Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE No. 00001165

TÍTULO DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A 61 K 31/70

71. **SOLICITANTE** RANBAXY LABORATORIES LIMITED.

DOMICILIO 19 NEHRU PLACE, NEW DELHI 110019 INDIA.

74. **APODERADO** DARIO CARDENAS NAVAS.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 12 ENE/2000

(FORMA P-10)

21. **EXPEDIENTE No.** 00-1.165

54. **TITULO** DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 31/70

71. **SOLICITANTE** RANBAXY LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO 19, Nehru Place, New Delhi 110 019 India

74. **APODERADO** DARIO CARDENAS NAUAS

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

REPUBLICA DE COLOMBIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

2

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) **Nombres y Apellidos o Razón Social** RANBAXY LABORATORIES LIMITED

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio INDIA

Departamento o Estado

Ciudad NUEVA DELHI

Dirección 19 NEHRU PLACE, NUEVA DELHI, 110 019, INDIA.

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre DARIO CARDENAS NAVAS

Dirección CARRERA 7 No. 71-52 TORRE B PISO 9, SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DATOS DEL INVENTOR

(72) **Nombre del Inventor (es)** 1. SUDERSHAN K. ARORA 2. MADAN P. TANWAR
3. JANG B. GUPTA 4. GEETA SHARMA

Dirección y Domicilio
1. B-5/5 DLF PHASE-I, QUTAB ENCLAVE, GURGAON, HARYANA 122 001 INDIA
2. H. No.681/1, TANWAR BHAWAN, GURU NANK PURA, KURUKSHETRA, HARYANA 136 118 INDIA
3. 349, SECTOR-14, GURGAON, HARYANA 122 001 INDIA
4. E –291, SARITA VIHAR, NEW DELHI 110 004 INDIA

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) **Titulo de la Invención** DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR

PRIORIDAD REIVINDICADA **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ENERO 12, 1999	09/229,155
	OCTUBRE 1, 1999	09/411,357
	Septiembre 30/1999	

(51) **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 31/70

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

3

LA PRESENTE APLICACIÓN SE REFIERE A UN GRUPO DE DERIVADOS NOVEDOSOS DE MONOSACARIDOS PENTOSOS Y HEXOSOS SUSTITUIDOS, NO PREVIAMENTE REVELADOS, LOS CUALES EXHIBEN POTENTES ACTIVIDADES ANTI-INFLAMATORIAS Y EN CONTRA DE LA ADHESIÓN CELULAR. TAMBIEN SE DESCRIBEN LOS METODOS DE PREPARACION, LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CONTENIENDO LOS COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO, SUPRESION Y PREVENCION DE AFECCIONES INFLAMATORIAS CRONICAS MEDIADAS POR LA ADHESION CELULAR.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el Solicitante sea Persona Jurídica	X
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	X
Recibo de la tasa respectiva	X
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	
Traducción oficial	
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	X
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para resumen o para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms.	

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO **C.C.** **TP No.**

4

- Colombia -

POWER OF ATTORNEY

In the city of New Delhi the 12th day of the month of October, on one thousand nine hundred and ninety nine (1999) before me, _____ Notary Public, appeared _____ of age, and domiciled at _____, and stated:

FIRST: That he/she acts in his/her capacity of Company Secretary of **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**, a company legally constituted and in existance in accordance with the laws of INDIA and domiciled at 19 Nehru Place, New Delhi, 110 019 India, as evidenced in the By Laws, documents which I have examined.

SECOND: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to DARIO CARDENAS-NAVAS and/or EDUARDO CARDENAS-CABALLERO and/or BERNARDO P. CARDENAS-MARTINEZ y/o JAMES VALDIRI-REYES and/or LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ, registered lawyers of the firm CARDENAS & CARDENAS-LAWYERS, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9 Bogotá, D.C., Colombia, to carry before the corresponding Colombian national Offices and authorities the proceedings to obtain trademarks, patents, utility models, industrial drawings and designs, deposits of commercial names and ensigns, as well as processing of renewals, assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installaments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem opportune for the defense and protection of the Industrial Property of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, passing the antecedents to the courts; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby declared ever since now valid and good whatever such attorneys do for its benefit, granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

THIRD: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extrajudicial attorneys.

