. Se disolvió 7-bromohept-1-eno (50,0 g, 282 mmol) en THF (100 mL) y se añadió al embudo de adición. Se agregaron aproximadamente 30 mL de esta solución a las virutas de Mg mientras se agitaba vigorosamente y calentando con pistola alta. Se observó una reacción exotérmica y el THF comenzó a refluir. El resto de la solución de bromuro se añadió gota a gota mientras se mantenía la reacción bajo reflujo suave. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar en baño de hielo, el formiato de etilo (9,41 g, 127 mmol, 10,2 mL) en THF (100 mL) se transfirió al embudo de adición y se agregó gota a gota a la mezcla de reacción con agitación a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . La TLC mostró que se observó una mancha principal. La reacción se detuvo añadiendo acetona (50 mL) bajo un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató con H_2SO_4 ac. (10 % en volumen, 200 mL) lentamente hasta que la solución se volvió homogénea y las capas se separaron. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar pentadeca-1,14-dien-8-ol (28,5 g, bruto) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,88 - 5,75 (m, 2H), 5,06 - 4,88 (m, 4H), 3,59 (br s, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 4H), 1,52 - 1,29 (m, 16H).

[0446] Paso 5: (pentadeca-1,14-dien-8-iloxi)difenilsilano de terc-butilo



[0447] A una mezcla de pentadeca-1,14-dien-8-ol (28,5 g, bruto, 127 mmol) en DCM (400 mL) se añadió imidazol (34,6 g, 508 mmol) y DMAP (3,10 g, 25,4 mmol). Luego se añadió TBDPSCI (69,9 g, 254 mmol, 65 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó completamente con $NaHCO_3$ saturado (400 mL), se diluyó con DCM (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar (pentadeca-1,14-dien-8-iloxi)difenilsilano de terc-butilo (58,0 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 - 7,63 (m, 4H), 7,46 - 7,33 (m, 6H), 5,84 - 5,72 (m, 2H), 5,01 - 4,87 (m, 4H), 3,71 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 1,98 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,42 - 1,37 (m, 4H), 1,33 - 1,10 (m, 12H), 1,06 (s, 9H).

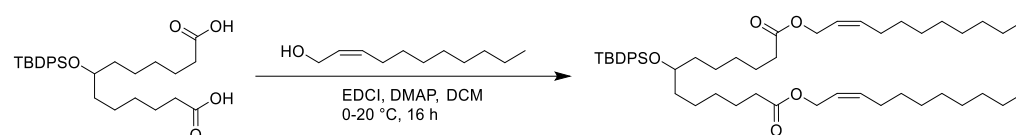
[0448] Paso 6: Ácido 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioico



[0449] A una mezcla de terc-butyl(pentadeca-1,14-dien-8-iloxi)difenilsilano (28 g, 60,5 mmol) en CH_3CN (300 mL) y DCM (300 mL) se añadió $RuCl_3$ (2,51 g, 12,1 mmol) y una solución de $NaIO_4$ (129 g, 605 mmol) en agua (300 mL) gota a gota bajo atmósfera de N_2 a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . La TLC mostró que el material de

partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (200 mL). La mezcla se ajustó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se extrajo con DCM (500 mL×3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar ácido 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioico (20,0 g, rendimiento del 66%) como una goma castaña. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,33 (m, 6H), 3,71 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 4H), 1,53 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 1,46 - 1,37 (m, 4H), 1,27 - 1,13 (m, 8H), 1,05 (s, 9H).

[0450] Paso 7: 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo)



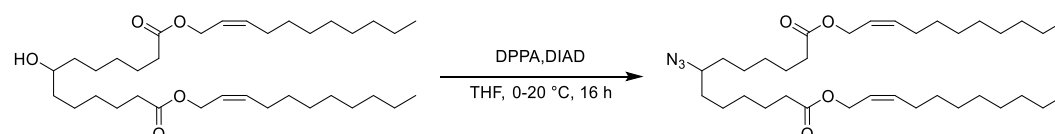
[0451] A una mezcla de ácido 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioico (4,0 g, 8,02 mmol) y (Z)-undec-2-en-1-ol (2,73 g, 16,0 mmol) en DCM (100 mL) se añadieron EDCI (6,15 g, 32,1 mmol) y DMAP (3,92 g, 32,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (4,3 g, rendimiento del 67%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,32 (m, 6H), 5,69 - 5,60 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,69 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,23 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,13 - 2,01 (m, 4H), 1,59 - 1,47 (m, 4H), 1,46 - 1,14 (m, 36H), 1,05 (s, 9H), 0,93 - 0,82 (m, 6H).

[0452] Paso 8: 7-hidroxitridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo)



[0453] A una mezcla de 7-((terc-butildifenilsilil)oxi)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (4,3 g, 5,35 mmol) en THF (50 mL) se añadió TBAF (1 M, 21 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (80 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 4:1) para dar 7-hidroxitridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (2,3 g, rendimiento del 76%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,69 - 5,47 (m, 4H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,16 - 2,06 (m, 4H), 1,69 - 1,60 (m, 4H), 1,52 - 1,24 (m, 36H), 0,92 - 0,85 (m, 6H).

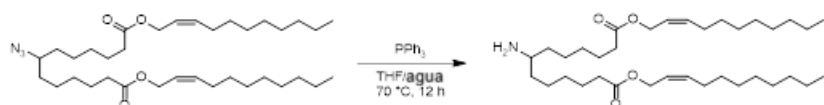
[0454] Paso 9: 7-azidotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo)



[0455] A una mezcla de 7-hidroxitridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (2,3 g, 4,07 mmol)

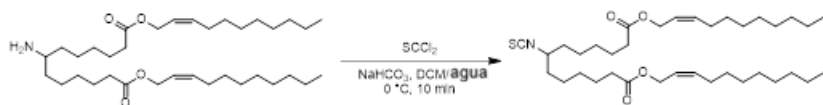
en THF (50 mL) se añadió PPh₃ (2,14 g, 8,14 mmol) y DIAD (1,65 g, 8,14 mmol, 1,58 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. Luego, se añadió DPPA (2,24 g, 8,14 mmol, 1,76 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 7-azidotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (3,2 g, bruto) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,70 - 5,61 (m, 2H), 5,58 - 5,47 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,65 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,53 - 1,47 (m, 4H), 1,40 - 1,22 (m, 32H), 0,93 - 0,85 (m, 6H).

[0456] Paso 10: 7-aminotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo)



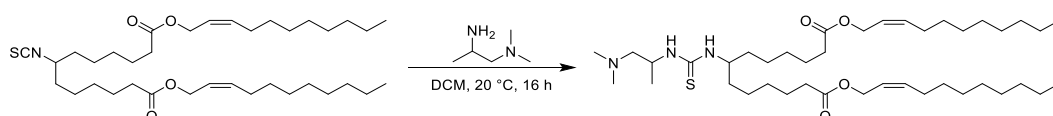
[0457] Una mezcla de 7-azidotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (3,2 g, bruto, 4,07 mmol) y PPh₃ (2,13 g, 8,14 mmol) en THF (40 mL) y agua (8 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 15:1) para dar 7-aminotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (2,9 g, bruto) como un semisólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,70 - 5,59 (m, 2H), 5,55 - 5,47 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 2,70 (br s, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,16 - 2,02 (m, 4H), 1,64 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,45 - 1,19 (m, 36H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

[0458] Paso 11: 7-isotiocianatotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo)



[0459] A una mezcla de 7-aminotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (1 g, bruto, 1,33 mmol) en DCM (50 mL) y agua (20 mL) se añadió NaHCO₃ (782 mg, 9,31 mmol) y dicloruro de tiocarbonilo (306 mg, 2,66 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 7-isotiocianatotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (400 mg, rendimiento del 49%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,70 - 5,61 (m, 2H), 5,57 - 5,48 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,33 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,11 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,71 - 1,58 (m, 8H), 1,44 - 1,22 (m, 32H), 0,92 - 0,84 (m, 6H).

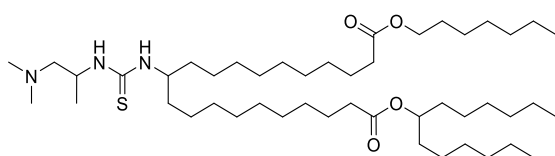
[0460] Paso 12: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo)



[0461] Una mezcla de 7-isotiocianatotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (200 mg, 330

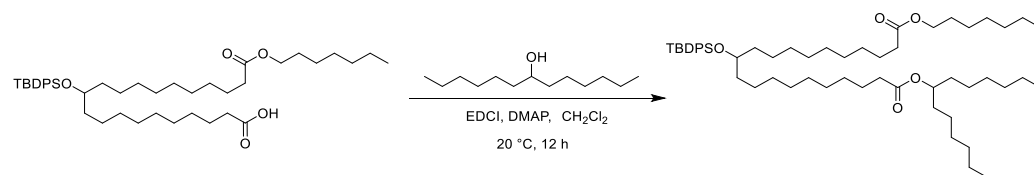
μmol) y N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (67,5 mg, 660 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 45%-75% B durante 20 min) para dar 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (97,2 mg, rendimiento del 42%, 100% de pureza) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,69 - 5,59 (m, 2H), 5,57 - 5,45 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,48 - 3,98 (m, 2H), 3,11 - 2,88 (m, 1H), 2,80 - 2,40 (m, 6H), 2,37 - 2,25 (m, 5H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 4H), 1,51 - 1,21 (m, 39H), 0,96 - 0,78 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 1,995 min; MS calculado: 707,6, MS encontrado: 708,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0462] Ejemplo 39: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de 1-heptil



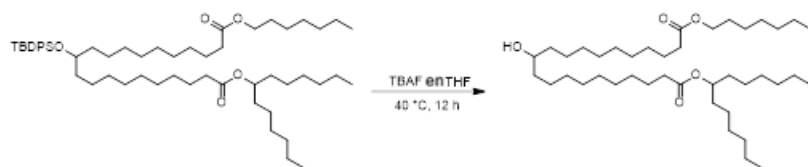
21-(tridecan-7-ilo)

[0463] Paso 1: 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo)



[0464] A una mezcla de ácido 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)-21-(heptiloxi)-21-oxohenicosanoico (4,1 g, 5,78 mmol) en DCM (50 mL) se añadieron EDCI (2,22 g, 11,56 mmol) y DMAP (1,41 g, 11,56 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió tridecan-7-ol (1,39 g, 6,94 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (4,3 g, rendimiento del 83%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 - 7,65 (m, 4H), 7,44 - 7,33 (m, 6H), 4,88 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,70 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 6H), 1,54 - 1,48 (m, 4H), 1,43 - 1,09 (m, 52H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,85 (m, 9H).

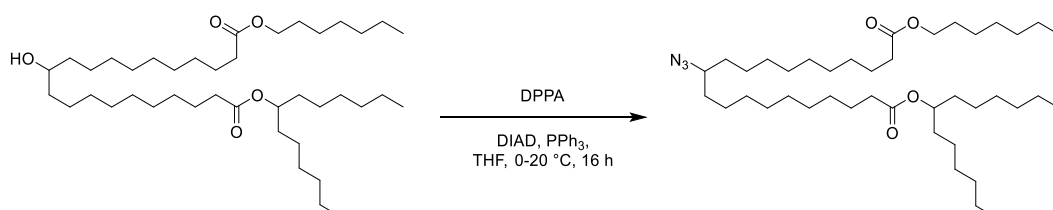
[0465] Paso 2: 11-hidroxihenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo)



[0466] A una mezcla de 11-((terc-butildifenilsilil)oxi)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (4,3 g, 4,82 mmol) en THF (50 mL) se añadió TBAF (1 M, 24 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (80 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase

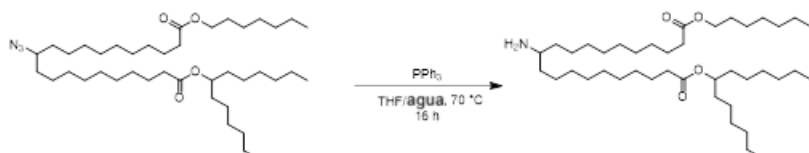
orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 4:1) para dar 11-hidroxihenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (2,7 g, bruto) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 4H), 1,68-1,57 (m, 6H), 1,55 - 1,47 (m, 4H), 1,46 - 1,39 (m, 4H), 1,29 (br s, 48H), 0,92 - 0,83 (m, 9H).

[0467] Paso 3: 11-azidohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo)



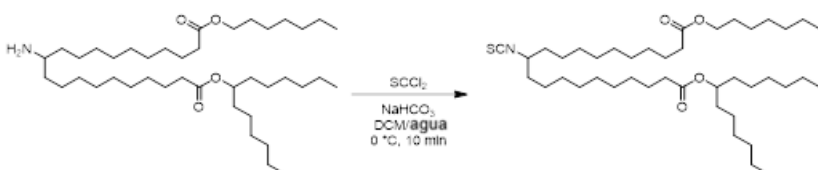
[0468] A una mezcla de 11-hidroxihenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (2,7 g, bruto, 4,13 mmol) en THF (80 mL) se añadió PPh₃ (2,17 g, 8,27 mmol) y DIAD (1,67 g, 8,27 mmol, 1,60 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min, luego se añadió DPPA (2,28 g, 8,27 mmol, 1,78 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar 11-azidohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (2,0 g, rendimiento del 71%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,88 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 4H), 1,62 (q, J = 7,2 Hz, 6H), 1,55 - 1,47 (m, 8H), 1,38 - 1,20 (m, 48H), 0,94 - 0,84 (m, 9H).

[0469] Paso 4: 11-aminohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo)



[0470] Una mezcla de 11-azidohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (2,0 g, 2,95 mmol) y PPh₃ (1,55 g, 5,90 mmol) en THF (50 mL)/agua (10 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 11-aminohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (2,4 g, rendimiento del 80%, 64% de pureza) como un semisólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (br s, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 4H), 1,68 - 1,55 (m, 6H), 1,54 - 1,48 (m, 4H), 1,43 - 1,17 (m, 52H), 0,91 - 0,84 (m, 9H).

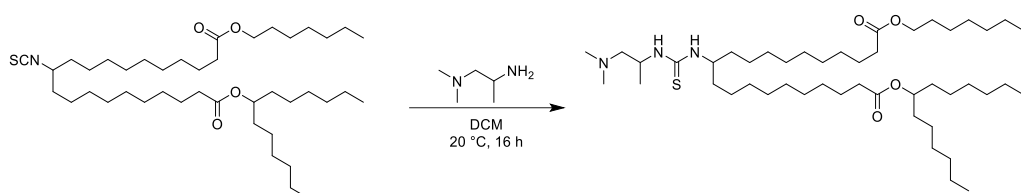
[0471] Paso 5: 11-isotiocianatohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo)



[0472] A una mezcla de 11-aminohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (1,4 g, 1,37 mmol, 64 % de pureza) en DCM (50 mL) y agua (20 mL) se añadió NaHCO₃ (808 mg, 9,62

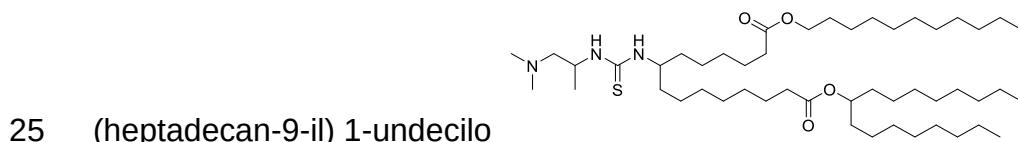
mmol) y dicloruro de tiocarbonilo (316 mg, 2,75 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 11-isotiocianatohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (600 mg, rendimiento del 63%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,88 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 8H), 1,53 - 1,47 (m, 6H), 1,39 - 1,23 (m, 48H), 0,92 - 0,86 (m, 9H).

[0473] Paso 6: 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo)

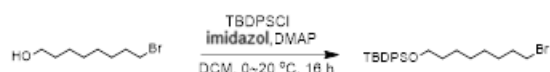


[0474] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (200 mg, 288 μmol) y N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (58,9 mg, 576 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 75% - 98% B durante 13 min) para dar 11-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (128,4 mg, rendimiento del 56%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (br s, 1H), 5,82 (br s, 1H), 4,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (br s, 1H), 2,67 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,22 (m, 11H), 1,67 - 1,57 (m, 6H), 1,56 - 1,46 (m, 6H), 1,40 - 1,17 (m, 53H), 0,95 - 0,83 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 6,231 min; MS calculado: 795,7, MS encontrado: 796,9 [M+H]⁺.

[0475] Ejemplo 40: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-



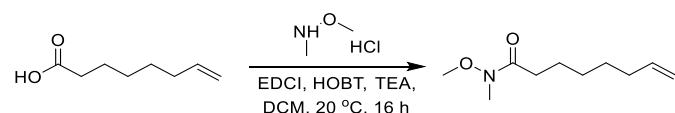
[0476] Paso 1: ((8-bromooctil)oxi)(terc-butil)difenilsilano



[0477] A una mezcla de 8-bromooctan-1-ol (10 g, 47,8 mmol, 8,20 mL), imidazol (13,0 g, 191 mmol), DMAP (1,17 g, 9,56 mmol) en DCM (150 mL) se añadió TBDPSCI (26,3 g, 95,6 mmol, 24,5 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (100 mL), se extrajo con DCM (100 mL × 2). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/50) para dar ((8-bromooctil)oxi)(terc-butil)difenilsilano (17,1 g, rendimiento del 79,9%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 - 7,62 (m, 4H), 7,47 - 7,34 (m, 6H),

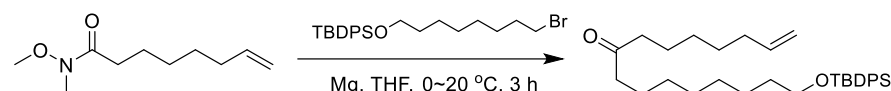
3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 2H), 1,47 - 1,27 (m, 8H), 1,06 (s, 9H).

[0478] Paso 2: N-metoxi-N-metiloct-7-enamida



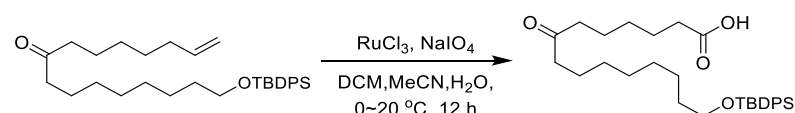
5 [0479] Una mezcla de ácido oct-7-enoico (5,0 g, 35,2 mmol), clorhidrato de N-
metoximetanamina (5,14 g, 52,7 mmol), EDCI (13,5 g, 70,3 mmol), HOBt (9,50 g, 70,3 mmol),
TEA (14,2 g, 141 mmol, 19,6 mL) en DCM (100 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La
mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (100 mL) y se extrajo con DCM (80 mL ×
2). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro,
10 se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna
(SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar N-metoxi-N-metiloct-7-enamida (6,3 g, rendimiento del
96,7%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,90 - 5,70 (m, 1H), 5,08 - 4,88
(m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m,
2H), 1,48 - 1,31 (m, 4H).

15 [0480] Paso 3: 16-((terc-butildifenilsilil)oxi)hexadec-1-en-8-ona



[0481] A un matraz de secado de tres bocas de 250 mL, se añadieron Mg (2,72 g, 111 mmol) e I₂ (28,4 mg, 112 μmol) y el matraz se equipó con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, luego se añadió THF (10 mL) al matraz y la solución de ((8-bromooctil)oxi)(terc-butil)difenilsilano (5,0 g, 11,2 mmol) en THF (40 mL) se añadió lentamente al matraz a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se añadió a la solución de N-metoxi-N-metiloct-7-enamida (1,7 g, 9,18 mmol) en THF (10 mL) se añadió lentamente a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (40 mL) a 0 °C, luego la mezcla se calentó hasta 20 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 7/100) para dar 16-((terc-butildifenilsilil)oxi)hexadec-1-en-8-ona (3,96 g, rendimiento del 87,7%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 - 7,66 (m, 4H), 7,44 - 7,35 (m, 6H), 5,90 - 5,71 (m, 1H), 5,09 - 4,88 (m, 2H), 3,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 4H), 2,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,62 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,30 (m, 2H), 1,30 - 1,24 (m, 8H), 1,06 (s, 9H), 0,92 - 0,83 (m, 2H).

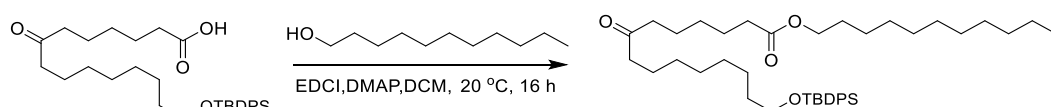
[0482] Paso 4: Ácido 15-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-oxopentadecanoico



35 [0483] A una mezcla de 16-((terc-butildifenilsilil)oxi)hexadec-1-en-8-ona (3,4 g, 6,90 mmol) en DCM (50 mL) y MeCN (50 mL) se añadió RuCl₃ (143 mg, 690 µmol). Luego se añadió gota a gota una solución de NaIO₄ (7,38 g, 34,5 mmol) en H₂O (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a

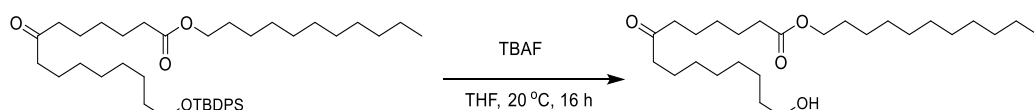
20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 mL). La mezcla se ajustó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM (100 mL), el filtrado se extrajo con DCM (3 × 80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/2) para dar ácido 15-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-oxopentadecanoico (1,78 g, rendimiento del 50,4%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 - 7,65 (m, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 6H), 1,72 - 1,51 (m, 8H), 1,39 - 1,31 (m, 4H), 1,29 - 1,24 (m, 6H), 1,06 (s, 9H).

10 [0484] Paso 5: 15-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-oxopentadecanoato de undecilo



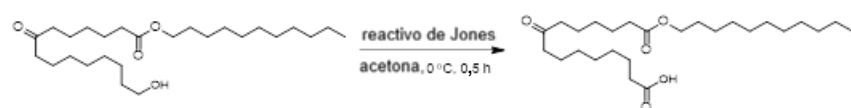
[0485] Una mezcla de ácido 15-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-oxopentadecanoico (1,78 g, 3,48 mmol), undecan-1-ol (1,20 g, 6,97 mmol), EDCI (668 mg, 3,48 mmol), DMAP (426 mg, 3,48 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 15-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-oxopentadecanoato de undecilo (2,1 g, rendimiento del 90,6%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 - 7,62 (m, 4H), 7,47 - 7,32 (m, 6H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 4H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 8H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 26H), 1,05 (s, 9H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

20 [0486] Paso 6: 15-hidroxi-7-oxopentadecanoato de undecilo



[0487] A una mezcla de 15-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-oxopentadecanoato de undecilo (1,37 g, 2,12 mmol) en THF (20 mL) se añadió TBAF (1 M, 10,6 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 4/25) para dar 15-hidroxi-7-oxopentadecanoato de undecilo (750 mg, rendimiento del 86,8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 10H), 1,38 - 1,26 (m, 26H), 0,92 - 0,86 (m, 3H).

[0488] Paso 7: Ácido 9,15-dioxo-15-(undeciloxi)pentadecanoico

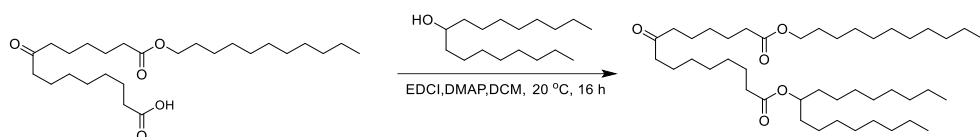


35 [0489] A una mezcla de 15-hidroxi-7-oxopentadecanoato de undecilo (1,25 g, 2,93 mmol) en acetona (50 mL) se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 2,34 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó

a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con i-PrOH (3 mL), se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar ácido 9,15-dioxo-15-(undeciloxi)pentadecanoico (1,25 g, rendimiento del 96,8 %) como un sólido blanco.

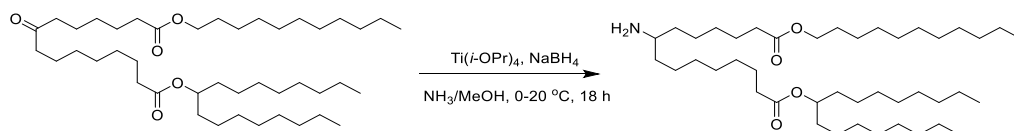
5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,48 - 2,23 (m, 8H), 1,69 - 1,53 (m, 10H), 1,38 - 1,24 (m, 24H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[0490] Paso 8: 7-oxopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo



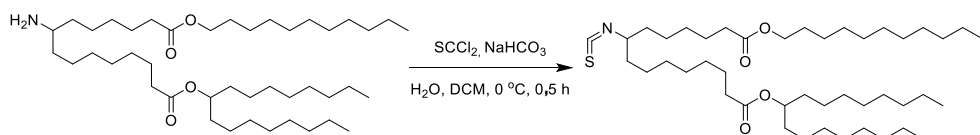
[0491] A una mezcla de ácido 9,15-dioxo-15-(undeciloxi)pentadecanoico (1,39 g, 3,15 mmol),
10 heptadecan-9-ol (1,62 g, 6,31 mmol) en DCM (20 mL) se añadió EDCI (605 mg, 3,15 mmol),
DMAP (385 mg, 3,15 mmol), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se
concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna
(SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 7-oxopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-
undecilo (2 g, rendimiento del 93,4%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,93
15 - 4,79 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,39 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,33 - 2,24 (m, 4H), 1,68 - 1,56
(m, 10H), 1,31 - 1,25 (m, 52H), 0,90 - 0,87 (m, 9H).

[0492] Paso 9: 7-aminopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo



[0493] Una mezcla de 7-oxopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (2,0 g, 2,95
20 mmol) y Ti(i-OPr)₄ (1,67 g, 5,89 mmol, 1,74 mL) en MeOH (30 mL) y NH₃/MeOH (15 mL), luego
la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH₄ (223 mg, 5,89 mmol) a la
mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con
H₂O (20 mL) y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la
fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con
25 salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo.
El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0 a 1/10) para dar 7-
aminopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (1,24 g, rendimiento del 61,9%)
como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (quin, J = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (t, J =
6,8 Hz, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 4H), 1,69 - 1,57 (m, 6H), 1,54 - 1,39 (m, 10H),
30 1,37 - 1,22 (m, 50H), 0,92 - 0,85 (m, 9H).

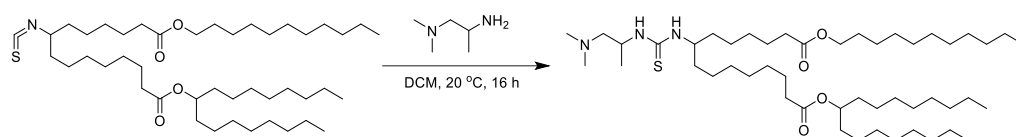
[0494] Paso 10: 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo



[0495] A una mezcla de 7-aminopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (600
mg, 882 μmol) y NaHCO₃ (519 mg, 6,18 mmol) en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL) se añadió SCl₂
35 (132 mg, 1,15 mmol, 87,9 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La

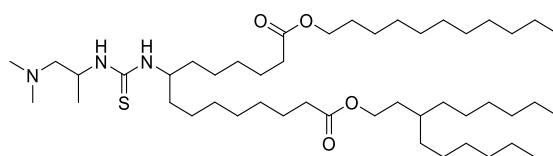
mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 7/100) para dar 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (600 mg, rendimiento del 94,2%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 4H), 1,70 - 1,57 (m, 10H), 1,54 - 1,46 (m, 6H), 1,42 - 1,19 (m, 50H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H).

[0496] Paso 11: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo



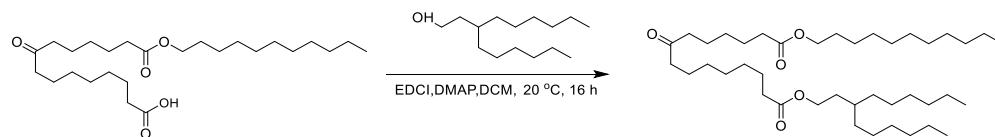
[0497] Una mezcla de 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (200 mg, 277 μmol), N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (56,6 mg, 554 μmol) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 × 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 × 40 mm × 5 μm; fase móvil: [agua (FA)-MeOH]; gradiente: 65%-95% B durante 20 min) para dar 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (81,9 mg, rendimiento del 35,9%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,17 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,97 - 3,59 (m, 1H), 2,84 - 2,55 (m, 1H), 2,54 - 2,07 (m, 11H), 1,65 - 1,57 (m, 6H), 1,51 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 1,40 - 1,21 (m, 57H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 5,093 min; MS calculado: 823,7, MS encontrado: 824,7 [M+H]⁺.

[0498] Ejemplo 41: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-(3-



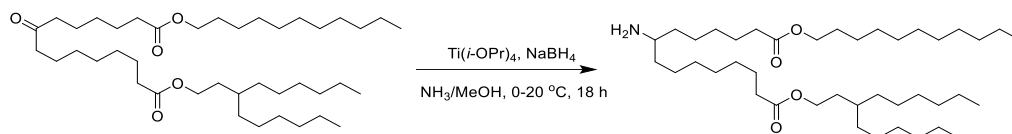
hexilnonil) 1-undecilo

[0499] Paso 1: 7-oxopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo



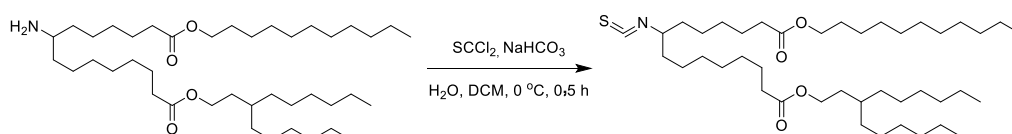
[0500] Una mezcla de ácido 9,15-dioxo-15-(undeciloxi)pentadecanoico (1,5 g, 3,40 mmol), 3-hexilnonan-1-ol (933 mg, 4,08 mmol), EDCI (653 mg, 3,40 mmol), DMAP (416 mg, 3,40 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 7-oxopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (2 g, rendimiento del 90,2%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,11 - 4,03 (m, 4H), 2,39 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,29 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,65 - 1,56 (m, 12H), 1,30 - 1,25 (m, 45H), 0,90 - 0,86 (m, 9H).

[0501] Paso 2: 7-aminopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo



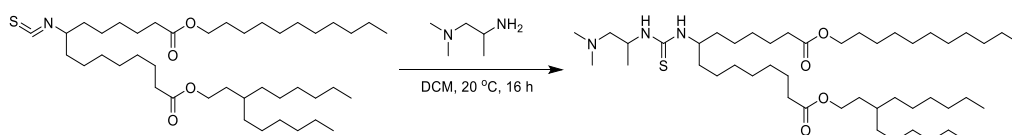
[0502] Una mezcla de 7-oxopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (2 g, 3,07 mmol) y $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$ (1,75 g, 6,14 mmol, 1,81 mL) en MeOH (30 mL) y NH_3/MeOH (7 M, 15 mL), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH_4 (340 mg, 8,99 mmol) a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (30 mL) y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2×100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH: DCM = 0 a 1/10) para dar 7-aminopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (1,54 g, rendimiento del 76,9%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 - 4,02 (m, 4H), 2,75 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,66 - 1,55 (m, 10H), 1,46 - 1,39 (m, 4H), 1,37 - 1,24 (m, 47H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 9H).

[0503] Paso 3: 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo



[0504] A una mezcla de 7-aminopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (400 mg, 613 μmol) y NaHCO_3 (258 mg, 3,07 mmol) en DCM (20 mL) y H_2O (20 mL) se añadió SCCl_2 (84,6 mg, 736 μmol , 56,4 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 7/100) para dar 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (420 mg, rendimiento del 98,6%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,16 - 3,99 (m, 4H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,31 (q, $J = 7,8$ Hz, 4H), 1,70 - 1,57 (m, 10H), 1,49 (s, 4H), 1,42 - 1,21 (m, 47H), 0,92 - 0,86 (m, 9H).

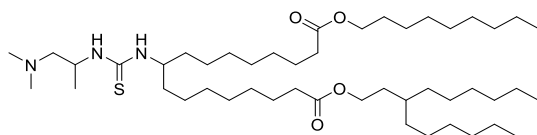
[0505] Paso 4: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo



[0506] Una mezcla de 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (210 mg, 303 μmol), N^1,N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (61,8 mg, 605 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1N, 5 mL) y H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (2×30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 73%-98% B durante 13 min) para dar 7-(3-

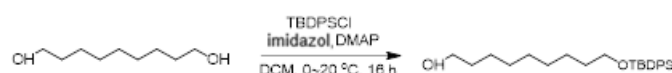
(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (109,2 mg, rendimiento del 45,3%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,39 - 4,18 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 4H), 4,00 - 3,64 (m, 1H), 2,82 - 2,57 (m, 1H), 2,46 - 2,20 (m, 11H), 1,68 - 1,52 (m, 10H), 1,40 - 1,19 (m, 54H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, $R_t = 4,627$ min; MS calculado: 795,7, MS encontrado: 796,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0507] Ejemplo 42: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de 1-(3-



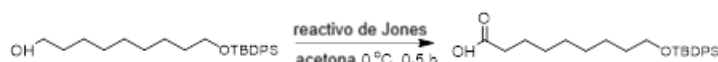
hexilnonil) 17-nonilo

[0508] Paso 1: 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonan-1-ol



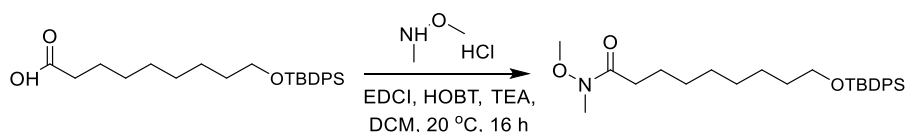
[0509] A una mezcla de nonano-1,9-diol (10 g, 62,4 mmol), imidazol (8,50 g, 125 mmol), DMAP (762 mg, 6,24 mmol) en DCM (150 mL) se añadió la solución TBDPSCI (15,4 g, 56,2 mmol, 14,4 mL) en DCM (50 mL) a 35 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (200 mL) y se extrajo con DCM (100 mL $\times$ 2). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/4) para dar 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonan-1-ol (12,6 g, rendimiento del 50,8%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 - 7,65 (m, 4H), 7,45 - 7,34 (m, 6H), 3,72 - 3,59 (m, 4H), 1,62 - 1,52 (m, 4H), 1,41 - 1,27 (m, 10H), 1,06 (s, 9H).

[0510] Paso 2: Ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoico



[0511] A una mezcla de 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonan-1-ol (12,6 g, 31,7 mmol) en acetona (100 mL) se le añadió reactivo de Jones (2,5 M, 19,0 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con i-PrOH (10 mL), se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/3) para dar ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoico (11 g, rendimiento del 84,1%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,66 (m, 4H), 7,46 - 7,37 (m, 6H), 3,67 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,72 - 1,54 (m, 4H), 1,40 - 1,29 (m, 8H), 1,07 (s, 9H).

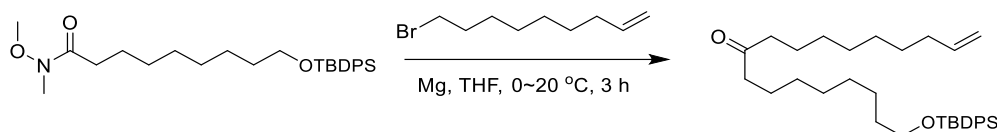
[0512] Paso 3: 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilnonanamida



[0513] Una mezcla de ácido 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)nonanoico (14,5 g, 35,1 mmol), N-clorhidrato de metoximetanamina (5,14 g, 52,7 mmol), EDCI (13,5 g, 70,3 mmol), HOBT (9,50 g, 70,3 mmol), TEA (14,2 g, 141 mmol, 19,6 mL) en DCM (100 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (100 mL) y se extrajo con DCM

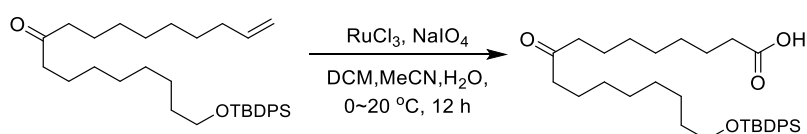
(80 mL × 2). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/5) para dar 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilnonanamida (12,2 g, 26,7 mmol, rendimiento del 76,1%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 7,46 - 7,34 (m, 6H), 3,77 - 3,61 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 4H), 1,40 - 1,27 (m, 8H), 1,05 (s, 9H).

[0514] Paso 4: 1-((terc-butildifenilsilil)oxi)octadec-17-en-9-ona



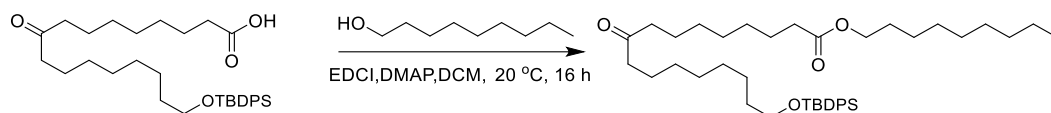
[0515] A un matraz de secado de tres bocas de 250 mL, se añadieron Mg (2,85 g, 117 mmol) e I₂ (334 mg, 1,32 mmol) y el matraz se equipó con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, luego se añadió THF (10 mL) al matraz y la solución de 9-bromonon-1-eno (5,4 g, 26,3 mmol) en THF (40 mL) se añadió lentamente al matraz a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se añadió a la solución de 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilnonanamida (6,0 g, 13,2 mmol) en THF (20 mL) se añadió lentamente a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (40 mL) a 0 °C, luego la mezcla se calentó hasta 20 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 7/100) para dar 1-((terc-butildifenilsilil)oxi)octadec-17-en-9-ona (6,6 g, rendimiento del 96,2%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 - 7,58 (m, 4H), 7,49 - 7,34 (m, 6H), 5,92 - 5,72 (m, 1H), 5,10 - 4,83 (m, 2H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 4H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,42 - 1,24 (m, 18H), 1,05 (s, 9H).

[0516] Paso 5: Ácido 17-((terc-butildifenilsilil)oxi)-9-oxoheptadecanoico



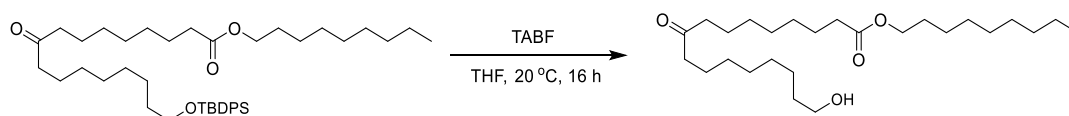
[0517] A una mezcla de 1-((terc-butildifenilsilil)oxi)octadec-17-en-9-ona (6,6 g, 12,7 mmol) en DCM (100 mL) y MeCN (100 mL) se añadió RuCl₃ (263 mg, 1,27 mmol). Luego se añadió gota a gota una solución de NaIO₄ (13,6 g, 63,4 mmol) en H₂O (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (200 mL). La mezcla se ajustó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM (200 mL), el filtrado se extrajo con DCM (3 × 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/2) para dar ácido 17-((terc-butildifenilsilil)oxi)-9-oxoheptadecanoico (4,9 g, rendimiento del 71,8%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 - 7,60 (m, 4H), 7,48 - 7,33 (m, 6H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 6H), 1,69 - 1,51 (m, 8H), 1,36 - 1,24 (m, 14H), 1,05 (s, 9H).

[0518] Paso 6: 17-((terc-butildifenilsilil)oxi)-9-oxoheptadecanoato de nonilo



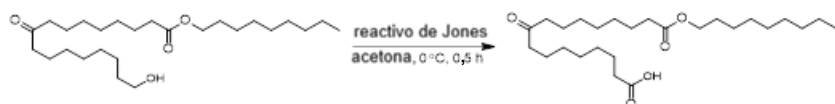
[0519] Una mezcla de ácido 17-((terc-butildifenilsilil)oxi)-9-oxoheptadecanoico (4,90 g, 9,09 mmol), nonan-1-ol (2,62 g, 18,2 mmol), EDCI (1,74 g, 9,09 mmol), DMAP (1,11 g, 9,09 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 17-((terc-butildifenilsilil)oxi)-9-oxoheptadecanoato de nonilo (5,28 g, rendimiento del 87,3%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 4H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 6H), 1,56 - 1,51 (m, 4H), 1,37 - 1,25 (m, 26H), 1,05 (s, 9H), 0,91 - 0,87 (m, 3H).

[0520] Paso 7: 17-hidroxi-9-oxoheptadecanoato de nonilo



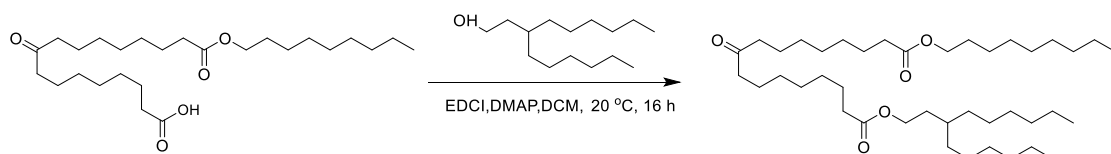
[0521] A una mezcla de 17-((terc-butildifenilsilil)oxi)-9-oxoheptadecanoato de nonilo (5,28 g, 7,94 mmol) en THF (100 mL) se añadió TBAF (1 M, 39,7 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/3) para dar 17-hidroxi-9-oxoheptadecanoato de nonilo (3,3 g, rendimiento del 97,4%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 10H), 1,37 - 1,26 (m, 26H), 0,92 - 0,87 (m, 3H).