SIGNED For RANBAXY LABORATORIES LTD. ON _____

BY _____

Company Secretary

NOTARY PUBLIC (Signature)

(To be legalized up to the Colombian Consul)

NOTARIA 10 D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
11 ENE 2000

99/170

REPRODUCCION OFICIAL No.
HILDA AGUILERA DE PEDRAZA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Chamber of Commerce ★ New Delhi ★ 12 OCT 1999

19, Nehru Place ★ Ranbaxy Lab's Ltd. ★ N. Delhi 19

ATTESTED

P. Pandey

Addl./Joint/Dy./Sr. Asstt./Secretary/Adm. Officer
FHD Chamber of Commerce and Industry
New Delhi

ATTESTED TRUE COPY

P. ABBOTT ★ NOTARY PUBLIC DELHI (INDIA)

AUTHENTICATED
AFTER EXECUTION BEFORE ME

NOTARY
NEW DELHI (INDIA) 12 OCT 1999

8/5

83767

सचिव/उप सचिव

सचिव के ... प्रेषित किए जाते हैं।

The ... Asstt. Secretary/
Deputy Secretary of Chamber
of ...

For RANBAXY LABORATORIES LTD.

... DE BOGOTA, D.C.
... RAMIREZ R.
... (O.M.D.T.R.A.)
... दिल्ली.
... 1 ENE 2000

... EXAMTAMENTE
... A VISTA

2

The undersigned Notary Public certifies that Mr. S.K. PATAWARI appeared before me and signed the preceding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is COMPANY SECRETARY of **RANBAXY LABORATORIES LIMITED** and is consequently authorized to grant such document; that the named company exists and is organized under the laws of INDIA and is domiciled in 19, Nehru Place New Delhi 110 019 India and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of Power of Attorney executed by M/s Ranbaxy Laboratories Ltd all of which I hereby attest.

O. P. ABBOTT
NOTARY PUBLIC
Patiala House Courts
Delhi (INDIA)

NOTARY PUBLIC (signature)

Issued and signed in

Dated 12 OCT 1999

(LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED)

O. P. ABBOTT NOTARY DELHI (INDIA)

NOTARIA 16 DE BOGOTA
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
11 ENE 2000

ATTESTED
Pandey
Addl./Joint/Dy./Sr. Asstt./Secretary/Adm. Officer
PHD Chamber of Commerce and Industry
New Delhi

PHD Chamber of Commerce & Industry New Delhi
12 OCT 1999

ATTESTED TRUE COPY
NOTARY PUBLIC
DELHI (INDIA)

O. P. ABBOTT NOTARY DELHI (INDIA)

TRADUCCION OFICIAL No. 99/170
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

2

7

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8

Co. No: 3479

(STATE EMBLEM)

FRESH CERTIFICATE OF INCORPORATION CONSEQUENT ON CHANGE OF NAME

IN THE OFFICE OF THE REGISTRAR OF COMPANIES DELHI AND HARYANA

[Under the Companies Act, 1956 (1 of 1956)]

IN THE MATTER OF . . . . . .Ranbaxy Laboratories Private Limited, Okhla, New Delhi

I hereby certify that. . . . . .RANBAXY LABORATORIES PRIVATE LIMITED . . . . . which was originally incorporated on . . . . . .SIXTEENTH . . . . . .day of . . . JUNE, 1961 under the Companies Act, 1956 and under the name Lepetit Ranbaxy Laboratories Private Limited, having duly passed the necessary special resolution passed on 26-9-1973 in terms of Section 21/31 of Companies Act, 1956, the name of the said Company is this day changed to Ranbaxy Laboratories Limited and this certificate is issued pursuant to Section 23(1) of the said Act.

Given under my hand at . . . . . NEW DELHI . . . . . .this day of . . . .27th . . . . . September . . . . .1973 . . . . . (One Thousand Nine Hundred Seventy Three).

ATTESTED

Addl./Joint/Dy. Asstt./Secretary/Adm. Officer
PHD Chamber of Commerce and Industry
New Delhi

(B.K. JAIN)
ASSTT. REGISTRAR OF COMPANIES
DELHI & HARYANA

REGISTRAR OF COMPANIES SEAL

ATTESTED PHOTO COPY

NOTARY U. R. DELHI

11 OCT 1999

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

367151

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 19 A 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

EXENTO DE IMPUESTO DE TIMBRE 72
Y DERECHOS CONSULARES 15

CONSULADO DE COLOMBIA
NEW DELHI

No. 1021/99

El suscrito Consul de Colombia CERTIFICA que el señor ELISHAH SWAKUM **que autoriza el presente documento, ejercía legalmente, en la fecha alli expresada, las funciones de** Oficial Sección O.I Ministerio Relaciones **y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.**

El consul no asume reponsabilidad alguna por el contenido del documento.

MARIA CLARA BETANCUR
Ambassador of Colombia
Encargado de
Funciones Consulares

NEW DELHI - INDIA

NOTARIA DE BOGOTA
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)

ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA FIELMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

11 ENE 2000

(ISRAN STERN)
Second Consular (O.I)
Embassy of Israel
NEW DELHI

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA

1. Que tuvo a la vista las pruebas de que **RANBAXY LABORATORIES LIMITED** sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes_____, domiciliada en _____ existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

2. Que el señor_____, quien firmó el documento que precede en su caráctaer de _____ de dicha compañía, está autorizado para representarla en este acto y otorgar el documento.

_____

CONSUL

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
11 ENE 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

ATTESTED

Addl./Joint/Dy./Sr. Asstt./Secretary/Adm. Officer
FIEO Chamber of Commerce and Industry
New Delhi

Federation of Indian Export Organisations Chamber of Commerce & Industry New Delhi
12 OCT 1999

ATTESTED TRUE COPY

NOTARY PUBLIC
DELHI (INDIA)

7

12 OCT 1999

11

Consulado de Colombia

Nueva Delhi

No. 41/99

LA SUSCRITA EMBAJADORA ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA DELHI, INDIA, VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

QUE EL SEÑOR KISHAN SWARUP, FUNCIONARIO CONSULAR DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR S.K. PATAWARI, FIRMANTE DEL PRESENTE PODER, EJERCIA EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO; QUE LA COMPAÑIA " RANBAXY LABORATORIES LIMITED" ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE LA INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS MISMAS. DOMICILIADA EN DELHI INDIA; QUE EL SEÑOR ASIT PATNAIK, EN SU CARACTER DE SECRETARIO DE LA COMPAÑIA Y REPRESENTANTE LEGAL DE LA EMPRESA MENCIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO.

DADO EN NUEVA DELHI A LOS TRECE (12) DIAS DEL MES DE OCTUBRE DE MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y NUEVE (1.999).

NOTARIA 16 DE BOGOTA
ELIZABETH RAMIREZ R.
(E)
11 ENE 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

MARIA CLARA BETANCUR
EMBAJADORA
Encargada de Funciones Consulares

NEW DELHI - INDIA

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES: US $107.00
(Ciento Siete Dólares Americanos)

8

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

367150

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 19 A 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 99170
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 523 DEL MIN. DE JUSTICIA

ESTA DE CONFORMIDAD CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)

11 ENE 2000

9

12

TRADUCCIÓN OFICIAL No.99/170 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por resolución número 323 de 1980.

(Se traduce un Poder otorgado por la compañía RANBAXY LABORATORIES LIMITED, ante Notario Público de Nueva Delhi, India, y el respectivo certificado notarial (sociedad) todos escritos en inglés.)

PODER COLOMBIA

En la ciudad de Nueva Delhi, el día 12 de Octubre de mil novecientos noventa y nueve (1999), ante mi,____, Notario Público, compareció ____mayor de edad, y domiciliado en ____, y manifestó:

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C. ELIZABETH RAMIREZ R. 11 ENE 2000

PRIMERO: Que obra en su calidad de Secretario de la Compañía RANBAXY LABORATORIES LIMITED, compañía legalmente constituida y existente de conformidad con las leyes de la India, y domiciliada en 19 Nehru Place, Nueva Delhi, 110 019 India, según lo evidencian sus estatutos, documentos que he examinado.