[0522] Paso 8: ácido 17-(noniloxi)-9,17-dioxoheptadecanoico



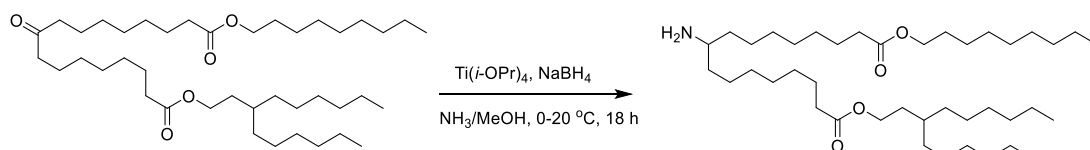
[0523] A una mezcla de 17-hidroxi-9-oxoheptadecanoato de nonilo (3,30 g, 7,73 mmol) en acetona (100 mL) se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 6,19 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con i-PrOH (3 mL), se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar ácido 17-(noniloxi)-9,17-dioxoheptadecanoico (3,10 g, rendimiento del 91,0%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,44 - 2,24 (m, 8H), 1,69 - 1,52 (m, 10H), 1,40 - 1,22 (m, 24H), 0,91 - 0,86 (m, 3H).

[0524] Paso 9: 9-oxoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo



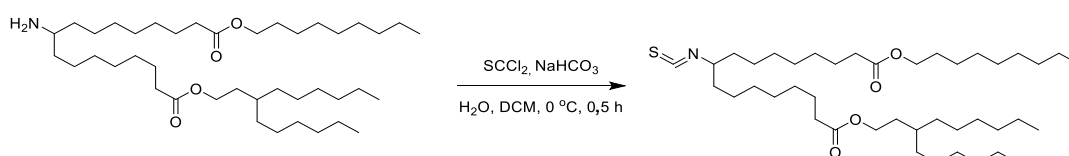
[0525] A una mezcla de ácido 17-(noniloxi)-9,17-dioxoheptadecanoico (1,5 g, 3,40 mmol), 3-hexilnonan-1-ol (933 mg, 4,08 mmol), EDCI (653 mg, 3,40 mmol) y DMAP (416 mg, 3,40 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 9-oxoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (1,78 g, rendimiento del 80,3%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,11 - 4,03 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,32 - 2,23 (m, 4H), 1,65 - 1,54 (m, 12H), 1,35 - 1,22 (m, 45H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H).

[0526] Paso 10: 9-aminoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo



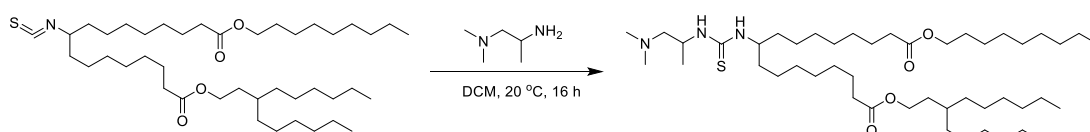
[0527] Una mezcla de 9-oxoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (1,78 g, 2,73 mmol) y Ti(i-OPr)₄ (1,55 g, 5,47 mmol, 1,61 mL) en MeOH (30 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 15 mL), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH₄ (220 mg, 5,82 mmol) a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con H₂O (20 mL) y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0 a 1/10) para dar 9-aminoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (1,25 g, rendimiento del 70,1%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,15 - 4,00 (m, 4H), 2,73 (s, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 4H), 1,66 - 1,55 (m, 8H), 1,46 - 1,24 (m, 53H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H).

[0528] Paso 11: 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo



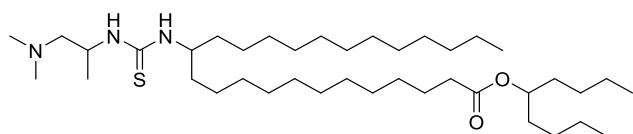
[0529] A una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (500 mg, 767 μmol) y NaHCO₃ (322 mg, 3,83 mmol) en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL) se añadió SCl₂ (106 mg, 920 μmol, 70,5 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 7/100) para dar 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (520 mg, rendimiento del 97,7%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,15 - 4,00 (m, 4H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 4H), 1,67 - 1,57 (m, 10H), 1,53 - 1,22 (m, 51H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 9H).

[0530] Paso 12: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo

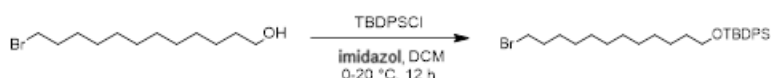


[0531] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (200 mg, 288 μmol), N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (58,9 mg, 576 μmol) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1N, 5 mL) y H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 $\times$ 30 $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 70%-98% B durante 13 min) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (127,5 mg, rendimiento del 55,6%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,36 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 4H), 3,96 - 3,60 (m, 1H), 2,74 - 2,55 (m, 1H), 2,43 - 2,22 (m, 11H), 1,67 - 1,49 (m, 10H), 1,41 - 1,19 (m, 54H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,566 min; MS calculado: 795,7, MS encontrado: 796,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0532] Ejemplo 43: 13-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentacosanoato de nonan-5-ilo

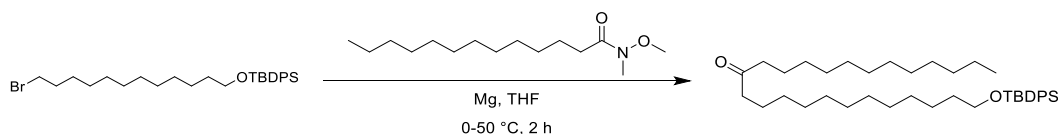


[0533] Paso 1: ((12-bromododecil)oxi)(terc-butil)difenilsilano



[0534] A una mezcla de 12-bromododecan-1-ol (10 g, 37,7 mmol) en DCM (100 mL) se añadió imidazol (10,3 g, 151 mmol) y DMAP (921 mg, 7,54 mmol) a 0 °C. Luego se añadió TBDPSCI (20,7 g, 75,4 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla se inactivó con NaHCO_3 saturado (100 mL). La mezcla se extrajo con DCM (100 mL $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc=1:0 a 9:1) para dar ((12-bromododecil)oxi)(terc-butil)difenilsilano (16,3 g, rendimiento del 86%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,65 (m, 4H), 7,42 - 7,35 (m, 6H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 14H), 1,06 (s, 9H).

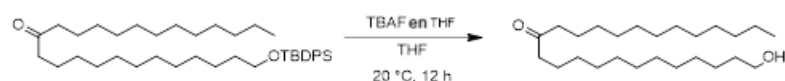
[0535] Paso 2: 1-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentacosan-13-ona



[0536] A una botella de secado de tres bocas de 250 mL, se le añadieron Mg recién activado (1,93 g, 79,4 mmol) e I_2 (un grano, cantidad catalítica). El matraz estaba equipado con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, y se lavó con N_2 y se añadió THF (20 mL) al matraz mediante jeringa. El ((12-bromododecil)oxi)(terc-butil)difenilsilano (11,7 g, 23,3 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y se añadió al embudo de adición. Esta solución anterior se añadió a las virutas de Mg mientras se agitaba vigorosamente y calentando con

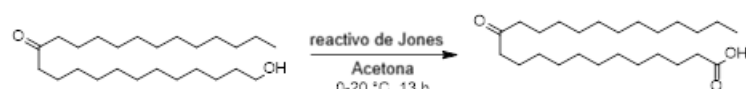
pistola alta. Se observó una reacción exotérmica y el THF comenzó a refluir. El resto de la solución de bromuro se añadió gota a gota mientras se mantenía la reacción bajo reflujo suave. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió en baño de hielo. N-metoxi-N-metiltridecanamida (4 g, 15,5 mmol) en THF (50 mL) se transfirió al embudo de adición y se agregó gota a gota a la mezcla de reacción con agitación a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La reacción se inactivó agregando NH₄Cl saturado (50 mL) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar 1-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentacosan-13-ona (9,65 g, bruto, cantidad teórica). El producto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,65 (m, 4H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 4H), 1,38 - 1,21 (m, 38H), 1,05 (s, 9H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[0537] Paso 3: 1-hidroxipentacosan-13-ona



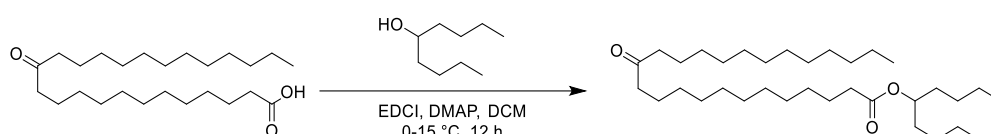
[0538] A una mezcla de 1-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentacosan-13-ona (9,65 g, 15,5 mmol) en THF (30 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 47 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se diluyó con EtOAc (100 mL). Se recogió un precipitado por filtración y la torta de filtración se secó al vacío para dar 1-hidroxipentacosan-13-ona (5,0 g, rendimiento del 84 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,62 - 1,55 (m, 5H), 1,39 - 1,21 (m, 36H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[0539] Paso 4: Ácido 13-oxopentacosanoico



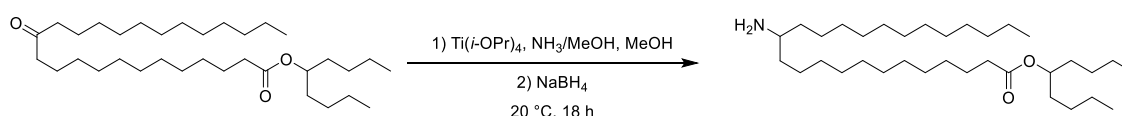
[0540] A una mezcla de 1-hidroxipentacosan-13-ona (5,0 g, 13,1 mmol) en acetona (300 mL) se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 15,7 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La TLC mostró que se observó una nueva mancha. La mezcla se inactivó con i-PrOH (50 mL) a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua (300 mL), se agitó a 0 °C durante 30 min y se filtró. Se lavó la torta de filtración con agua (100 mL x 2) y se secó al vacío para proporcionar el producto bruto. El análisis por HNMR mostró que quedaba parte del material de partida. El producto bruto se diluyó con acetona (300 mL), se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 15 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con i-PrOH (100 mL) a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua (400 mL) y se agitó a 20 °C durante 30 min. Se filtró, se lavó la torta de filtración con agua (100 mL x 2) y se secó al vacío, obteniéndose ácido 13-oxopentacosanoico (4,2 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,39 (br s, 6H), 1,71 - 1,48 (m, 6H), 1,27 (br s, 32H), 0,89 (br s, 3H).

[0541] Paso 5: 13-oxopentacosanoato de nonan-5-ilo



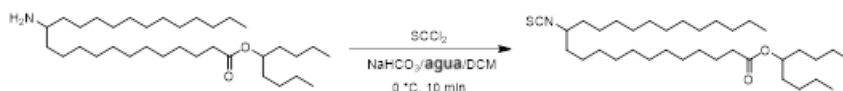
[0542] A una mezcla de ácido 13-oxopentacosanoico (4,2 g, 10,6 mmol) y nonan-5-ol (2,29 g, 15,9 mmol) en DCM (100 mL) se añadió DMAP (2,59 g, 21,2 mmol) y EDCI (4,06 g, 21,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 9:1) para dar 13-oxopentacosanoato de nonan-5-ilo (5,0 g, rendimiento del 90%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,88 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 2,38 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 10H), 1,36 - 1,20 (m, 40H), 0,92 - 0,86 (m, 9H).

[0543] Paso 6: 13-aminopentacosanoato de nonan-5-ilo



[0544] A una mezcla de 13-oxopentacosanoato de nonan-5-ilo (5,0 g, 9,56 mmol) en MeOH (70 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 30 mL) se añadió tetraisopropoxititanio (5,44 g, 19,1 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas. Luego se añadió lentamente NaBH₄ (724 mg, 19,1 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 12 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se inactivó con agua (200 mL) y se diluyó con acetato de etilo (300 mL). La mezcla se filtró a través de Celite. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 10:1) para dar 13-aminopentacosanoato de nonan-5-ilo (3,2 g, rendimiento del 64%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,88 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 2,76 (br s, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,56 - 1,50 (m, 4H), 1,47 - 1,22 (m, 48H), 0,93 - 0,84 (m, 9H).

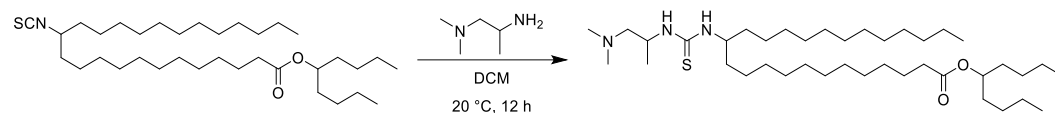
[0545] Paso 7: 13-isotiocianatopentacosanoato de nonan-5-ilo



[0546] A una mezcla de 13-aminopentacosanoato de nonan-5-ilo (1,0 g, 1,91 mmol) y NaHCO₃ (1,12 g, 13,4 mmol) en DCM (50 mL) y agua (20 mL) se añadió dicloruro de tiocarbonilo (439 mg, 3,82 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 13-isotiocianatopentacosanoato de nonan-5-ilo (620 mg, rendimiento del 57%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,88 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,58 (m,

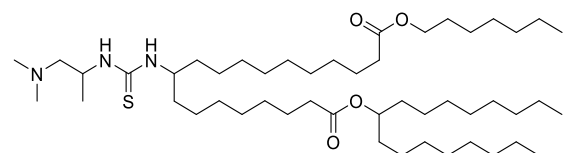
4H), 1,54 - 1,48 (m, 4H), 1,38 - 1,20 (m, 46H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

[0547] Paso 8: 13-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentacosanoato de nonan-5-ilo

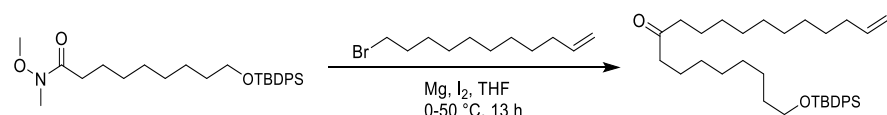


[0548] Una mezcla de 13-isotiocianatopentacosanoato de nonan-5-ilo (200 mg, 353 μ mol) y N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (72,2 mg, 707 μ mol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 68%-98% B durante 13 min) para dar 13-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentacosanoato de nonan-5-ilo (121,7 mg, rendimiento del 52%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,57 (s, 1H), 6,21 (br s, 1H), 4,88 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,64 (m, 1H), 2,77 - 2,59 (m, 1H), 2,46 - 2,21 (m, 9H), 1,68 - 1,46 (m, 8H), 1,38 - 1,20 (m, 49H), 0,92 - 0,82 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,242 min; MS calculado: 667,6, MS encontrado: 668,6 [M+H]⁺.

[0549] Ejemplo 44: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo



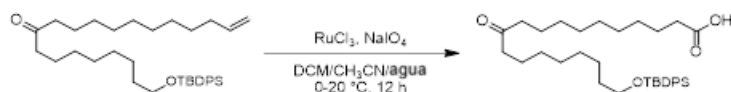
[0550] Paso 1: 1-((terc-butildifenilsilil)oxi)icos-19-en-9-ona



[0551] A una botella de secado de tres bocas de 250 mL, se le añadieron Mg recién activado (1,60 g, 65,8 mmol) e I₂ (un grano, cantidad catalítica). El matraz estaba equipado con una barra agitadora magnética, un embudo de adición y un condensador de reflujo, y se lavó con N₂ y se añadió THF (20 mL) al matraz mediante jeringa. Se disolvió 11-bromoundec-1-eno (6,14 g, 26,3 mmol) en THF (40 mL) y se añadió al embudo de adición. Esta solución anterior se añadió a las virutas de Mg mientras se agitaba vigorosamente y calentando con pistola alta. Se observó una reacción exotérmica y el THF comenzó a refluir. El resto de la solución de bromuro se añadió gota a gota mientras se mantenía la reacción bajo reflujo suave. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió en baño de hielo. 9-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-metoxi-N-metilnonanamida (6,0 g, 13,2 mmol) en THF (30 mL) se transfirió al embudo de adición y se agregó gota a gota a la mezcla de reacción con agitación a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La reacción se inactivó agregando NH₄Cl saturado (50 mL) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 19:1) para dar

1-((terc-butildifenilsilil)oxi)icos-19-en-9-ona (6,0 g, rendimiento del 83%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H), 7,46 - 7,36 (m, 6H), 5,88 - 5,76 (m, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,38 (dt, $J = 2,0, 7,5$ Hz, 4H), 2,04 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 4H), 1,41 - 1,24 (m, 22H), 1,05 (s, 9H).

5 [0552] Paso 2: Ácido 19-((terc-butildifenilsilil)oxi)-11-oxononadecanoico



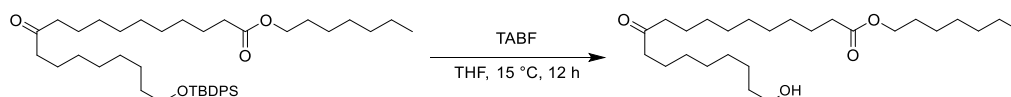
[0553] A una mezcla de 1-((terc-butildifenilsilil)oxi)icos-19-en-9-ona (6,0 g, 10,9 mmol) en DCM (150 mL) y CH_3CN (150 mL) se añadió $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (572 mg, 2,19 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Luego se añadió gota a gota una solución de NaIO_4 (11,7 g, 54,7 mmol) en agua (100 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (200 mL). La mezcla se ajustó con HCl 1 N a $\text{pH} = 6$. La mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM (200 mL), el filtrado se extrajo con DCM (100 mL $\times$ 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar ácido 19-((terc-butildifenilsilil)oxi)-11-oxononadecanoico (5,7 g, rendimiento del 92%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (dd, $J = 1,5, 7,5$ Hz, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 6H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,59 - 1,53 (m, 6H), 1,39 - 1,23 (m, 18H), 1,05 (s, 9H).

20 [0554] Paso 3: 19-((terc-butildifenilsilil)oxi)-11-oxononadecanoato de heptilo



[0555] A una mezcla de ácido 19-((terc-butildifenilsilil)oxi)-11-oxononadecanoico (5,7 g, 10,1 mmol) y heptan-1-ol (1,40 g, 12,1 mmol) en DCM (60 mL) se añadió DMAP (2,46 g, 20,1 mmol) y EDCI (3,86 g, 20,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 9:1) para dar 19-((terc-butildifenilsilil)oxi)-11-oxononadecanoato de heptilo (5,0 g, rendimiento del 75%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,69 - 7,66 (m, 4H), 7,45 - 7,36 (m, 6H), 4,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 4H), 2,32 - 2,26 (m, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 4H), 1,56 - 1,52 (m, 4H), 1,39 - 1,22 (m, 28H), 1,05 (s, 9H), 0,92 - 0,86 (m, 3H).

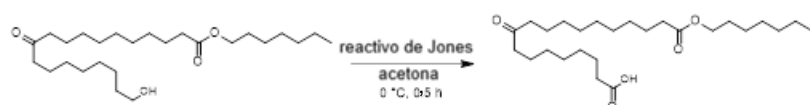
[0556] Paso 4: 19-hidroxi-11-oxononadecanoato de heptilo



[0557] A una mezcla de 19-((terc-butildifenilsilil)oxi)-11-oxononadecanoato (5,0 g, 7,52 mmol) en THF (50 mL) se añadió TBAF (1 M, 38 mL). La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con

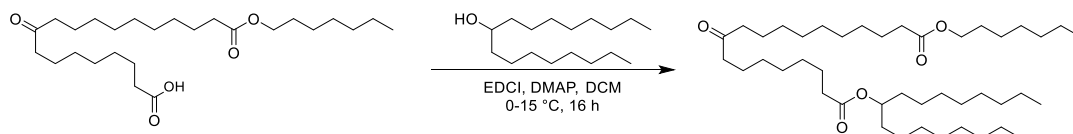
salmuera (100 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 9:1) para dar 19-hidroxi-11-oxononadecanoato de heptilo (2,5 g, rendimiento del 78%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 4H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 8H), 1,39 - 1,25 (m, 28H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[0558] Paso 5: Ácido 19-(heptiloxi)-9,19-dioxononadecanoico



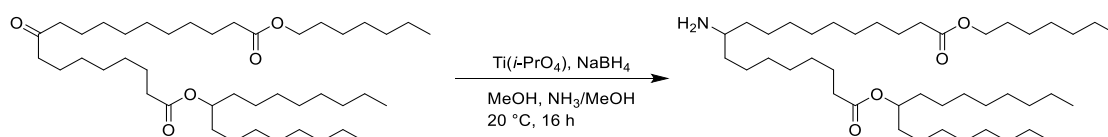
[0559] A una mezcla de 19-hidroxi-11-oxononadecanoato de heptilo (2,5 g, 5,86 mmol) en acetona (80 mL) se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 4,69 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó con i-PrOH (20 mL) en un baño de hielo y se agitó a 0 °C durante 10 min. Se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 19-(heptiloxi)-9,19-dioxononadecanoico (2,50 g, bruto) como un sólido gris. El producto se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (br s, 2H), 2,53 - 2,17 (m, 8H), 1,87 - 1,47 (m, 10H), 1,29 (br s, 24H), 0,89 (br s, 3H).

[0560] Paso 6: 9-oxononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo



[0561] A una mezcla de ácido 19-(heptiloxi)-9,19-dioxononadecanoico (800 mg, 1,82 mmol) y heptadecan-9-ol (559 mg, 2,18 mmol) en DCM (30 mL) se añadió EDCI (696 mg, 3,63 mmol) y DMAP (443,58 mg, 3,63 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 9-oxononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (1 g, bruto) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 - 2,35 (m, 4H), 2,32 - 2,25 (m, 4H), 1,66 - 1,47 (m, 12H), 1,33 - 1,28 (m, 50H), 0,92 - 0,85 (m, 9H).