SEGUNDO: que en tal calidad otorga por el presente poder especial amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS-NAVAS y/o EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o BERNARDO P. CÁRDENAS-MARTÍNEZ, y/o JAMES VALDIRI-

TRADUCCION OFICIAL No. 99/170 HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA INTERPRETE OFICIAL RES. DE 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

REYES y/o LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ , abogados registrados de la firma CÁRDENAS & CÁRDENAS, domiciliada en la Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Santafé de Bogotá D.C., Colombia para llevar a cabo ante las correspondientes Oficinas nacionales y autoridades colombianas los trámites para obtener marcas, patentes, modelos de utilidad, dibujos y diseños industriales, depósitos de nombres comerciales y enseñas así como para tramitar renovaciones, cesiones, cambios de nombre o domicilio del propietario, renuncias y licencias de los mismos para cuyo fin están facultados para realizar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los fines indicados; para presentar solicitudes, declaraciones, reivindicaciones, formular descripciones, modificaciones, oposiciones, desistimientos y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualesquiera otros pagos que la ley determine; recibir todos los documentos y valores con expedición del respectivo descargo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en general todas las medidas que juzguen oportunas para la defensa y protección de la Propiedad Industrial de la compañía en el evento de infracciones, oposiciones, procesos de cancelación o anulación, imposición de multas, presentación de antecedentes ante las cortes; quedan facultados para comparecer en calidad de demandante o demandado ante los jueces competentes, tendrán derecho de transar, someterse a arbitraje, renunciar, recibir, desistir, apelar y todas las demás facultades legales que puedan requerirse, y por el presente se declara desde ahora válido y satisfactorio lo que dichos abogados hagan en nuestro beneficio, otorgándoles también poder para sustituir este poder y

NOTARIA 20 BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
11 ENE 2000
ESTA COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON LA QUE SE TUVO A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 09/170
ENDA AGUILERA DE PEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

15

si fuere necesario para revocar tales sustituciones.

TERCERO: que para fines de los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, los abogados están facultados para recibir notificaciones y para designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Suscrito en RANBAXY LABORATORIES LTD. El_____.

Por (Fdo.) S. K. Patwari Secretario de la Compañía

Notario Público (Firma)

(A ser legalizado ante el Cónsul Colombiano)

(SELLO A TINTA DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA)

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD.)

(SELLO A TINTA CERTIFICANDO POR PARTE DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, NUEVA DELHI)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI, CERTIFICADO DE COPIA FIEL)

(SELLO NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DESPUÉS DE FIRMADO) 12, Oct. 1999

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
11 ENE 2000

El suscrito Notario Público certifica que S.K. PATAWARI compareció ante mí y suscribió el documento que antecede; que lo conozco personalmente y estoy seguro de que tiene la facultad legal para otorgarlo; que es el Secretario de la Compañía de RANBAXY LABORATORIES LIMITED. y está en consecuencia autorizado para otorgar dicho documento; que la mencionada compañía existe y está constituida bajo las leyes de India, y su domicilio es 19 Nehru Place, Nueva Delhi, 110 019 India, y que el acto para el cual se otorga este documento está incluido entre los que constituyen el objeto social de dicha compañía.

Estoy seguro de estos hechos por haber examinado los respectivos documentos

TRADUCCION OFICIAL No. ...
BILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
Res. No. 000 051 MAR. 05 JUSTICIA

12

de los cuales consta el poder firmado por Ranbaxy Laboratories Ltd., de todo lo cual doy fe.

(Fdo.) Ilegible, NOTARIO PUBLICO

Dado y firmado en

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI) (Firmado)

12 de Octubre de 1999

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD.)

(Se requiere legalización por el Cónsul Colombiano)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI)

(SELLO A TINTA DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA)

(SELLO A TINTA CERTIFICANDO POR PARTE DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, NUEVA DELHI)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI, CERTIFICADO DE COPIA FIEL)

En español, certificado No. 41/99 por el Consulado de Colombia en Nueva Delhi. De fecha 12 de Octubre de 1999. Pagado el impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de US$107.oo.

Legalización de la firma del Cónsul por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, No. 367150 del 19 de Octubre de 1999.

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
11 ENE 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON LA QUE SE VE A LA VISTA

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, 19 de Octubre de 1999.

TRADUCCION OFICIAL No. 99/170
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

13

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

N° 04051

Hilda Aguilera

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCENDENTE ES AUTENTICA

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.

ELIZABETH RAMIREZ R.

NOTARIA (E)

11 ENE 2000

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 19 12:00

JEFE DE LEGALIZACIONES

CANCILLERIA DE BOGOTA D.C.

14

17

18

Docket No. RLL-6.1US

ASSIGNMENT OF RIGHTS, TITLE AND INTEREST IN INVENTION

This is an Assignment of the following rights, title and interest (check all that apply):

__√__ United States of America rights, title and interest in the invention

__√__ Indian rights, title and interest in the invention

__√__ Foreign (non-Indian, non-United States) rights, title and interest in the invention

__√__ United States Patent Application Serial No. 09/411,357

Date of Execution:_____ Date of Filing: October 1, 1999

____ United States Provisional Patent Application Serial No. _____

____ United States Patent No(s). _____

____ International (PCT) Patent Application Serial No. _____

____ Other (specify) _____

Title of the Invention:

DERIVATIVES OF MONOSACCARIDES AS CELL ADHESION INHIBITORS

Inventors (assignors)

Name	Address
Sudershan K. Arora	B-5/5 DLG Phase-I, Qutab Enclave, Gurgaon, Haryana 122 001 INDIA
Madan P. Tanwar	H. No. 681/1, Tanwar Bhawan, Guru Nank Pura, Kurukshetra, Haryana 136 118 INDIA
Jang B. Gupta	349, Sector-14, Gurgaon, Haryana, 122 991 INDIA
Geeta Sharma	E-291, Sarita Vihar, New Delhi 110 004 INDIA

Assignee

Name	Address
RANBAXY LABORATORIES LIMITED	19, Nehru Place, New Delhi 110 019 INDIA

Whereas, we, the above-identified Inventors, have invented certain new and useful improvements in the Invention identified above and described in the above-identified patent application(s) and/or patent(s) (hereinafter referred to as "Invention");

And, whereas we desire to assign our above-identified rights, title and interest in the Invention to the above-identified Assignee;

Now, this indenture witnesseth, that for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged;

We hereby assign, sell and transfer our above-identified rights, title and interest in said Invention, said application(s) as identified above, including any divisions, continuations, and continuations-in-part thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States, and countries foreign thereto, which may be granted or have granted for said Invention, and in and to any and all reissues and reexaminations thereof, and in and to any and all priority rights, Convention rights, treaty rights, and other benefits accruing or to accrue to us with respect to the filing of applications for patents or securing of patents in the United States and countries foreign thereto, unto said Assignee;

We hereby covenant that the rights and property conveyed by this Assignment are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the rights and property as expressed herein;

And we hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any United States Letters Patent which may issue for said Invention, and any other patent-issuing authority to issue any such Letters Patent which may issue for said Invention, directly to said Assignee, as assignee of the whole right, title and interest thereto;

And we further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for foreign patents, for filing divisions, continuations and continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissues or reexaminations of any Letters Patent which may be granted for the aforesaid Invention, as the Assignee or its Designee(s) may from time to time require and prepare at its own expense.

And we further agree, when requested, without further charge to Assignee but at its expense, to communicate to Assignee or its representatives all facts known to us regarding the aforesaid Invention and improvements, testify in any legal proceeding, sign all papers, make all rightful oaths or declarations, and generally perform all acts, which may be necessary, desirable or convenient, to aid Assignee in securing, maintaining and enforcing patents for the aforesaid inventions and improvements in the aforesaid countries, and for vesting title thereto in Assignee.

Inventors' Signatures

Name	Signature/Date
Sudershan K. Arora	SKarora
Madan P. Tanwar	Madan Pal
Jang B. Gupta	
Geeta Sharma	

NOTARY
GOVT. OF INDIA

21

Docket No. RLL-6.1US

Executed this 17th day of Dec, in the year 1998
at Gurgaon.

Sharma
(Signature of Inventor)

Before me personally appeared _____
who acknowledged the foregoing instrument to be a free act and deed and also represented that he or she is authorized to execute the same this _____ day of _____, in the year _____.

ATTESTED
17/12/98
(C. S. NIMWAL)
Advocate & Notary
GURGAON

NOTARY

(Notary Public)

Executed this 17th day of Dec, in the year 1998
at Gurgaon.

Madan Pal
(Signature of Inventor)

Before me personally appeared _____
who acknowledged the foregoing instrument to be a free act and deed and also represented that he or she is authorized to execute the same this _____ day of _____, in the year _____.

ATTESTED
17/12/98
(C. S. NIMWAL)
Advocate & Notary
GURGAON

(Notary Public)

Docket No. RLL-6.1US

Executed this 17th day of December, in the year 1999 at Gurgaon.

(Signature of Inventor)

Before me personally appeared _____ who acknowledged the foregoing instrument to be a free act and deed and also represented that he or she is authorized to execute the same this 17th day of December, in the year 1999.