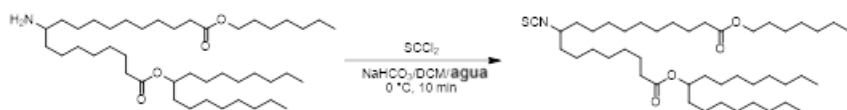
[0562] Paso 7: 9-aminononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo



[0563] A una mezcla de 9-oxononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (1 g, 1,47 mmol) en MeOH (15 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 6 mL) se añadió tetraisopropoxititanio (837 mg, 2,95 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. Luego se añadió lentamente NaBH₄ (167 mg, 4,42 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 12 horas

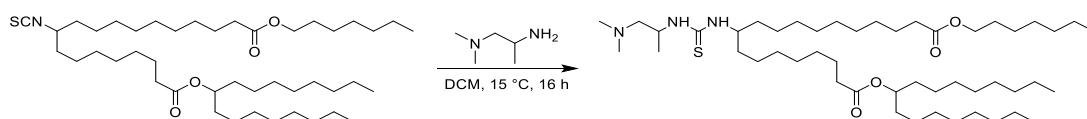
bajo atmósfera de N₂. La mezcla se inactivó con salmuera (15 mL) y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (50 mL × 2). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 9:1) para dar 9-aminononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (500 mg, rendimiento del 50%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,28 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,76 - 1,56 (m, 8H), 1,54 - 1,41 (m, 6H), 1,36 - 1,22 (m, 52H), 0,93 - 0,85 (m, 9H).

[0564] Paso 8: 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo



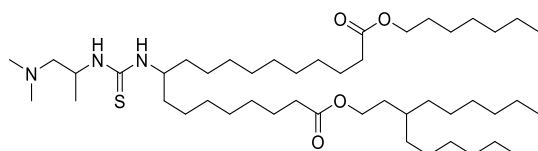
[0565] A una mezcla de 9-aminononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (500 mg, 735 μmol) en DCM (30 mL) y agua (10 mL) se añadió NaHCO₃ (432 mg, 5,15 mmol) y dicloruro de tiocarbonilo (169 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (420 mg, rendimiento del 79%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 - 3,29 (m, 1H), 2,32 - 2,27 (m, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 8H), 1,53 - 1,47 (m, 6H), 1,39 - 1,21 (m, 52H), 0,92 - 0,83 (m, 9H).

[0566] Paso 9: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo



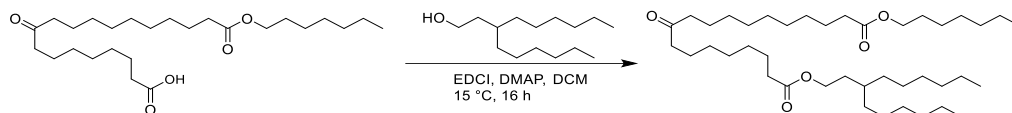
[0567] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (150 mg, 208 μmol) y N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (42,4 mg, 415 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 75% - 100% B durante 13 min) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (93,5 mg, rendimiento del 53%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,01 (br s, 1H), 5,78 (br s, 1H), 4,86 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,67 (br s, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,45 - 2,19 (m, 11H), 1,65 - 1,58 (m, 6H), 1,55 - 1,43 (m, 6H), 1,38 - 1,20 (m, 57H), 0,91 - 0,86 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 96,45%, Rt = 4,553 min; MS calculado: 823,7, MS encontrado: 824,7 [M+H]⁺.

[0568] Ejemplo 45: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 19-heptil



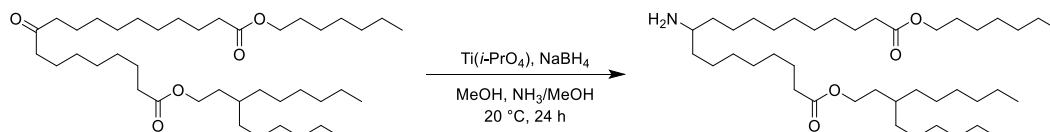
1-(3-hexilnonilo)

[0569] Paso 1: 9-oxononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo)



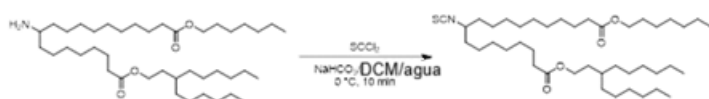
[0570] A una mezcla de ácido 19-(heptiloxi)-9,19-dioxononadecanoico (800 mg, 1,82 mmol) y 3-hexilnonan-1-ol (415 mg, 1,82 mmol) en DCM (50 mL) se añadió EDCI (696 mg, 3,63 mmol) y DMAP (444 mg, 3,63 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 1-(3-hexilnonil) 9-oxononadecanodioato de 19-heptilo (620 mg, rendimiento del 52%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 - 4,02 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,32 - 2,26 (m, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 8H), 1,56 - 1,51 (m, 4H), 1,43 - 1,22 (m, 45H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H).

[0571] Paso 2: 9-aminononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo)



[0572] A una mezcla de 1-(3-hexilnonil) 9-oxononadecanodioato de 19-heptilo (620 mg, 952 μmol) en MeOH (15 mL) y NH_3/MeOH (7 M, 6 mL) se añadió tetraisopropoxititanio (541 mg, 1,90 mmol) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Luego se añadió NaBH_4 (108 mg, 2,86 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 12 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se inactivó con salmuera (30 mL) y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (20 mL $\times$ 3). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 10:1) para dar 9-aminononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (550 mg, rendimiento del 88%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (br s, 2H), 4,07 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 3,11 (br s, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 4H), 1,75 - 1,54 (m, 12H), 1,48 - 1,22 (m, 49H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H).

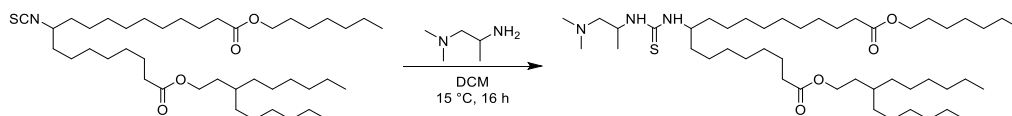
[0573] Paso 3: 9-isotiocianatononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo)



[0574] A una mezcla de 9-aminononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (550 mg, 843 μmol , 1 eq) en DCM (30 mL) y agua (10 mL) se añadió NaHCO_3 (496 mg, 5,90 mmol) y dicloruro de tiocarbonilo (194 mg, 1,69 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

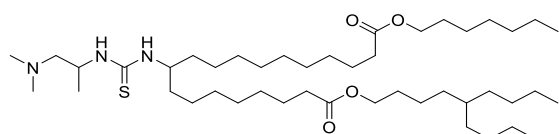
columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 9-isotiocianatononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (470 mg, rendimiento del 80%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 - 4,04 (m, 4H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,57 (m, 10H), 1,53 - 1,23 (m, 51H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H).

5 [0575] Paso 4: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo)

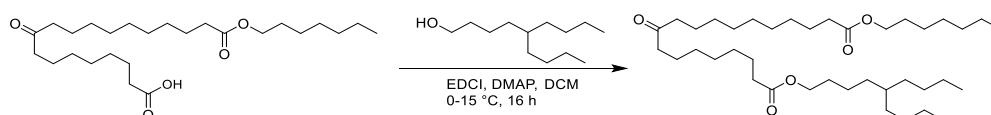


[0576] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (155 mg, 223 μmol) y N^1,N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (43,9 mg, 429 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 69% - 99% B durante 13 min) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (99,7 mg, rendimiento del 58%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (s, 1H), 5,84 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 4H), 3,70 (br s, 1H), 2,62 (br s, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 11H), 1,69 - 1,46 (m, 12H), 1,41 - 1,19 (m, 52H), 0,89 (t, J = 6,7 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,600 min; MS calculado: 795,7, MS encontrado: 796,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 [0577] Ejemplo 46: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo

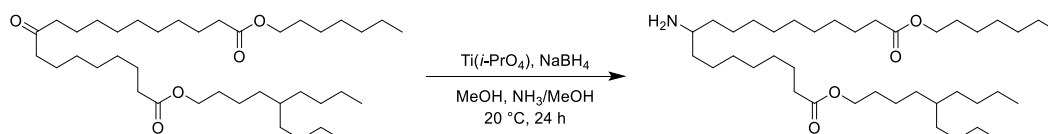


[0578] Paso 1: 9-oxononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo



25 [0579] A una mezcla de ácido 19-(heptiloxi)-9,19-dioxononadecanoico (800 mg, 1,82 mmol) y 5-butilnonan-1-ol (364 mg, 1,82 mmol) en DCM (30 mL) se añadió EDCI (696 mg, 3,63 mmol) y DMAP (444 mg, 3,63 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 10:1) para dar 9-oxononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (680 mg, rendimiento del 60%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (dt, J = 1,6, 6,8 Hz, 4H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,51 (m, 12H), 1,39 - 1,20 (m, 41H), 0,94 - 0,84 (m, 9H).

[0580] Paso 2: 9-aminononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo

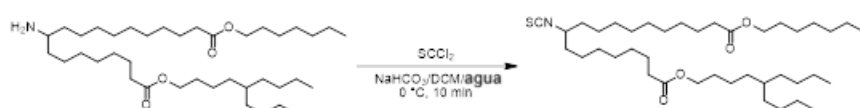


[0581] A una mezcla de 9-oxononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (680 mg, 1,09

mmol) en MeOH (15 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 6 mL) se añadió tetraisopropoxitanio (620 mg, 2,18 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Luego se añadió NaBH₄ (108 mg, 2,86 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 12 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se inactivó con salmuera (30 mL) y se diluyó con acetato de etilo (200 mL).

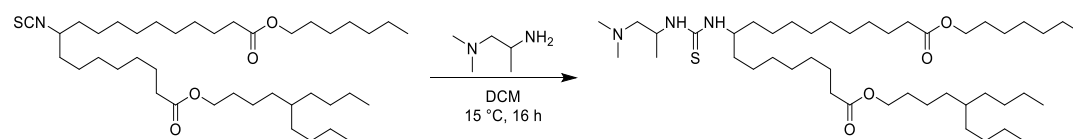
5 La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (20 mL × 3). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 10:1) para dar 9-aminononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (510 mg, 75%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (br s, 2H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,12 (br s, 1H), 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,78 - 1,52 (m, 12H), 1,51 - 1,19 (m, 45H),
10 0,93 - 0,85 (m, 9H).

[0582] Paso 3: 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo



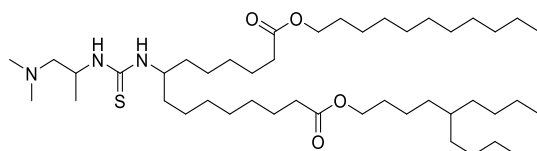
[0583] A una mezcla de 9-aminononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (510 mg, 817 μmol) en DCM (30 mL) y agua (10 mL) se añadió NaHCO₃ (481 mg, 5,72 mmol) y dicloruro de
15 tiocarbonilo (188 mg, 1,63 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La TLC mostró que se observó una mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 15:1) para dar 9-
20 isotiocianatononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (510 mg, rendimiento del 94%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,11 - 4,02 (m, 4H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 10H), 1,53 - 1,18 (m, 47H), 0,94 - 0,83 (m, 9H).

[0584] Paso 4: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo



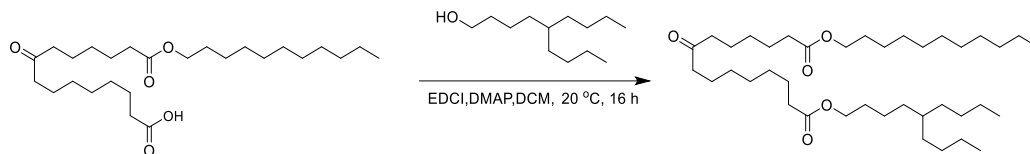
25 [0585] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (170 mg, 255 μmol) y N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina (52,2 mg, 510 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 μm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 66% - 96% B durante 13
30 min) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)nonadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (75,8 mg, rendimiento del 39%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,96 (s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,72 (br s, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,49 - 2,15 (m, 11H), 1,67 - 1,56 (m, 10H), 1,40 - 1,18 (m, 50H), 0,94 - 0,84 (m,
35 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 1,960 min; MS calculado: 767,7, MS encontrado: 768,7 [M+H]⁺.

[0586] Ejemplo 47: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-(5-



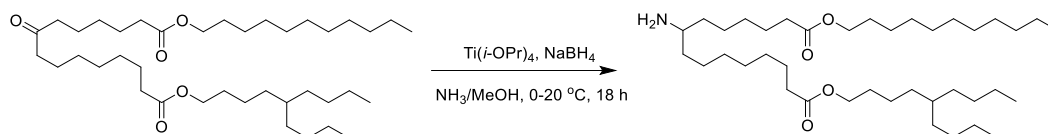
butilnonil) 1-undecilo

[0587] Paso 1: 7-oxopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo



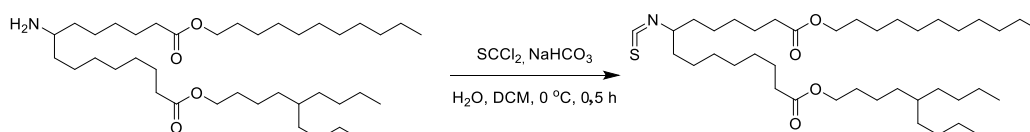
[0588] Una mezcla de ácido 9,15-dioxo-15-(undeciloxy)pentadecanoico (1,8 g, 4,08 mmol), 5-butilnonan-1-ol (982 mg, 4,90 mmol), EDCI (783 mg, 4,08 mmol), DMAP (499 mg, 4,08 mmol) en DCM (30 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 7-oxopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (2,4 g, rendimiento del 94,3%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,09 - 4,02 (m, 4H), 2,39 (q, J = 8,0 Hz, 4H), 2,34 - 2,26 (m, 4H), 1,67 - 1,63 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 10H), 1,35 - 1,21 (m, 41H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

[0589] Paso 2: 7-aminopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo



[0590] Una mezcla de 7-oxopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (2,4 g, 3,85 mmol) y Ti(i-OPr)₄ (2,19 g, 7,70 mmol, 2,27 mL) en MeOH (30 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 15 mL), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH₄ (330 mg, 8,72 mmol) a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con H₂O (30 mL) y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: DCM = 0 a 1/10) para dar 7-aminopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (1,6 g, rendimiento del 66,6%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,11 - 4,03 (m, 4H), 2,78 (s, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 8H), 1,44 - 1,21 (m, 49H), 0,94 - 0,84 (m, 9H).

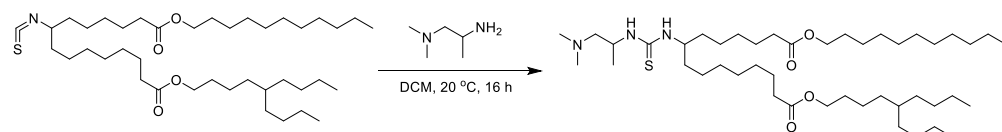
[0591] Paso 3: 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo



[0592] A una mezcla de 7-aminopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (500 mg, 801 μmol) y NaHCO₃ (337 mg, 4,01 mmol) en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL) se añadió SCl₂ (111 mg, 961 μmol, 73,7 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc: PE = 0 a 2/25) para dar 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (520 mg, rendimiento del 97,4%)

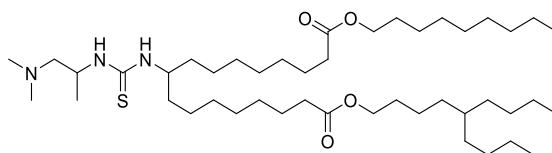
como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 - 4,02 (m, 4H), 3,69 - 3,54 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 4H), 1,70 - 1,57 (m, 12H), 1,41 - 1,19 (m, 45H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

[0593] Paso 4: 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo

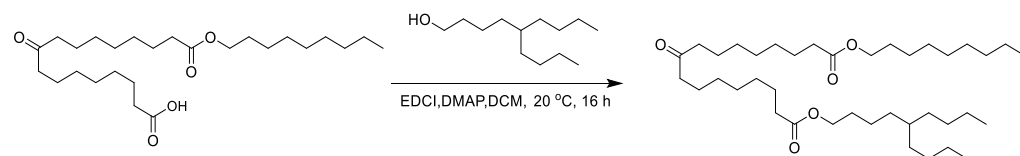


[0594] Una mezcla de 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (200 mg, 300 μmol), N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (61,4 mg, 601 μmol) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65%-95% B durante 13 min) para dar 7-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)pentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (92,1 mg, rendimiento del 39,9%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,40 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,71 (m, 5H), 2,80 - 2,58 (m, 1H), 2,54 - 2,14 (m, 11H), 1,64 - 1,45 (m, 10H), 1,39 - 1,15 (m, 50H), 0,96 - 0,84 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 3,035 min; MS calculado: 767,7, MS encontrado: 768,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0595] Ejemplo 48: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo

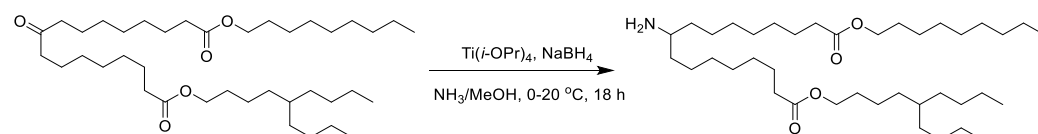


[0596] Paso 1: 9-oxoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo



[0597] Una mezcla de ácido 17-(noniloxi)-9,17-dioxoheptadecanoico (1,5 g, 3,40 mmol), 5-butilnonan-1-ol (818 mg, 4,08 mmol), EDCI (653 mg, 3,40 mmol), DMAP (416 mg, 3,40 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 1/10) para dar 9-oxoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (2 g, rendimiento del 94,3%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,10 - 4,04 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,57 (m, 10H), 1,36 - 1,20 (m, 43H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

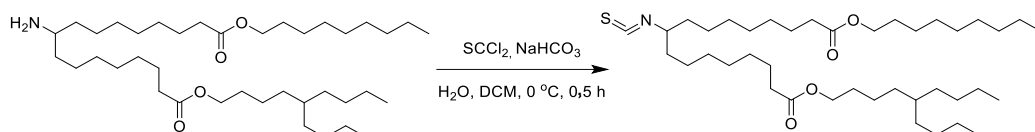
[0598] Paso 2: 9-aminoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo



[0599] Una mezcla de 9-oxoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (2 g, 3,21 mmol) y $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$ (1,82 g, 6,42 mmol, 1,89 mL) en MeOH (30 mL) y NH_3/MeOH (7 M, 15 mL), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas, luego se agregó NaBH_4 (190 mg, 5,02 mmol) a la mezcla a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (30 mL) y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Los sólidos inorgánicos se filtraron y la

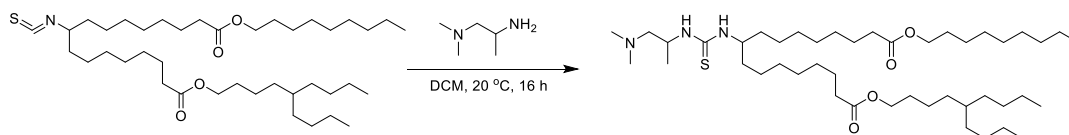
fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2×100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH: DCM = 0 a 1/10) para dar 9-aminoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (1,3 g, rendimiento del 64,9%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,11 - 4,01 (m, 4H), 2,96 - 2,75 (m, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,57 (m, 10H), 1,37 - 1,18 (m, 47H), 0,95 - 0,85 (m, 9H).

[0600] Paso 3: 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo



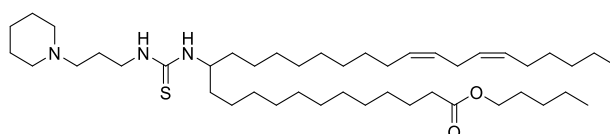
[0601] A una mezcla de 9-aminoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (500 mg, 801 μmol), NaHCO_3 (337 mg, 4,01 mmol) en DCM (20 mL) y H_2O (20 mL) se añadió SCCl_2 (111 mg, 961 μmol , 73,7 μL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc: PE = 0 a 2/25) para dar 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (490 mg, rendimiento del 91,8%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 - 4,00 (m, 4H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 4H), 1,68 - 1,56 (m, 10H), 1,49 - 1,42 (m, 2H), 1,41 - 1,17 (m, 45H), 0,94 - 0,84 (m, 9H).