ATTESTED
(C. S. NIMWAL)
Advocate & Notary
GURGAON

(Notary Public)

Executed this 17th day of December, in the year 1999 at Gurgaon.

(Signature of Inventor)

Before me personally appeared _____ who acknowledged the foregoing instrument to be a free act and deed and also represented that he or she is authorized to execute the same this 17th day of December, in the year 1999.

ATTESTED
(C. S. NIMWAL)
Advocate & Notary
GURGAON

(Notary Public)

23 ~~79~~

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00001165 00000000 Folios: 140

Fecha (AMD): 2000-01-12 11:31:43

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 64,453

FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 1999

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS & CARDENAS ABOG	ACONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	748278	24/11/1999	8,703,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
		TOTAL : $	553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

24

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001165 00000000 Folios: 140
Fecha (AMD): 2000-01-12 11:31:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 3001708042

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 1,141
FECHA : ENERO 6 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS & CARDENAS ABOGACONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00024-9	874686	06/01/2000	1,707,100.00

C O N C E P T O

CANT.	NUMERISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	09 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL : $	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR

25

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona en general con los derivados de 5,6-dideoxi-β,L-idofuranosa, 5,6-dideoxi-β,L-talofuranosa, 5,6-dideoxi-β,L-gulofuranosida, 5-deoxi-α,D-lixofuranosida, 5-deoxi-α,D-xilofuranosa, 5-deoxi-α,D-ribofuranosa, o 2,3-isopropilideno-α-L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico y procesos para la preparación de los mismos.

Los compuestos de esta invención son útiles, entre otras cosas, para la inhibición y prevención de la adhesión celular y las patologías mediadas por dicha adhesión, incluyendo enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como la asma bronquial, artritis reumatoide, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjertos, y psoríasis.

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención y los métodos de tratar tales patologías como las arriba mencionadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La adhesión celular es un proceso en el cual las células se asocian entre sí, se migran hace un objetivo específico ubicado dentro de la matriz extracelular. En estas interacciones intervienen moléculas especializadas, llamadas moléculas de adhesión celular (CAM). Se ha demostrado que las CAM participan en varias interacciones entre células, entre células y matriz extracelular, y entre plaquetas. Las CAM influyen en la adhesión de los

leucocitos al endotelio vascular, su migración transendotelial, la retención en los sitios extravasculares, y la activación de células T y eosinófilos. Estos procesos son fundamentales en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Por lo tanto, las CAM se consideran objetivos potenciales en el tratamiento de tales afecciones.

Las CAM pueden clasificarse en tres grupos: integrinas, selectinas, y la superfamilia de la inmunoglobulina. De éstos, las integrinas son mediadoras clave en las interacciones adhesivas entre las células hematopoyéticas y su microambiente. Se componen de heterodímeros alfa-beta que integran señales del exterior al interior de las células, y viceversa. Las integrinas pueden ser clasificadas con base en las subunidades beta que contienen. Por ejemplo, las integrinas beta-1 constituyen la subunidad beta-1 ligada en forma no covalente a una de las diez diferentes subunidades alfa.

La integrina alfa-4 beta-1, también conocida como VLA_4 (antígeno de activación muy tardía 4), es parte de la family de las integrinas beta-1 y abarca las subunidades de alfa-4 y beta-1. VLA_4 interactúa con dos ligandos específicos: la molécula de la adhesión vascular célular (VCAM-1) y la región CS1 de la proteína fibronectina. La adhesión mediada por VLA_4 es fundamental para el proceso de la migración transendotelial de los leucocitos. El enlace de VLA_4 es seguida por una reagrupación global del citoesqueleto, que conduce al aplanamiento de las células a lo largo de la pared del vaso sanguíneo, seguido de la expresión de moléculas específicas que digieren la pared de la célula endotelial y diapédesis. Una vez dentro de la región extraluminal, las interacciones de VLA_4 con la fibronectina extracelular juegan un papel principal en la migración de leucocitos al sitio de inflamación, la proliferación de células T, y la expresión de citoquinas y mediadores inflamatorios. Adicionalmente, el enlace de VLA_4 provee señales coestimulatorias a los

leucocitos, resultando en una mejorada inmunoreactividad. Consecuentemente, los antagonistas adecuados de VLA_4 mejorarían, en teoría, la respuesta inmune mediante una doble acción: inhibición del reclutamiento de células T en el sitio de la inflamación e inhibición de la activación coestimulatoria de las células inmunes.

En este sentido, se ha demostrado que los inhibidores de las interacciones de VLA_4 muestran efectos terapéuticos beneficiosos en varios modelos animales de enfermedades inflamatorias y alérgicas, incluyendo asma ovina alérgica (Abraham et al, J. Clin. Invest. 1994;93:776); artritis (Wahl et al, J. Clin. Invest. 1994;94:655); encefalomielitis alérgica experimental (Yednock et al, Nature (Lond) 1992;356:63) y Baron et al, J. Exp. Med. 1993;177:57); hipersensibilidad al contacto (Chisolm et al, Eur J. Immunol. 1993;23:682); diabetes tipo I (Yang et al, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1993;90:10494), y enfermedad intestinal inflamatoria (Podolsky et al, J. Clin. Invest. 1993;92:372).

La región CS1 de la fibronectina asociada en la interacción con VLA_4 se ha identificado como el tripéptido Leucilo-Aspartilo-Valilo (LDV) (Komoriya et al, J. Biol. Chem. 1991;266:15075). Varios péptidos que contienen la secuencia LDV fueron sintetizados y también se mostró que inhiben la interacción in vivo de VLA_4 a sus ligandos (Ferguson et al, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1991;88:8072); Wahl et al, J. Clin. Invest. 1994;94:655; Nowlin et al, J. Biol. Chem. 1993;268(27):20352; y aplicación PCT PCT/US91/04862).

A pesar de estos avances, permanece la necesidad de pequeños inhibidores específicos de moléculas de adhesión celular VLA_4–dependientes. Idealmente, tales inhibidores son solubles en agua con eficacia oral. Tales compuestos suministrarían agentes útiles para el

tratamiento, prevención o supresión de varias patologías inflamatorias mediadas por el enlace de VLA_4.

Se conoce generalmente que los grupos de isopropilideno y de bencilideno son los grupos más comúnmente utilizados en la química de los carbohidratos. Aunque ambos de estos grupos se introducen en una molécula bajo condiciones similares, la ubicación de la protección puede ser muy distinta. La razón de esta diferencia se relaciona directamente con la estabilidad de cada molécula protegida. Puesto que la protección normalmente ocurre bajo condiciones que permiten la reversibilidad, la reacción procede hasta que el equilibrio sea alcanzado. La distribución de productos en el equilibrio es determinada por sus estabilidades termodinámicas relativas. Es decir, estas reacciones son controladas termodinámicamente. Los grupos de bencilideno prefieren formar parte de acetales de cadenas cerradas de 6 miembros, mientras que los quetales que resultan de la acetonación son generalmente cadenas cerradas de 5 miembros. La diferencia se atribuye al efecto de los sustituyentes de metilo y fenilo en la estabilidad de sistemas de cadena cerrada específicos. Estos métodos de bloqueo se describen también en J. Carbohydr. Chem., 1985;4:227 y 1984;3:331; Methods in Carbohydr. Chem. 1962;1:191 y 1962;1:107; Can J. Chem. 1984;62:2728, 1969;47:1195, 1455, y 1970;48:1754, todos incorporados en este documento por referencia. Las investigaciones anteriores descritas en revistas y jornales médicos y científicos revelan que D-glucosa es bloqueada en las posiciones 1,2;5,6 con el grupo bloqueador de isopropilideno o ciclohexilideno con la posición 3 dejada abierta para pasar por derivación. La actividad terapéutica de las hexosas y sus derivados también se revela en algunos de los arriba citados ejemplos de investigaciones anteriores.

Los compuestos de la presente invención fueron investigados para actividad inhibitoria en ensayo de adhesión celular mediada por VLA_4 y la clásica prueba de hipersensibilidad múrida en ratones. Varios compuestos exhibieron actividad inhibitoria importante en ambos ensayos. Las sales de estos compuestos pueden ser fácilmente solubilizadas en agua y utilizadas en el tratamiento de afecciones crónicas, mediadas por adhesión celular, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias, tales como asma bronquial y artritis reumatoide. Algunas investigaciones anteriores describen el desarrollo de derivados de péptidos en calidad de antagonistas de adhesión celular para el tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo, puesto que el tratamiento de las enfermedades crónicas requiere de una administración prolongada (de medio a largo plazo) de drogas, el desarrollo de moléculas pequeñas, es decir inhibidores específicos de adhesión celular disponibles oralmente, sería muy beneficioso.