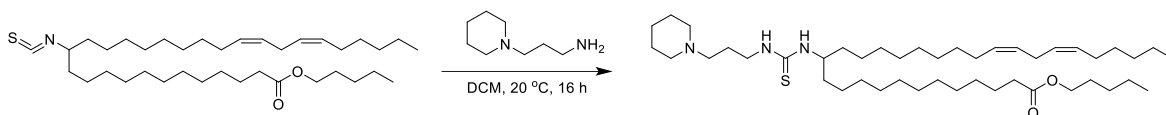
[0602] Paso 4: 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo



[0603] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (190 mg, 285 μmol), N^1, N^1 -dimetilpropano-1,2-diamina (58,3 mg, 570 μmol) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 63%-93% B durante 13 min) para dar 9-(3-(1-(dimetilamino)propan-2-il)tioureido)heptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (126,6 mg, rendimiento del 57,8%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,71 - 9,37 (m, 1H), 6,16 - 5,48 (m, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 4H), 3,88 - 3,49 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 1H), 2,45 - 2,11 (m, 11H), 1,69 - 1,46 (m, 12H), 1,37 - 1,21 (m, 48H), 0,94 - 0,86 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,429 min; MS calculado: 767,7, MS encontrado: 768,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

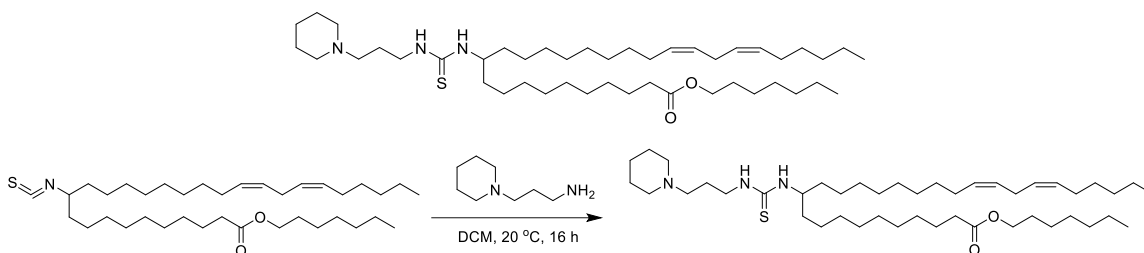
[0604] Ejemplo 49: (22Z,25Z)-13-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)hentriaconta-22,25-dienoato de pentilo





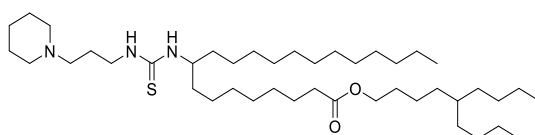
[0605] Una mezcla de (22Z,25Z)-13-isotiocianatohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (300 mg, 508 μ mol), 3-(1-piperidil)propan-1-amina (145 mg, 1,02 mmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 55%-85% B durante 20 min) para dar (22Z,25Z)-13-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)hentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (110,1 mg, rendimiento del 29,6%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 - 7,57 (m, 1H), 6,27 - 5,81 (m, 1H), 5,55 - 5,16 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,80 - 3,49 (m, 2H), 2,91 - 2,40 (m, 8H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,06 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,67 - 1,50 (m, 8H), 1,46 - 1,21 (m, 40H), 0,91 (q, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,131 min; MS calculado: 731,6, MS encontrado: 732,8 [M+H]⁺.

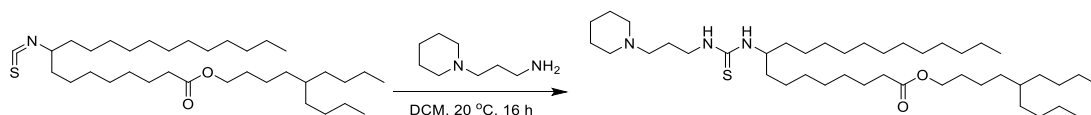
[0606] Ejemplo 50: (20Z,23Z)-11-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)nonacosa-20,23-dienoato de heptilo



[0607] Una mezcla de (20Z,23Z)-11-isotiocianatnonacosa-20,23-dienoato de heptilo (250 mg, 424 μ mol), 3-(1-piperidil)propan-1-amina (121 mg, 847 μ mol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó el lípido 113. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 55%-85% B durante 20 min) para dar (20Z,23Z)-11-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)nonacosa-20,23-dienoato de heptilo (95,0 mg, rendimiento del 30,6%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 - 7,61 (m, 1H), 6,48 - 5,83 (m, 1H), 5,46 - 5,27 (m, 4H), 4,34 - 3,84 (m, 3H), 3,80 - 3,53 (m, 2H), 3,05 - 2,45 (m, 8H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 6H), 1,91 - 1,75 (m, 4H), 1,67 - 1,50 (m, 8H), 1,43 - 1,24 (m, 40H), 0,94 - 0,85 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,143 min; MS calculado: 731,6, MS encontrado: 733,1 [M+H]⁺.

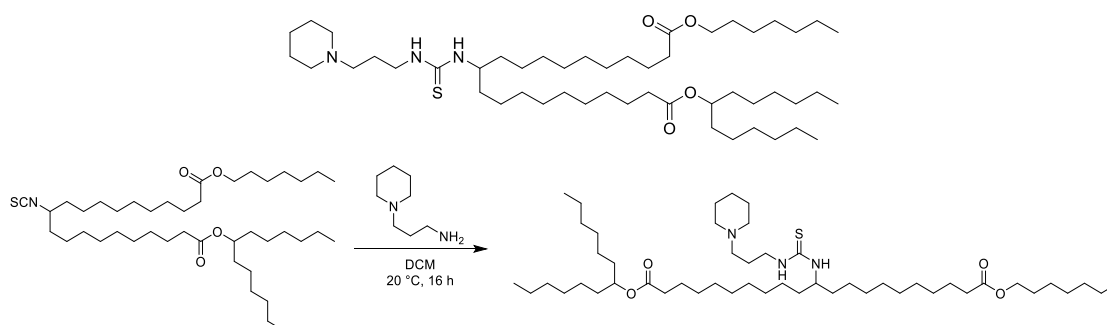
[0608] Ejemplo 51: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 5-butilnonilo





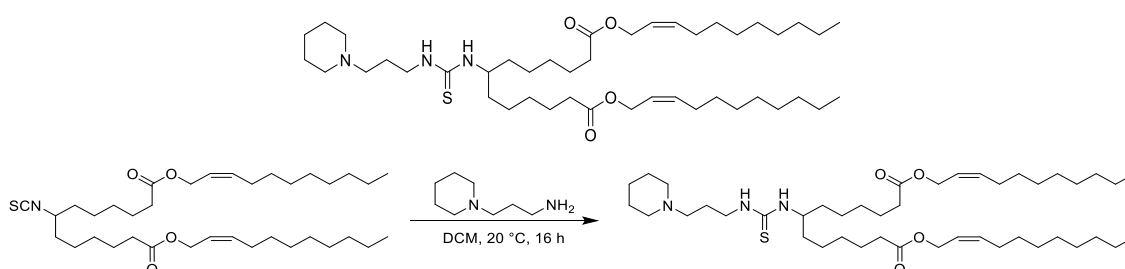
[0609] Una mezcla de 9-isotiocianatohenicosanoato de 5-butilnonilo (200 mg, 353 μmol), 3-(1-piperidil)propan-1-amina (101 mg, 707 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 57% - 87% B durante 20 min) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 5-butilnonilo (85,1 mg, rendimiento del 34,0%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,81 - 3,59 (m, 2H), 3,10 - 2,44 (m, 6H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,05 - 1,78 (m, 6H), 1,63 - 1,56 (m, 8H), 1,44 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,31 - 1,21 (m, 45H), 0,91 - 0,87 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,338 min; MS calculado: 707,6, MS encontrado: 708,8 [M+H]⁺.

[0610] Ejemplo 52: 11-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo)



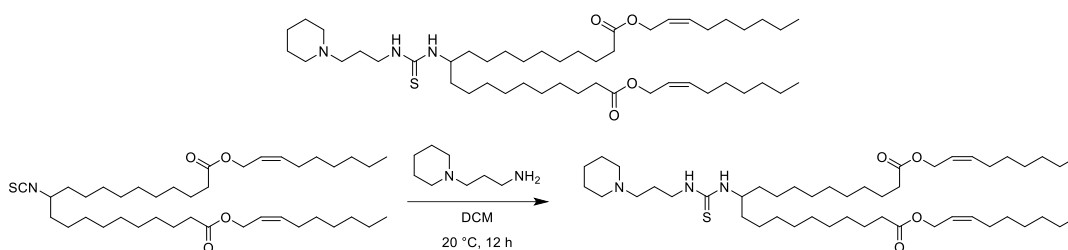
[0611] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (200 mg, 288 μmol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (82,0 mg, 576 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 $\times$ 30 $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 75% - 98% B durante 13 min) para dar 11-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (123,2 mg, rendimiento del 51%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (br s, 1H), 5,92 (br s, 1H), 4,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 - 3,82 (m, 3H), 3,60 (br s, 2H), 2,52 (br s, 6H), 2,33 - 2,25 (m, 4H), 1,80 (br s, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 10H), 1,56 - 1,46 (m, 8H), 1,41 - 1,20 (m, 50H), 0,94 - 0,84 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 6,302 min; MS calculado: 835,7, MS encontrado: 836,7 [M+H]⁺.

[0612] Ejemplo 53: 7-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo)



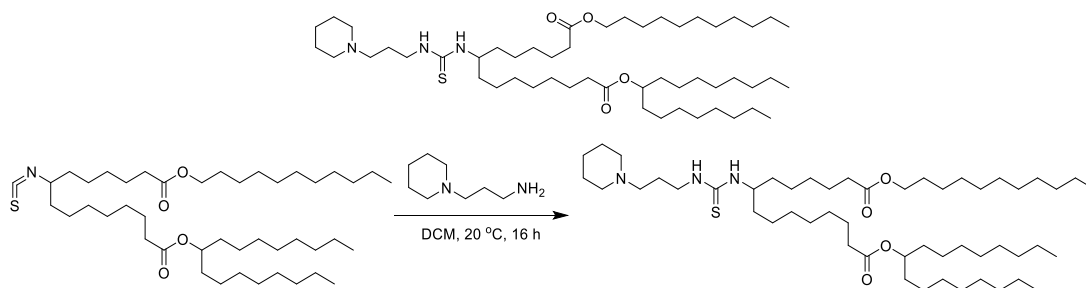
[0613] Una mezcla de 7-isotiocianatotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (200 mg, 330 μmol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (93,9 mg, 660 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65% - 85% B durante 13 min) para dar 7-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (105,5 mg, rendimiento del 42%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (br s, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,69 - 5,60 (m, 2H), 5,56 - 5,47 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,05 (br s, 1H), 3,56 (br s, 2H), 2,50 (br s, 6H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,79 (br s, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 8H), 1,56 - 1,21 (m, 38H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 99,30%, R_t = 5,356 min; MS calculado: 747,6, MS encontrado: 748,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0614] Ejemplo 54: 11-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0615] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (120 mg, 181 μmol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (51,6 mg, 363 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 63%-93% B durante 13 min) para dar 11-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (29,7 mg, rendimiento del 20%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (br s, 1H), 5,92 (br s, 1H), 5,70 - 5,60 (m, 2H), 5,58 - 5,49 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 3,95 (s, 1H), 3,59 (br s, 2H), 2,53 (br s, 6H), 2,31 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,10 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,81 (br s, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 8H), 1,56 - 1,25 (m, 46H), 0,95 - 0,85 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 96,24%, R_t = 5,929 min; MS calculado: 803,7, MS encontrado: 804,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0616] Ejemplo 55: 7-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo



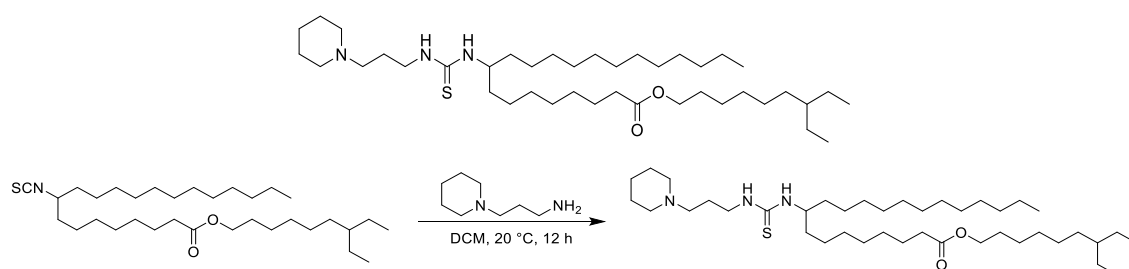
[0617] Una mezcla de 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (200 mg, 277 μmol), 3-(1-piperidil)propan-1-amina (78,8 mg, 554 μmol) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H_2O (30 mL) y se extrajo

con DCM (2 × 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (FA)-MeOH]; gradiente: 65%-95% B durante 20 min) para dar

7-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (93,2 mg, rendimiento del 38,9%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 - 7,45 (m, 1H), 6,35 - 5,65 (m, 1H), 4,86 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 4,23 - 3,82 (m, 3H), 3,76 - 3,45 (m, 2H), 2,82 - 2,34 (m, 6H), 2,28 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,84 (s, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,64 - 1,58 (m, 6H), 1,56 - 1,42 (m, 10H), 1,39 - 1,18 (m, 54H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS

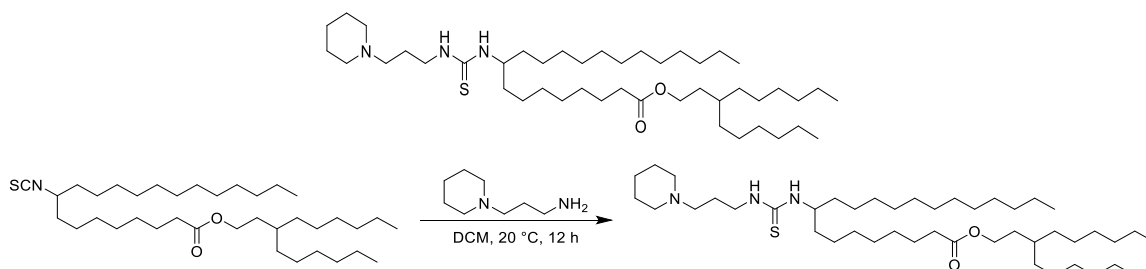
mostró que la pureza es del 100%, Rt = 4,951 min; MS calculado: 863,8, MS encontrado: 864,8 [M+H]⁺.

[0618] Ejemplo 56: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 7-etilnonilo



[0619] Una mezcla de 9-isotiocianatohenicosanoato de 7-etilnonilo (200 mg, 372 µmol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (106 mg, 744 µmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 64% - 94% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 7-etilnonilo (70,8 mg, rendimiento del 28%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (br s, 1H), 5,92 (br s, 1H), 4,21 - 3,76 (m, 3H), 3,71 - 3,42 (m, 2H), 2,50 (br s, 6H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,79 (br s, 2H), 1,69 - 1,41 (m, 12H), 1,39 - 1,21 (m, 42H), 1,18 - 1,10 (m, 1H), 0,93 - 0,77 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 5,863 min; MS calculado: 679,6, MS encontrado: 680,8 [M+H]⁺.

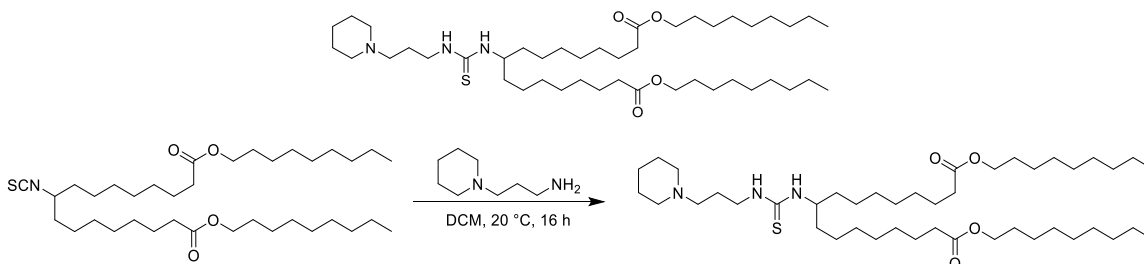
[0620] Ejemplo 57: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 3-hexilnonilo



[0621] Una mezcla de 9-isotiocianatohenicosanoato de 3-hexilnonilo (4,8 g, 8,08 mmol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (2,30 g, 16,2 mmol) en DCM (80 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con HCl 1 N (1 N, 50 mL), NaHCO₃ saturado (80 mL) y salmuera (80 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 19:1) para obtener el producto

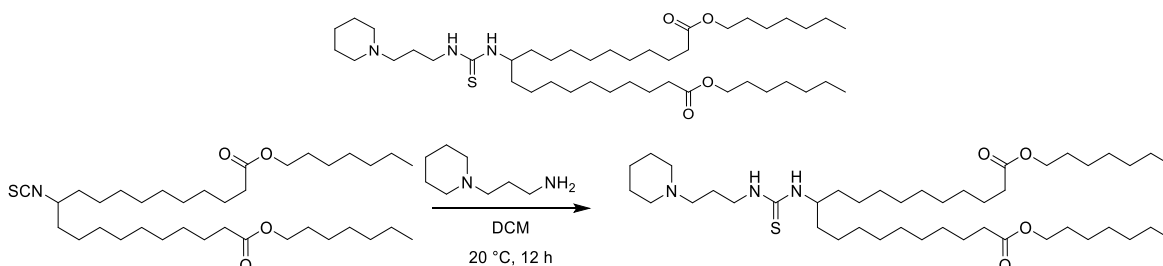
bruto, que se purificó aún más por HPLC preparativa (columna: C8 70 × 40 mm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 80% - 99% B durante 10 min) para obtener 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 3-hexilnonilo (2555,2 mg, rendimiento del 43%) como un aceite de color amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (br s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 4,35 - 3,80 (m, 3H), 3,57 (br s, 2H), 2,59 - 2,34 (m, 6H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 12H), 1,51 - 1,20 (m, 51H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,279 min; MS calculado: 735,7, MS encontrado: 736,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0622] **Ejemplo 58:** 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de dinonilo



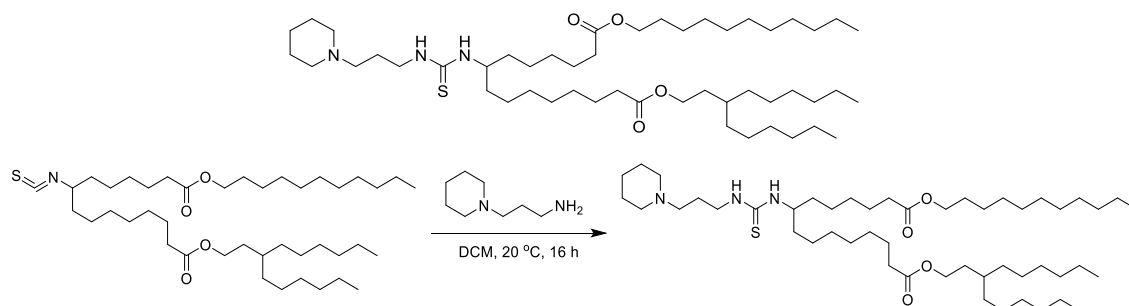
[0623] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de dinonilo (200 mg, 328 μmol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (93,3 mg, 656 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 62% - 92% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de dinonilo (130,8 mg, rendimiento del 53%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (br s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 4,32 - 3,81 (m, 5H), 3,55 (br s, 2H), 2,65 - 2,35 (m, 6H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,66 - 1,41 (m, 18H), 1,40 - 1,22 (m, 40H), 0,92 - 0,85 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, R_t = 5,310 min; MS calculado: 751,6, MS encontrado: 752,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0624] **Ejemplo 59:** 11-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de diheptilo

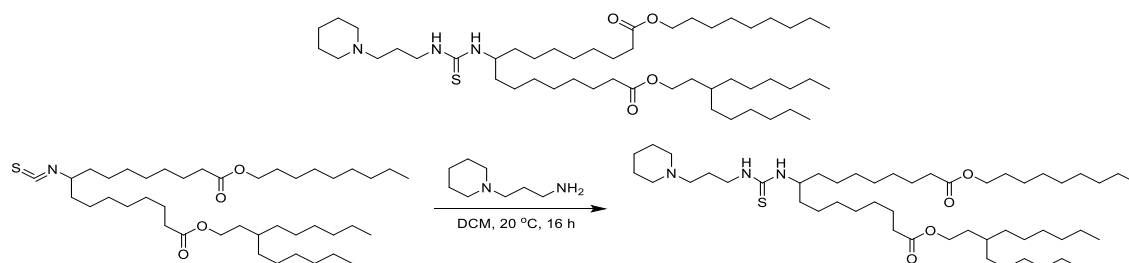


[0625] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de diheptilo (150 mg, 246 μmol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (70,0 mg, 492 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 61%-91% B durante 13 min) para dar 11-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de diheptilo (136,0 mg, rendimiento del 73%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (br s, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,23 - 3,67 (m, 5H), 3,57 (br s, 2H), 2,49 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,78 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 18H), 1,39 - 1,15 (m, 40H), 0,95 - 0,76 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 99,59%, R_t = 5,440 min; MS calculado: 751,6, MS encontrado: 753,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

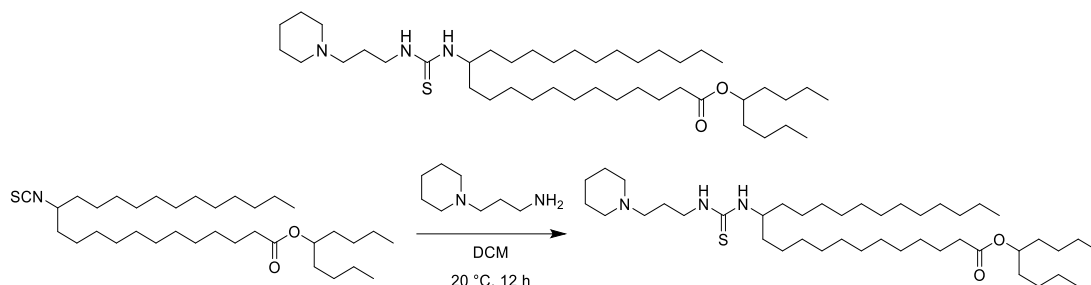
[0626] Ejemplo 60: 7-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo



- 5 [0627] Una mezcla de 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (210 mg, 302 μ mol), 3-(1-piperidil)propan-1-amina (86,1 mg, 605 μ mol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 70%-98% B durante 13 min) para dar 7-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(3-hexilnonil) 1-undecilo (121,4 mg, rendimiento del 48,0%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,36 - 3,93 (m, 5H), 3,81 - 3,60 (m, 2H), 3,28 - 2,50 (m, 6H), 2,33 - 2,24 (m, 4H), 2,07 (s, 2H), 1,92 (s, 4H), 10 1,66 - 1,53 (m, 10H), 1,49 - 1,20 (m, 53H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 3,926 min; MS calculado: 835,7, MS encontrado: 836,7 [M+H]⁺
- 15 [0628] Ejemplo 61: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo

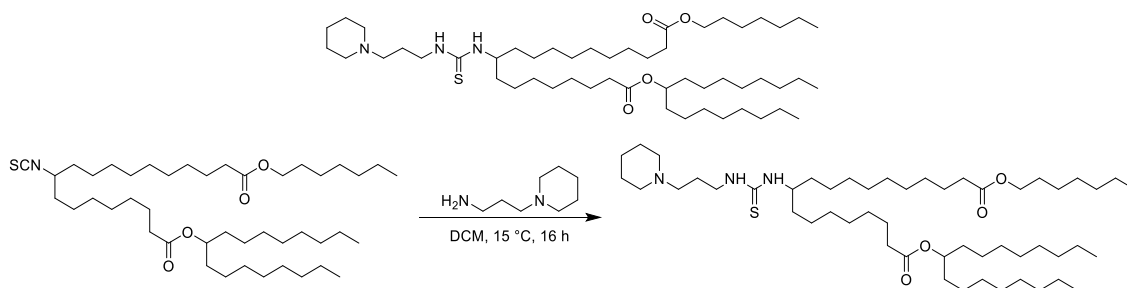


- 20 [0629] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (200 mg, 288 μ mol), 3-(1-piperidil)propan-1-amina (82,0 mg, 576 μ mol) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 70%-98% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (121,1 mg, rendimiento del 50,3%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,18 - 3,79 (m, 5H), 3,77 - 3,41 (m, 2H), 2,92 - 2,33 (m, 6H), 2,32 - 2,25 (m, 4H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 16H), 1,38 - 1,12 (m, 51H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 3,792 min; MS calculado: 835,7, MS encontrado: 836,7 [M+H]⁺
- 25 [0630] Ejemplo 62: 13-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)pentacosanoato de nonan-5-ilo
- 30



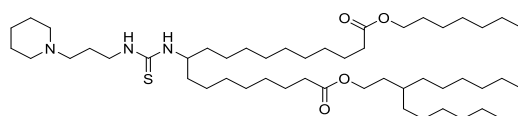
[0631] Una mezcla de 13-isotiocianatopentacosanoato de nonan-5-ilo (200 mg, 353 μ mol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (101 mg, 707 μ mol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 66% - 96% B durante 13 min) para dar 13-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)pentacosanoato de nonan-5-ilo (155,8 mg, rendimiento del 62%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (br s, 1H), 5,99 (br s, 1H), 4,88 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,28 - 3,30 (m, 3H), 2,58 (br s, 6H), 2,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,84 (br s, 2H), 1,74 - 1,40 (m, 12H), 1,37 - 1,18 (m, 48H), 0,93 - 0,83 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 99,72%, Rt = 6,210 min; MS calculado: 707,6, MS encontrado: 708,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0632] Ejemplo 63: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo

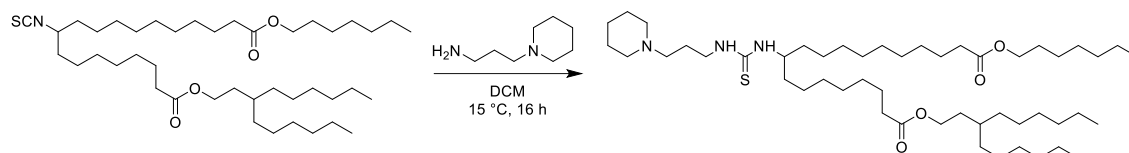


[0633] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (150 mg, 208 μ mol) y 3-(1-piperidil)propan-1-amina (59,1 mg, 415 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 73% - 98% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (97,5 mg, rendimiento del 54%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 5,86 (br s, 1H), 4,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,36 - 3,75 (m, 3H), 3,88 - 3,44 (m, 2H), 2,59 - 2,39 (m, 6H), 2,28 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 10H), 1,56 - 1,41 (m, 10H), 1,37 - 1,22 (m, 52H), 0,92 - 0,82 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 4,392 min; MS calculado: 863,8, MS encontrado: 864,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0634] Ejemplo 64: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo)

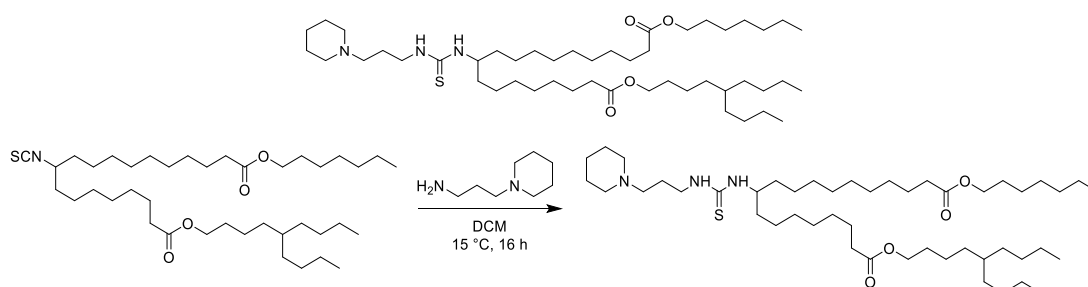


121



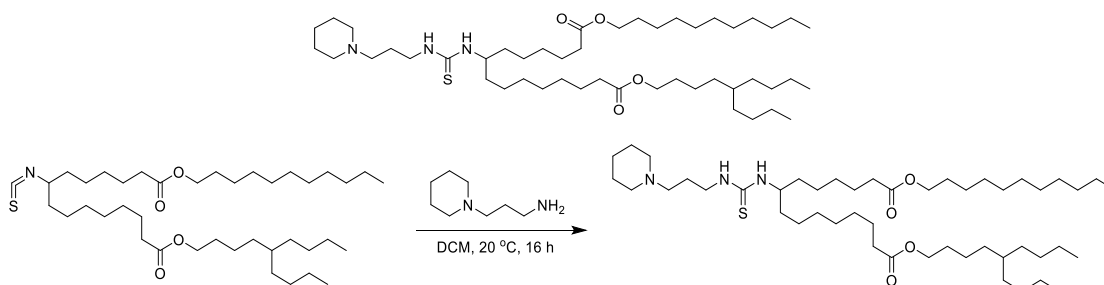
[0635] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (155 mg, 223 μmol) y 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (63,5 mg, 447 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 68%-98% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (115,1 mg, rendimiento del 61%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (br s, 1H), 6,02 (br s, 1H), 4,24 - 3,82 (m, 5H), 3,77 - 3,46 (m, 2H), 2,99 - 2,38 (m, 6H), 2,32 - 2,25 (m, 4H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,48 (m, 14H), 1,46 - 1,19 (m, 53H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,092 min; MS calculado: 835,7, MS encontrado: 836,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0636] Ejemplo 65: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo



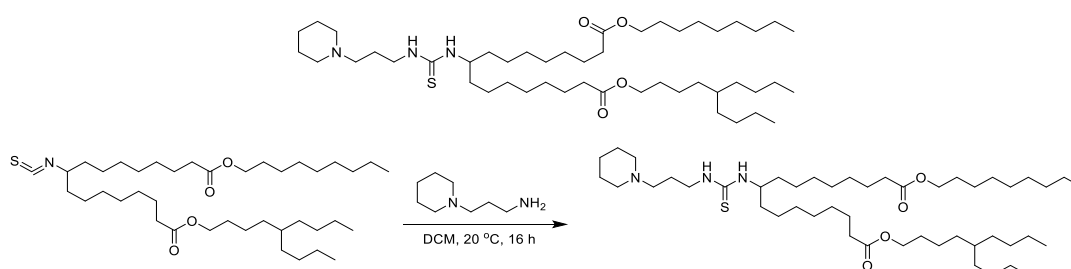
[0637] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (170 mg, 255 μmol) y 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (72,6 mg, 510 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65% - 95% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (92,5 mg, rendimiento del 45%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (br s, 1H), 5,94 (br s, 1H), 4,43 - 3,80 (m, 5H), 3,60 (br s, 2H), 2,57 (br s, 6H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,84 (br s, 2H), 1,72 - 1,41 (m, 18H), 1,39 - 1,19 (m, 45H), 1,01 - 0,77 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 1,874 min; MS calculado: 807,7, MS encontrado: 808,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0638] Ejemplo 66: 7-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo



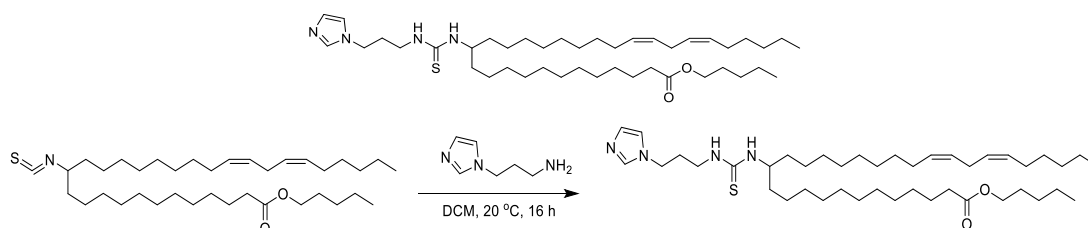
[0639] Una mezcla de 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (200 mg, 300 μmol), 3-(1-piperidil)propan-1-amina (85,4 mg, 601 μmol) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 63%-93% B durante 13 min) para dar 7-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (63,5 mg, rendimiento del 26,2%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,24 - 3,91 (m, 5H), 3,73 - 3,46 (m, 2H), 2,85 - 2,36 (m, 6H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,86 (s, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,66 - 1,42 (m, 15H), 1,38 - 1,22 (m, 44H), 0,95 - 0,85 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 2,629 min; MS calculado: 807,7, MS encontrado: 808,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0640] Ejemplo 67: 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo



[0641] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (190 mg, 285 μmol), 3-(1-piperidil)propan-1-amina (81,2 mg, 570 μmol) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65%-95% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo (86,7 mg, rendimiento del 37,6%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 - 7,40 (m, 1H), 6,20 - 5,59 (m, 1H), 4,25 - 3,81 (m, 5H), 3,73 - 3,35 (m, 2H), 2,68 - 2,33 (m, 6H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,79 (s, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 18H), 1,37 - 1,21 (m, 45H), 0,94 - 0,85 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 2,541 min; MS calculado: 807,7, MS encontrado: 808,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

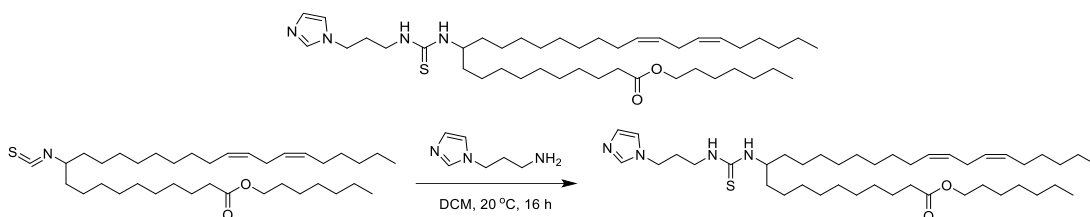
[0642] Ejemplo 68: (22Z,25Z)-13-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)hentriaconta-22,25-dienoato de pentilo



[0643] Una mezcla de (22Z,25Z)-13-isotiocianatohentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (320 mg, 542 μmol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (136 mg, 1,08 mmol, 129 μL) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó el lípido 99. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por

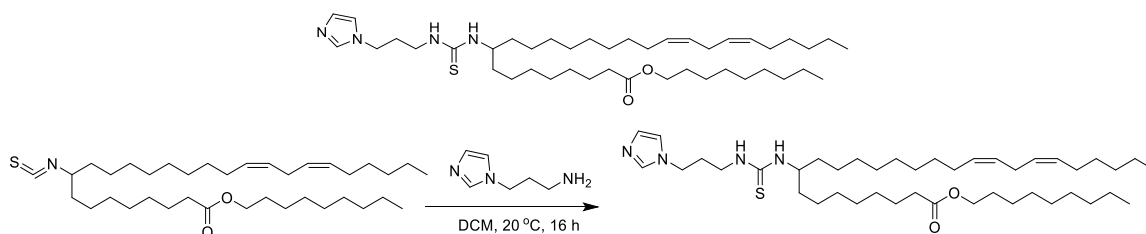
HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 50%-80% B durante 20 min) para dar (22Z,25Z)-13-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)hentriaconta-22,25-dienoato de pentilo (137,3 mg, rendimiento del 35,4%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,40 - 5,22 (m, 4H), 4,38 - 4,13 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 4H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 4H), 1,91 (quin, J = 6,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 4H), 1,42 - 1,18 (m, 44H), 0,90 - 0,80 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 5,839 min; MS calculado: 714,6, MS encontrado: 715,6 [M+H]⁺.

[0644] Ejemplo 69: (20Z,23Z)-11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)nonacosa-20,23-dienoato de heptilo



[0645] Una mezcla de (20Z,23Z)-11-isotiocianatnonacosa-20,23-dienoato de heptilo (260 mg, 441 μmol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (110 mg, 881 μmol, 105 μL) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 × 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 55%-85% B durante 20 min) para dar (20Z,23Z)-11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)nonacosa-20,23-dienoato de heptilo (102,3 mg, rendimiento del 32,5%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,41 - 5,24 (m, 4H), 4,35 - 4,18 (m, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 4H), 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 4H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 4H), 1,38 (s, 4H), 1,34 - 1,21 (m, 40H), 0,89 - 0,83 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,127 min; MS calculado: 714,6, MS encontrado: 715,6 [M+H]⁺.

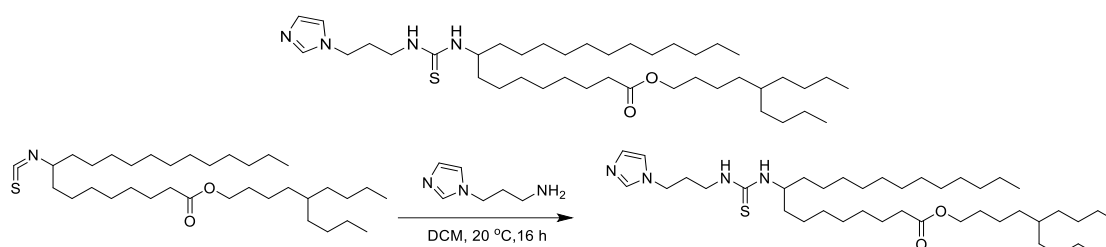
[0646] Ejemplo 70: (18Z,21Z)-9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptacosa-18,21-dienoato de nonilo



[0647] Una mezcla de (18Z,21Z)-9-isotiocianatoheptacosa-18,21-dienoato de nonilo (120 mg, 203 μmol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (50,9 mg, 407 μmol, 48,5 μL) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con HCl (1N, 10 mL), NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna:

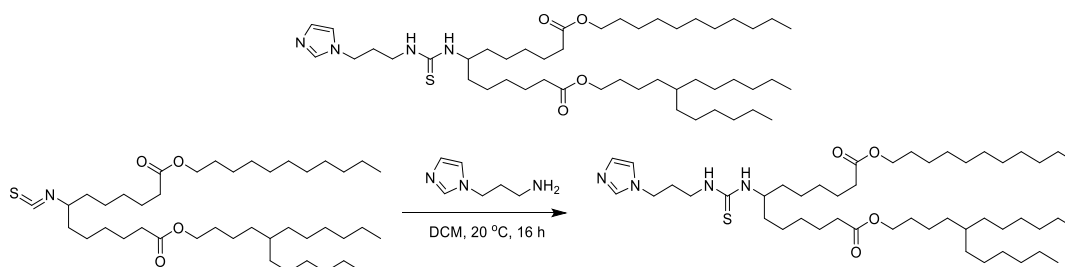
Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 52% - 82% B durante 20 min) para dar (18Z,21Z)-9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptacos-18,21-dienoato de nonilo (31,6 mg, rendimiento del 21,7%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,39 - 5,25 (m, 4H), 4,38 - 4,09 (m, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 4H), 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 4H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 4H), 1,37 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 1,32 - 1,20 (m, 40H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,184 min; MS calculado: 714,6, MS encontrado: 715,6 [M+H]⁺.

[0648] Ejemplo 71: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 5-butilnonilo



[0649] Una mezcla de 9-isotiocianatohenicanoato de 5-butilnonilo (310 mg, 548 μmol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (137 mg, 1,10 mmol, 131 μL) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 × 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 60% - 90% B durante 20 min) para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 5-butilnonilo (115,3 mg, rendimiento del 30,5%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,41 - 4,16 (m, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 4H), 2,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 4H), 1,38 (s, 4H), 1,28 - 1,18 (m, 47H), 0,88 - 0,83 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,190 min; MS calculado: 690,6, MS encontrado: 691,6 [M+H]⁺.

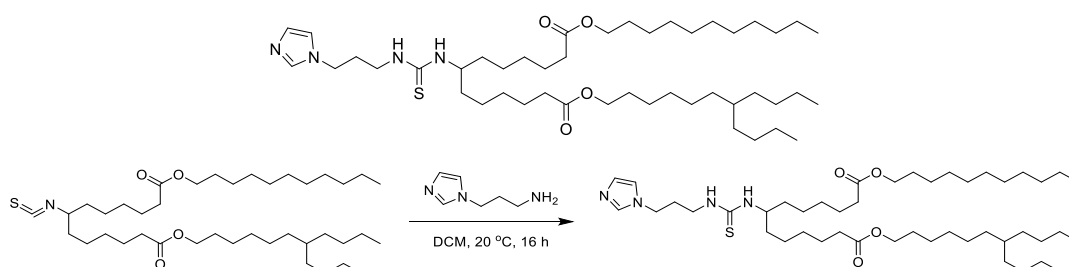
[0650] Ejemplo 72: 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)tridecanodioato de 1-(5-hexilundecil) 13-undecilo



[0651] Una mezcla de 7-isotiocianatotridecanodioato de 1-(5-hexilundecilo) 13-undecilo (200 mg, 288 μmol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (72,1 mg, 576 μmol, 68,8 μL) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 × 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna

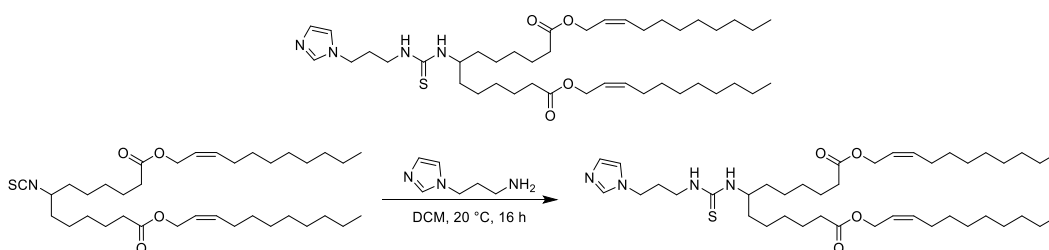
C8 50 * 40 mm * 5 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65%-95% B durante 20 min) para dar 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)tridecanodioato de 1-(5-hexilundecil) 13-undecilo (61,6 mg, rendimiento del 26,1%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,34 - 4,14 (m, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 6H), 2,25 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 8H), 1,38 (s, 4H), 1,30 - 1,18 (m, 51H), 0,88 - 0,83 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,711 min; MS calculado: 818,7, MS encontrado: 819,7 [M+H]⁺.

[0652] Ejemplo 73: 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)tridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo



[0653] Una mezcla de 7-isotiocianatotridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (300 mg, 450 μmol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (113 mg, 901 μmol, 107 μL) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 × 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 60%-90% B durante 20 min) para dar 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)tridecanodioato de 1-(7-butilundecil) 13-undecilo (93,4 mg, rendimiento del 26,2%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 4,37 - 4,15 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 6H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 8H), 1,42 - 1,34 (m, 4H), 1,29 - 1,18 (m, 47H), 0,88 - 0,83 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 6,394 min; MS calculado: 790,6, MS encontrado: 791,6 [M+H]⁺.

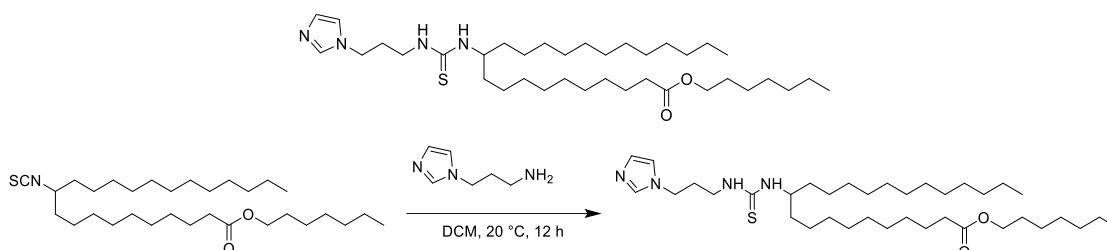
[0654] Ejemplo 74: 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo)



[0655] Una mezcla de 7-isotiocianatotridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (200 mg, 330 μmol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (82,6 mg, 660 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 um;

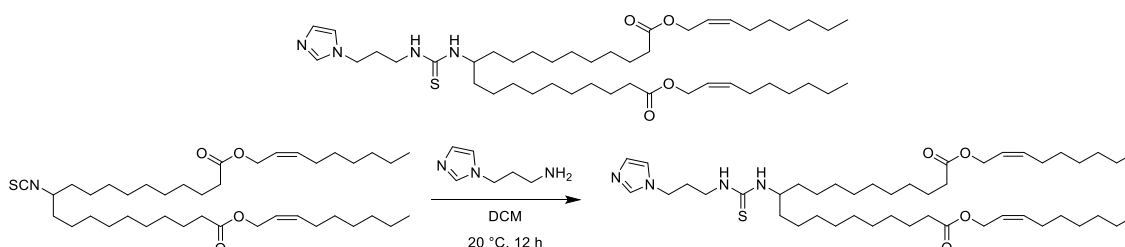
fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 45%-75% B durante 20 min) para dar 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)tridecanodioato de di((Z)-undec-2-en-1-ilo) (154,8 mg, rendimiento del 64%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,19 - 7,04 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,65 - 5,55 (m, 2H), 5,53 - 5,43 (m, 2H), 4,55 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,25 (br s, 1H), 3,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,05 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 4H), 1,42 - 1,16 (m, 36H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 5,113 min; MS calculado: 730,5, MS encontrado: 731,5 [M+H]⁺.

[0656] Ejemplo 75: 11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)tricosanoato de heptilo



[0657] Una mezcla de 11-isotiocianatotricosanoato de heptilo (130 mg, 255 μmol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (63,8 mg, 510 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 45% - 75% B durante 20 min) para dar 11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)tricosanoato de heptilo (61,8 mg, rendimiento del 38%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,36 - 4,14 (m, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 4H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 4H), 1,38 (br s, 4H), 1,31 - 1,17 (m, 42H), 0,90 - 0,80 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 1,770 min; MS calculado: 634,5, MS encontrado: 635,5 [M+H]⁺.

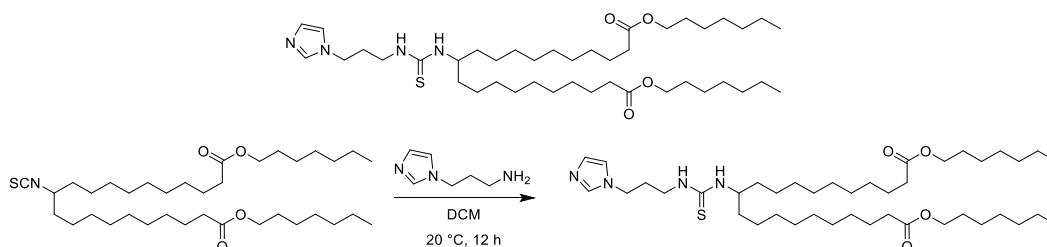
[0658] Ejemplo 76: 11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo)



[0659] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (210 mg, 317 μmol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (79,4 mg, 634 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 50%-80% B durante 20 min) para dar 11-(3-(3-(1H-

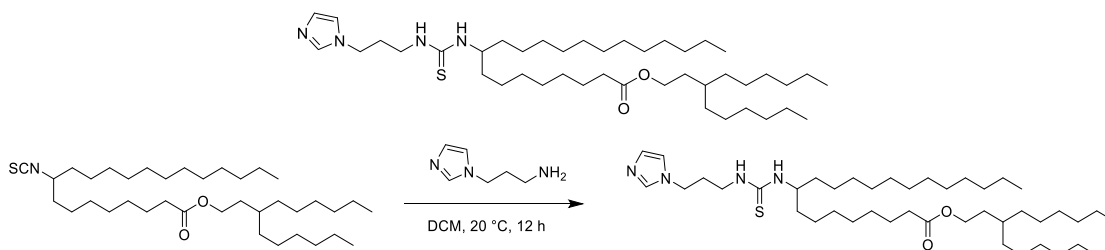
imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (129,0 mg, rendimiento del 52%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,66 - 5,56 (m, 2H), 5,54 - 5,45 (m, 2H), 4,56 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,25 (br s, 1H), 3,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,07 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,50 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 1,41 - 1,19 (m, 44H), 0,89 - 0,83 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, R_t = 5,621 min; MS calculado: 786,6, MS encontrado: 787,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0660] Ejemplo 77: 11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de diheptilo



[0661] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicodienoate de diheptilo (150 mg, 245,91 μmol , 1 eq) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (61,6 mg, 491 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con HCl (1 N, 20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 45% - 75% B durante 20 min) para dar 11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de diheptilo (76,8 mg, rendimiento del 42%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 6H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,91 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 8H), 1,42 - 1,15 (m, 44H), 0,88 - 0,82 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 99,21%, R_t = 5,163 min; MS calculado: 734,6, MS encontrado: 735,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

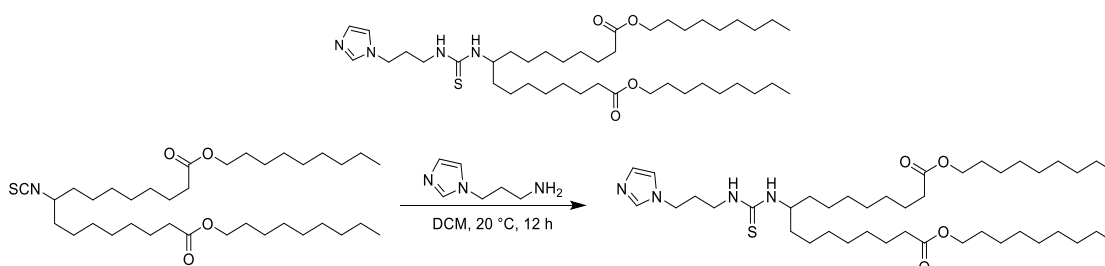
[0662] Ejemplo 78: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 3-hexilnonilo



[0663] Una mezcla de 9-isotiocianatohenicodienoate de 3-hexilnonilo (4,8 g, 8,08 mmol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (2,02 g, 16,2 mmol) en DCM (80 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La TLC mostró que se observaron varias manchas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con HCl 1 N (1 N, 50 mL), NaHCO_3 saturado (80 mL) y salmuera (80 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 1:0 a 19:1) para obtener el producto bruto, que se purificó aún más por HPLC preparativa (columna: C8 70 $\times$ 40 mm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 80% - 99% B durante 10 min) para dar 9-(3-(3-

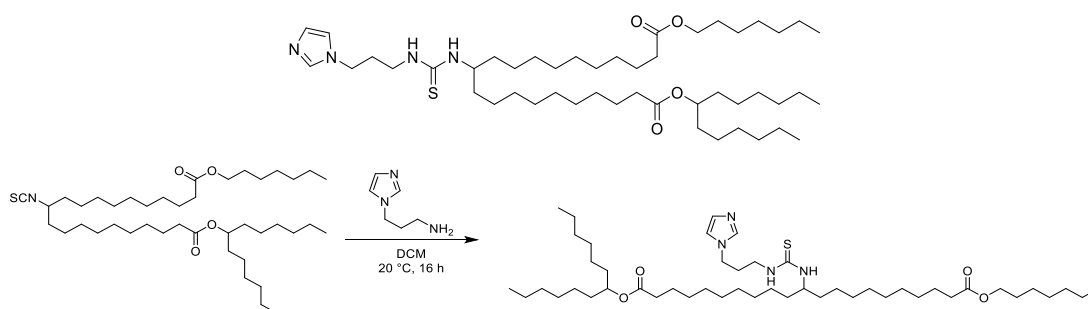
(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 3-hexilnonilo (3642,0 mg, rendimiento del 62%) como un aceite de color amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,21 - 5,98 (m, 1H), 5,94 - 5,75 (m, 1H), 4,38 - 3,79 (m, 5H), 3,57 (br s, 2H), 2,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,14 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 4H), 1,53 - 1,37 (m, 5H), 1,34 - 1,19 (m, 48H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,619 min; MS calculado: 718,6, MS encontrado: 719,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0664] Ejemplo 79: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de dinonilo



[0665] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de dinonilo (200 mg, 328 μmol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (82,1 mg, 656 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con HCl (1 N, 20 mL) y DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 * 40 mm * 5 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 45% - 75% B durante 20 min) y se liofilizó para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de dinonilo (117,5 mg, rendimiento del 49%) como un aceite pardo claro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,61 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,42 - 4,14 (m, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 6H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 8H), 1,43 - 1,17 (m, 46H), 0,88 - 0,81 (m, 6H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,0%, R_t = 5,432 min; MS calculado: 734,6, MS encontrado: 735,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

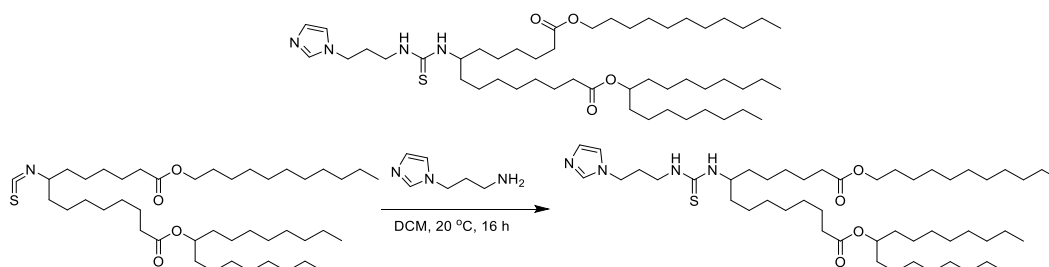
[0666] Ejemplo 80: 11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo)



[0667] Una mezcla de 11-isotiocianatohenicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (200 mg, 288 μmol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (72,1 mg, 576 μmol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 75% - 98% B durante 13 min) para dar 11-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanodioato de 1-heptil 21-(tridecan-7-ilo) (102,9 mg, rendimiento del 44%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

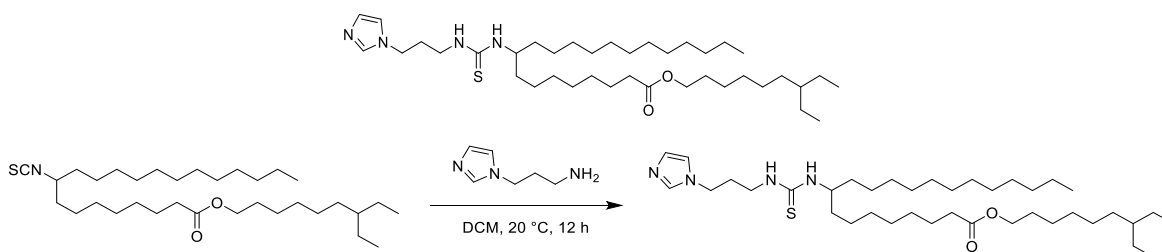
δ 7,60 (s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,78 (q J = 6,4 Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 4H), 2,28 - 2,20 (m, 4H), 1,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,59 - 1,42 (m, 10H), 1,38 (br s, 4H), 1,32 - 1,15 (m, 48H), 0,89 - 0,80 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100,00%, Rt = 6,138 min; MS calculado: 818,7, MS encontrado: 820,7 [M+H]⁺.

- 5 [0668] Ejemplo 81: 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo



- [0669] Una mezcla de 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (200 mg, 277 μ mol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (69,3 mg, 554 μ mol, 66,1 μ L) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con HCl (1N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C8 50 $\times$ 40 mm $\times$ 5 μ m; fase móvil: [agua (FA)-MeOH]; gradiente: 65%-95% B durante 20 min) para dar 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(heptadecan-9-il) 1-undecilo (79,7 mg, rendimiento del 34,0%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 4,47 - 4,19 (m, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 4H), 2,28 - 2,21 (m, 4H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,58 - 1,42 (m, 12H), 1,42 - 1,36 (m, 4H), 1,30 - 1,20 (m, 52H), 0,87 - 0,81 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 4,595 min; MS calculado: 846,7, MS encontrado: 847,7 [M+H]⁺.

- [0670] Ejemplo 82: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 7-etilnonilo

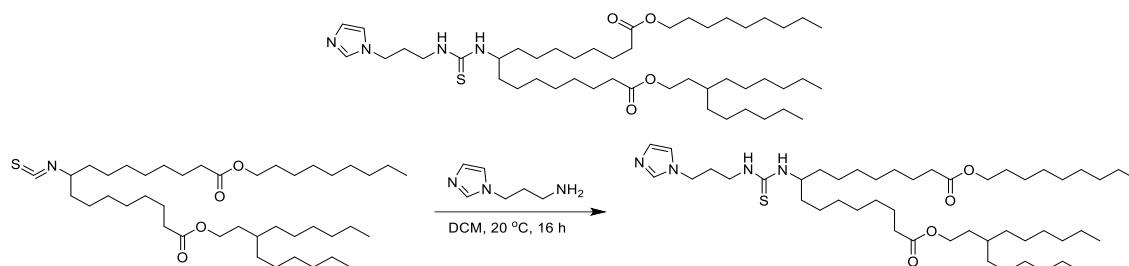


- [0671] Una mezcla de 9-isotiocianatohenicosanoato de 7-etilnonilo (200 mg, 372 μ mol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (93,1 mg, 744 μ mol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 $\times$ 30 $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65%-95% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)henicosanoato de 7-etilnonilo (190,7 mg, rendimiento del 77%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,01 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 4H), 3,57 - 3,34 (m, 2H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 4H), 1,38 (br s, 4H), 1,32 - 1,09 (m, 41H),

0,88 - 0,76 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 5,524 min; MS calculado: 662,6, MS encontrado: 663,5 $[M+H]^+$.

[0672] Ejemplo 83: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo

5



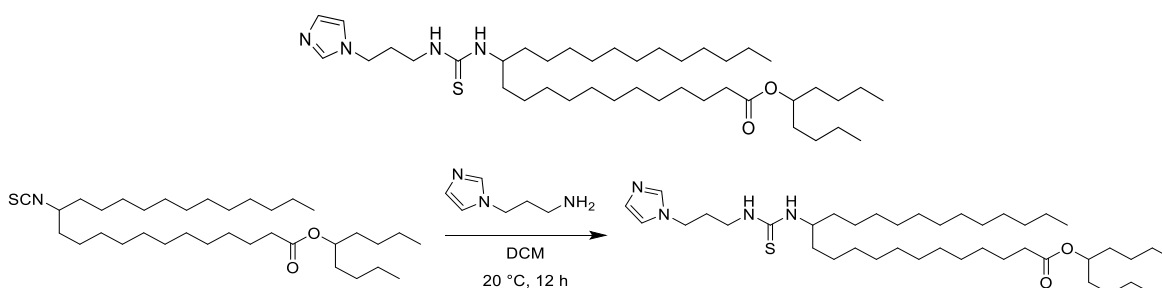
10

[0673] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (120 mg, 173 μ mol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (43,3 mg, 346 μ mol, 41,3 μ L) en DCM (5 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó el lípido 137. La mezcla se diluyó con HCl (1 N, 5 mL) y H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 $\times$ 30 $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 68%-98% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(3-hexilnonil) 17-nonilo (84,2 mg, rendimiento del 59,5%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,43 - 4,13 (m, 1H), 4,10 - 3,90 (m, 6H), 2,29 - 2,19 (m, 4H), 1,91 (quin, J = 6,8 Hz, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 8H), 1,43 - 1,09 (m, 55H), 0,91 - 0,79 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 2,987 min; MS calculado: 818,7, MS encontrado: 819,7 $[M+H]^+$.

15

20

[0674] Ejemplo 84: 13-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)pentacosanoato de nonan-5-ilo

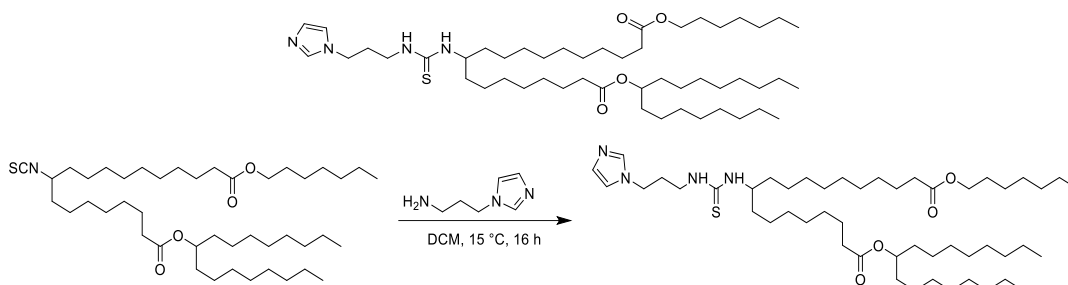


25

30

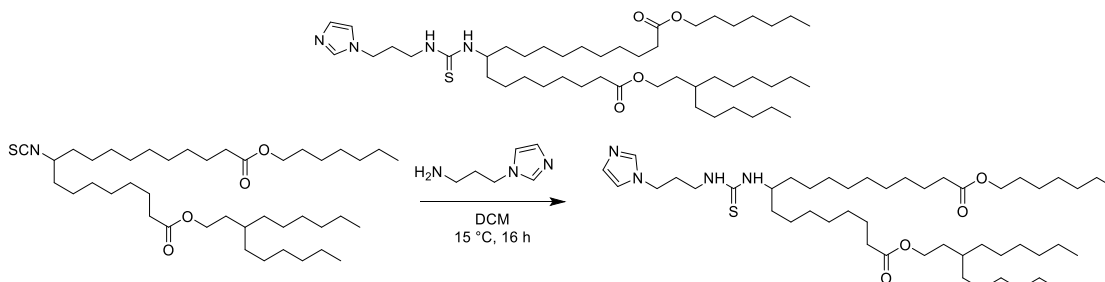
[0675] Una mezcla de 13-isotiocianatopentacosanoato de nonan-5-ilo (200 mg, 353 μ mol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (88,5 mg, 707 μ mol) en DCM (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C4 100 $\times$ 30 $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 66% - 96% B durante 13 min) para dar 13-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)pentacosanoato de nonan-5-ilo (139,1 mg, rendimiento del 57%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,56 - 1,34 (m, 10H), 1,30 - 1,16 (m, 46H), 0,88 - 0,80 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 99,75%, Rt = 5,863 min; MS calculado: 690,6, MS encontrado: 691,6 $[M+H]^+$.

[0676] Ejemplo 85: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo



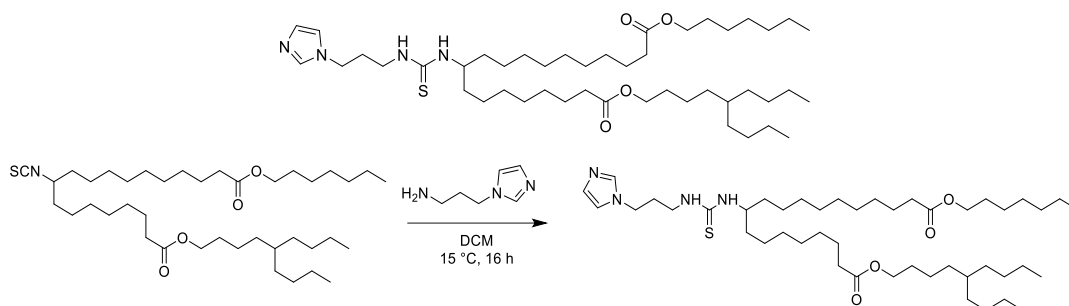
- 5 [0677] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (120 mg, 166 μ mol) y 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (41,6 mg, 332 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltimate C4 100 * 30 * 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 85% - 100% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 1-(heptadecan-9-il) 19-heptilo (40,9 mg, rendimiento del 29%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 4H), 2,30 - 2,22 (m, 4H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,61 - 1,43 (m, 10H), 1,42 - 1,35 (m, 4H), 1,23 (br s, 54H), 0,89 - 0,83 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 3,842 min; MS calculado: 846,7, MS encontrado: 847,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0678] Ejemplo 86: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo)



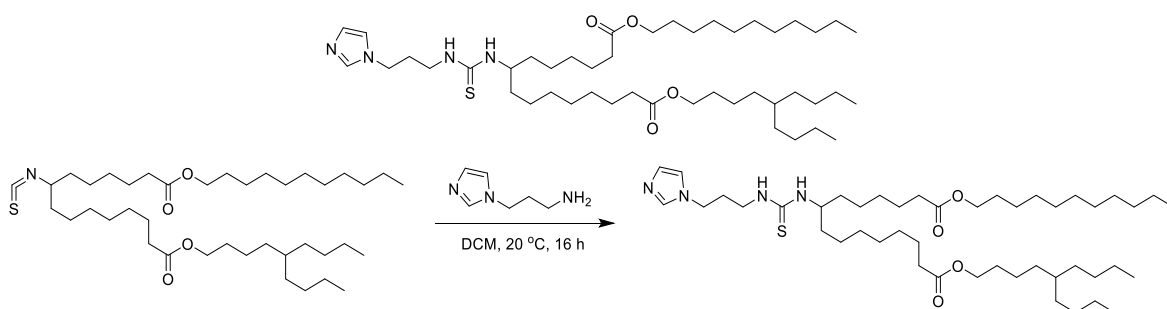
- 20 [0679] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (155 mg, 223 μ mol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (55,9 mg, 447 μ mol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltimate C4 100 * 30 * 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 68%-98% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 19-heptil 1-(3-hexilnonilo) (92,9 mg, rendimiento del 51%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 6H), 2,28 - 2,21 (m, 4H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 8H), 1,38 (br s, 4H), 1,22 (br s, 51H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, R_t = 2,353 min; MS calculado: 818,7, MS encontrado: 819,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0680] Ejemplo 87: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo



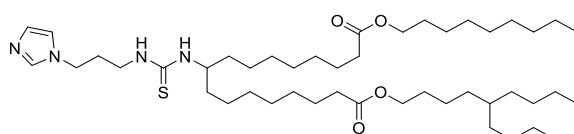
[0681] Una mezcla de 9-isotiocianatononadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (170 mg, 255 μmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (63,9 mg, 510 μmol) en DCM (5 mL) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65% -95% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)nonadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 19-heptilo (81,9 mg, rendimiento del 41%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 6H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,91 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 8H), 1,38 (br s, 4H), 1,31 - 1,16 (m, 47H), 0,89 - 0,82 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 5,951 min; MS calculado: 790,6, MS encontrado: 791,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

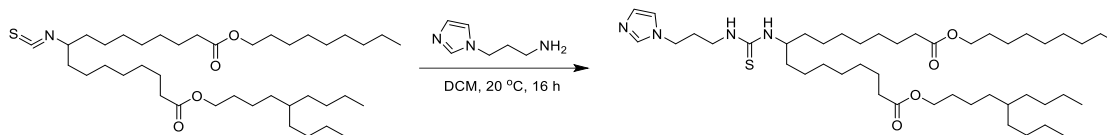
[0682] Ejemplo 88: 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo



[0683] Una mezcla de 7-isotiocianatopentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (120 mg, 180 μmol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (45,1 mg, 360 μmol , 43,0 μL) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 65% -95% B durante 13 min) para dar 7-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)pentadecanodioato de 15-(5-butilnonil) 1-undecilo (60,4 mg, rendimiento del 42,4%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,35 - 4,10 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 6H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,91 (quin, J = 6,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 8H), 1,43 - 1,33 (m, 4H), 1,31 - 1,14 (m, 47H), 0,89 - 0,82 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, Rt = 2,093 min; MS calculado: 790,6, MS encontrado: 791,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0684] Ejemplo 89: 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(5-butilnonil) 17-nonilo





[0685] Una mezcla de 9-isotiocianatoheptadecanodioato de 1-(5-butílnonil) 17-nonilo (110 mg, 165 μmol), 3-imidazol-1-ilpropan-1-amina (41,3 mg, 330 μmol , 39,4 μL) en DCM (6 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Welch Xltime C4 100 * 30 * 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 60%-90% B durante 13 min) para dar 9-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)tioureido)heptadecanodioato de 1-(5-butílnonil) 17-nonilo (62,5 mg, rendimiento del 47,8%) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,37 - 4,10 (m, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 6H), 2,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 8H), 1,38 (s, 4H), 1,31 - 1,13 (m, 47H), 0,89 - 0,81 (m, 9H). El análisis LCMS mostró que la pureza es del 100%, $R_t = 5,987$ min; MS calculado: 790,6, MS encontrado: 792,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0686] Preparación de nanopartículas lipídicas (LNP)

[0687] Las LNP se prepararon en una relación molar de amina lipídica ionizable a fosfato de ARN (N:P) de 6:1. El lípido ionizable, el DSPC, el colesterol y el DMG-PEG2000 se solubilizaron en EtOH en una relación molar de 50:10:38,5:1,5. El ARNm de luciferasa (Luc) u ovoalbúmina (OVA), producido según el protocolo del kit de síntesis de ARN de alto rendimiento HiScribe™ T7 (NEW ENGLAND BioLabs® Inc.), se diluyó a 0,12 mg/mL en amortiguador de citrato 50 mM, pH 4. Las LNP se prepararon mediante mezcla microfluídica de la solución lipídica etanólica y la solución acuosa de ARNm en una proporción de volumen de 1:3 utilizando el instrumento de sobremesa Precision Nanosystems NanoAssemblr™ Ignite con un caudal total de 12 mL/min. A continuación, se eliminó el etanol y el amortiguador se sustituyó por amortiguador Tris 25 mM (pH 7,4) mediante diálisis durante la noche a 4 °C utilizando un casete de diálisis Slide-a-Lyzer™ G2 de 10 kDa (ThermoFisher Scientific). Las LNP resultantes se filtraron a través de un filtro estéril de poro de 220 nm y se almacenaron a 2-8 °C. Las LNP aisladas se caracterizaron por separado para determinar el tamaño promedio de partícula, el índice de polidispersidad (PDI), el potencial zeta, la eficiencia de encapsulación y el pKa como se describe a continuación.

[0688] Caracterización/eficacia de las nanopartículas lipídicas

[0689] El tamaño promedio de partícula, el PDI y el potencial zeta se midieron con el instrumento Zetasizer Ultra (instrumento Malvern). Las muestras de LNP se diluyeron 100* en amortiguador HEPES 10 mM (pH 7,4) antes de medirlas con el instrumento Zetasizer Ultra y los resultados se muestran en las FIG. 1-3 y la Tabla 1. El tamaño de LNP fue de aproximadamente 70-200 nm.

[0690] Se utilizó el ensayo de ARN QUANT-IT™ RIBOGREEN (ThermoFisher SCIENTIFIC) para evaluar la concentración total de ARNm y la eficiencia de encapsulación (EE). Las muestras de LNP se diluyeron 100× con amortiguador TE 1× para estar dentro del rango de línea del agente RiboGreen®. 50 μL de muestras de LNP diluidas se mezclaron con 50 μL de amortiguador TE 1× o con solución Triton X-100 al 0,2 % de amortiguador TE 1× por duplicado. Las mezclas se incubaron a 37°C durante 15 minutos. El agente RiboGreen® se diluyó 100×

con amortiguador TE 1× y luego se agregaron 100 µL de solución diluida a cada muestra. La intensidad de luminiscencia se midió mediante un lector de placas de luminiscencia (SYNERGY neo2, BioTek) a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. El porcentaje de ARNm libre se determinó dividiendo la intensidad de luminiscencia de la muestra de LNP intacta por la intensidad de luminiscencia de la muestra de LNP alterada.

[0691] El pKa aparente de las muestras de LNP se midió mediante el ensayo de luminiscencia del ácido 2-(p-toluidino)-6-naftalensulfónico (TNS). Se preparó LNP compuesto de lípido ionizable/DSPC/colesterol/PEG-lípido (50/10/38,5/1,5) en amortiguador Tris 25 mM (pH 7,4) a una concentración de ~4 mM de lípido total. El TNS se preparó como una solución madre de 100 µM en agua destilada. Las muestras de LNP se diluyeron a 100 µM de lípidos en 2 mL de soluciones amortiguadas que contenían 10 mM de HEPES, 10 mM de MES, 10 mM de acetato de amonio, 130 mM de NaCl, donde el pH osciló entre 2,5 y 11. Se añadió una alícuota de la solución de TNS para obtener una concentración final de 1 µM y, después de mezclar en vórtice, se midió la intensidad de luminiscencia a temperatura ambiente en un lector de placas de luminiscencia (SYNERGY neo2, BioTek) utilizando longitudes de onda de excitación y emisión de 321 nm y 445 nm. Se aplicó un análisis de mejor ajuste sigmoideo a los datos de luminiscencia y se midió el pKa como el pH que da lugar a la mitad de la intensidad de luminiscencia máxima.

[0692] Los valores de EE (eficiencia de encapsulación) y pKa aparente de LNP se muestran en la Tabla 1. La eficiencia de encapsulación del ARNm fue en su mayoría superior al 95%.

[0693] Tabla 1

Lípido	Tamaño (nm)	PDI	EE (%)	pKa
Ejemplo 1	100	0,12	97,99	8,06
Ejemplo 2	92	0,07	98,50	8,41
Ejemplo 3	89	0,04	97,79	7,88
Ejemplo 4	102	0,08	95,86	6,23
Ejemplo 5	70	0,11	95,04	5,36
Ejemplo 6	97	0,06	96,48	6,61
Ejemplo 7	77	0,03	95,24	5,69
Ejemplo 8	156	0,22	97,42	9,29
Ejemplo 9	188	0,25	98,30	9,04
Ejemplo 10	176	0,22	98,64	8,40
Ejemplo 13	197	0,21	95,42	7,96
Ejemplo 14	181	0,25	92,43	7,34
Ejemplo 15	115	0,07	98,56	8,24
Ejemplo 16	100	0,09	98,50	8,73
Ejemplo 17	137	0,18	98,57	8,12
Ejemplo 18	130	0,11	94,41	6,05
Ejemplo 19	108	0,18	93,49	5,52

Ejemplo 20	137	0,19	95,84	6,71
Ejemplo 21	119	0,12	91,93	5,89
Ejemplo 22	124	0,20	97,31	6,70
Ejemplo 23	101	0,14	98,86	8,25
Ejemplo 24	84	0,16	88,24	6,48
Ejemplo 25	136	0,08	76,40	7,2
Ejemplo 26	119	0,10	98,80	7,02
Ejemplo 27	112	0,05	95,50	6,9
Ejemplo 28	123	0,04	98,80	7,14
Ejemplo 29	149	0,02	89,70	7,05
Ejemplo 30	110	0,05	90,30	7,08
Ejemplo 31	116	0,11	99,10	7,1
Ejemplo 32	118	0,03	98,10	7,41
Ejemplo 33	126	0,07	96,60	7,23
Ejemplo 34	119	0,06	98,30	6,87
Ejemplo 35	115	0,06	86,13	7,4
Ejemplo 36	108	0,06	99,24	7,93
Ejemplo 37	92	0,02	97,85	7,62
Ejemplo 38	124	0,06	94,55	8,3
Ejemplo 39	92	0,01	95,57	6,56
Ejemplo 40	96	0,09	89,26	6,58
Ejemplo 41	99	0,09	93,09	6,64
Ejemplo 42	95	0,02	92,55	6,88
Ejemplo 43	102	0,04	91,70	5,91
Ejemplo 44	92	0,01	95,66	6,07
Ejemplo 45	94	0,09	95,60	6,21
Ejemplo 46	106	0,03	93,70	7,26
Ejemplo 47	96	0,06	94,72	7,37
Ejemplo 48	102	0,04	89,51	7,27
Ejemplo 49	87	0,02	96,18	8,1
Ejemplo 50	84	0,05	96,60	8,14
Ejemplo 51	86	0,04	97,21	8,17
Ejemplo 52	88	0,02	96,47	7,93
Ejemplo 53	115	0,03	97,24	8,88
Ejemplo 54	96	0,05	96,46	8,23
Ejemplo 55	82	0,02	97,82	8,32
Ejemplo 56	91	0,02	96,84	8,8
Ejemplo 57	76	0,05	97,41	8,13
Ejemplo 58	100	0,04	96,99	8,53

Ejemplo 59	101	0,03	96,50	8,25
Ejemplo 60	82	0,04	97,60	8,3
Ejemplo 61	81	0,05	97,69	8,42
Ejemplo 62	81	0,05	96,20	8,15
Ejemplo 63	79	0,05	97,19	8,11
Ejemplo 64	81	0,04	97,48	8,31
Ejemplo 65	87	0,03	97,21	8,12
Ejemplo 66	90	0,04	97,24	8,51
Ejemplo 67	88	0,05	97,28	8,24
Ejemplo 68	75	0,07	95,15	NA
Ejemplo 69	73	0,05	95,58	—
Ejemplo 70	78	0,06	95,90	—
Ejemplo 71	67	0,06	97,06	—
Ejemplo 72	73	0,05	96,64	—
Ejemplo 73	89	0,18	97,03	—
Ejemplo 74	89	0,03	95,78	—
Ejemplo 75	72	0,05	95,79	—
Ejemplo 76	78	0,06	94,01	—
Ejemplo 77	83	0,06	94,72	—
Ejemplo 78	70	0,10	97,05	—
Ejemplo 79	85	0,04	94,90	—
Ejemplo 80	65	0,07	97,18	—
Ejemplo 81	74	0,09	97,17	—
Ejemplo 82	69	0,06	96,90	—
Ejemplo 83	67	0,07	97,73	—
Ejemplo 84	67	0,04	96,98	—
Ejemplo 85	61	0,05	97,36	—
Ejemplo 86	65	0,05	97,48	—
Ejemplo 87	72	0,04	97,39	—
Ejemplo 88	75	0,04	97,57	—
Ejemplo 89	72	0,07	97,56	—

[0694] Estudios de LNP in vitro

[0695] Se sembraron células RAW 264,7 y células HepG2 en placas de 96 pocillos a una densidad de 50000 células/pocillo y se cultivaron en 100 µL de medio DMEM suplementado con 10% de suero bovino fetal durante 24 h. Se agregaron 10 µL de LNP y se diluyeron hasta una concentración final de ARNm de 1 µg/mL. Se utilizó el reactivo Lipofectamine™ MessengerMAX™ (ThermoFisher SCIENTIFIC) como control para transfectar la misma concentración de ARNm. Tras 24 h de incubación, se añadieron 100 µL de reactivo One-Glo (Sistema de Ensayo de Luciferasa ONE-Glo™, Promega Corporation) y se trató durante 10 min. La intensidad de la luminiscencia se midió con un lector de placas de luminiscencia (SYNERGY

neo2, BioTek). La intensidad de luminiscencia relativa se obtuvo dividiendo el valor de luminiscencia de LNP por el valor de luminiscencia de Lipofectamina y los resultados se muestran en la FIG. 4 y la Tabla 2. Luminiscencia

[0696] Tabla 2

Lípido	Relación lípido/MC3 en células HegpG 2	Relación lípidos/MC3 en monocitos CD14+
Ejemplo 1	1,0	6,4
Ejemplo 2	0,7	6,3
Ejemplo 3	1,7	32,3
Ejemplo 6	1,7	14,5
Ejemplo 15	0,3	16,9
Ejemplo 16	0,1	11,8
Ejemplo 17	0,7	16,7
Ejemplo 18	0,5	2,9
Ejemplo 20	0,4	26,7
Ejemplo 22	0,5	8,6
Ejemplo 23	0,0	2,2
Ejemplo 35	0,8	0,8
Ejemplo 37	1,1	2,6
Ejemplo 39	0,2	0,9
Ejemplo 40	1,1	1,8
Ejemplo 41	1,1	2,2
Ejemplo 42	0,3	1,8
Ejemplo 43	1,3	1,9
Ejemplo 44	0,1	1,2
Ejemplo 45	0,2	2,0
Ejemplo 47	0,8	2,0
Ejemplo 48	0,5	1,2
Ejemplo 49	0,4	3,4
Ejemplo 51	0,6	0,8
Ejemplo 54	0,1	0,9
Ejemplo 56	0,9	0,8
Ejemplo 62	0,6	1,9

5 [0697] Expresión de Luc in vivo

[0698] Se inyectaron LNP de ARNm de Luc a través de la vena de la cola de ratones hembra C57BL/6 (18-22 g) a una dosis de 0,3 mg/kg. Después de 4 horas, a los ratones se les inyectó intraperitonealmente D-Luciferina en una dosis de 150 mg/kg. Después de 15 minutos, se sacrificaron los ratones y se aislaron los órganos (corazón, hígado, bazo, pulmones, riñones) y se tomaron imágenes con un sistema de imágenes IVIS (Perkin Elmer, Waltham, MA). La luminiscencia se cuantificó utilizando el software LivingImage (Perkin Elmer). La luminiscencia

10

generada por la luciferasa expresada en el hígado y el bazo tras la administración de formulaciones que incluyen compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en relación con la formulación que incluye MC3 se muestra en la Tabla 3.

[0699] Tabla 3

Lípido	Relación lípidos/MC3 en el hígado (radiancia media)	Relación lípidos/MC3 en el bazo (Radiancia media)
MC3	1	1
Ejemplo 3	0,16	1,77
Ejemplo 4	0,08	0,88
Ejemplo 6	0,23	0,80
Ejemplo 17	0,14	1,75
Ejemplo 18	0,11	1,02
Ejemplo 20	0,24	1,99
Ejemplo 22	0,14	1,43
Ejemplo 26	0,37	2,53
Ejemplo 27	0,15	2,76
Ejemplo 31	0,35	1,47
Ejemplo 32	0,29	2,56
Ejemplo 33	0,29	2,64
Ejemplo 34	0,34	2,02
Ejemplo 36	0,24	3,10
Ejemplo 37	0,61	12,12
Ejemplo 39	0,90	6,44
Ejemplo 40	1,07	11,63
Ejemplo 41	0,79	13,27
Ejemplo 42	1,30	10,45
Ejemplo 43	1,10	6,09
Ejemplo 44	1,43	8,84
Ejemplo 45	0,56	11,13
Ejemplo 46	1,21	21,13
Ejemplo 47	0,77	7,69
Ejemplo 48	1,45	10,84
Ejemplo 49	0,29	5,42
Ejemplo 50	0,36	5,30
Ejemplo 51	0,25	6,67
Ejemplo 52	0,32	2,66
Ejemplo 54	0,32	7,29
Ejemplo 55	0,28	10,91
Ejemplo 56	0,37	8,15

Ejemplo 57	0,48	7,99
Ejemplo 58	0,32	11,57
Ejemplo 59	0,47	13,25
Ejemplo 60	0,29	8,63
Ejemplo 61	0,25	4,92
Ejemplo 62	0,33	11,59
Ejemplo 63	0,32	6,20
Ejemplo 64	0,19	3,44
Ejemplo 65	0,19	3,54
Ejemplo 66	0,19	5,30
Ejemplo 67	0,24	7,00

[0700] Ensayo de respuesta de células T in vivo

[0701] A grupos de ratones C57BL/6 se les inyectaron 15 µg de ARNm de OVA cargado con LNP por vía intramuscular. Después de 7 días, los ratones C57BL/6 sin tratamiento previo fueron sacrificados y se recogieron los esplenocitos. Moler el bazo en un colador de células de 70 µm y enjuagar el colador con 10-15 mL de amortiguador MACS. Luego de moler, centrifugar a 300g durante 5 minutos y desechar el sobrenadante. Mezclar el sedimento celular de manera uniforme, agregar 5 mL de amortiguador de lisis de glóbulos rojos, lisar durante 5 minutos y luego agregar 10 mL de amortiguador MACS para detener la lisis. Filtrar la solución a través de un colador de células de 40 µm, centrifugar a 300 g durante 5 minutos, desechar el sobrenadante y resuspender las células en 10 mL de medio completo RPIM 1640. La placa ELISPOT se preparó lavando 5 veces con 200 µL de PBS y luego se bloqueó con 200 µL de medio completo RPIM1640 durante 30 minutos a 37 °C. Agregar 100 µL de péptido OVA (20 µg/mL) o control positivo (2X) en la placa ELISpot bloqueada según la agrupación. Añadir 100 µL de esplenocitos (1 × 10⁶ células/mL) en los pocillos correspondientes y cultivar las células durante 18-24 h. Luego, retirar el medio y lavar la placa 5 veces con PBS (200 µL/pocillo). Agregar 100 µL de anticuerpo de detección (IFN-γ anti-ratón, 1 µg/mL en PBS que contenga 0,5 % de FBS) a cada pocillo e incubar durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego, lavar la placa como se indica arriba. Agregar estreptavidina-ALP (1:1000) en PBS que contenga 0,5 % de FBS a 100 µL/pocillo e incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. Lavar la placa como se indica arriba. Agregar la solución de sustrato lista para usar (BCIP/NBT plus) a 100 µL/pocillo. Detener el desarrollo del color lavando abundantemente con agua. Dejar que la placa se seque. Las placas se escanearon utilizando un lector ELISpot (CTL ImmunoSpot Series S five Versa ELISpot Analyzer (S5Versa-02-9038)). La respuesta de las células T tras la administración de formulaciones que incluyen compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en relación con la formulación que incluye SM102 se muestra en la FIG.5.

[0702] Debe entenderse que, si en la presente se hace referencia a cualquier publicación del estado de la técnica; dicha referencia no constituye una admisión de que la publicación forma parte del conocimiento general común en la técnica en cualquier país.

[0703] Las descripciones de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y

solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en la presente mediante una cita de identificación se incorporan a la presente mediante referencia en su totalidad.

[0704] Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo ilustrativo y ejemplo para fines de claridad de comprensión, es evidente para los expertos en la técnica que se practicarán ciertos cambios y modificaciones menores. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.