No existe un ejemplo disponible en investigaciones anteriores en donde los compuestos de la presente invención, que contiene un núcleo de azúcar acoplado con una molécula de urea, se utilizan como terapia para la inhibición, prevención y supresión de la adhesión celular mediada por VLA_4 y las patologías relacionadas con dicha adhesión.

RESUMEN DE LA INVENCION

Uno de los objetos de la presente invención es el de proveer una nueva clase de compuestos que exhiban una actividad importante como antagonistas del VLA_4.

Los productos intermedios mencionados en Patentes EE.UU. Nos. 4,996,195, 5,637,570, 5,367,062, 5,360,794, 5,360,792, 5,298,494 y 5,010,058 fueron utilizados como anillos

centrales y preparados en forma similar a lo descrito en estos patentes. Sin embargo, en la presente aplicación, se ha descubierto que la introducción de la molécula de urea en varias posiciones de los monosacáridos pentosos y hexosos introduce una actividad antagónica para VLA_4. También se descubrió que la secuencia Leucilo-Aspartilo-Valilo-Prolilo (LDVP) o cualquier otro aminoácido, dipéptido, o tripéptido como están presentes en la fibronectina no son necesarios para que los compuestos actúen como inhibidores del VLA_4.

Un objeto adicional de esta invención es el de proveer novedosos compuestos basados en carbohidratos y solubles en agua, las cuales exhiben una actividad importante para ser utilizados como antagonistas de adhesión celular.

Otros objetos y ventajas de la invención serán señalados en la descripción que sigue, serán aparentes, en parte, por la descripción, o podrán ser aprendidos poniendo en práctica la invención. Los objetos y ventajas de la invención podrán ser realizados y obtenidos mediante los mecanismos y combinaciones indicados en las reivindicaciones anexas.

A fin de alcanzar los objetos arriba indicados, y de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se expone un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4-R'''-p, R''' siendo Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, CH$_2$COLDVP, CH$_2$CODVP, CH$_2$COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H o CH_3, y ( ) representa configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa, y métodos de elaborar tales compuestos.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se expone un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II constando de derivados de gulofuranosida o lixofuranosida,

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4R'''-p,

R''' siendo Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H o CH_3, y métodos de elaborar tales compuestos.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se expone un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III:

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R' es COLDVP, CODVP, COVP o CH_2-NH-CO-NHR'', en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, y en donde R'' es C_6H_4R'''-p (R''' es Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP o CH_2COVP), y métodos de elaborar tales compuestos.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se expone una lista de compuestos según se muestra más adelante en la sección de la descripción de la invención.

De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se exponen métodos de prevenir, inhibir, o suprimir la adhesión celular en un animal, el término animal, como se

define en este documento, incluye humano o mamífero, que consisten en la administración de compuestos a dicho animal, anteriormente descritos.

De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se exponen métodos de tratamiento de animales que sufren de asma bronquial, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, psoríasis, rechazo de aloinjertos, y otras afecciones inflamatorias y/o autoinmunes, que consisten en la administración de compuestos, anteriormente descritos, a dichos animales.

De acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención, se expone un método para prevenir, inhibir, o suprimir la inflamación o respuesta inmune o autoinmune asociada con la adhesión celular, con compuestos antes descritos.

De acuerdo con un octavo aspecto de la presente invención, se expone un método para tratar o para prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que incluye asma, artritis, psoríasis, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, diabetes y enfermedad intestinal inflamatoria con compuestos anteriormente descritos.

De acuerdo con un noveno aspecto de la presente invención, se exponen procesos para la preparación de compuestos anteriormente descritos.

Las sales solubles de los compuestos arriba indicados fueron obtenidas mediante la adición de varias bases, incluyendo TRIS [tris(hidroximetilaminometano)] o hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos, etc., y también se incluyen en la invención.

Los compuestos de la presente invención son novedosos y exhiben una potencia considerable en términos de su actividad, la cual se determinó por medio de ensayo *in vitro* de adhesión celular mediada por VLA_4 y prueba *in vivo* de tumefacción de la oreja en ratones. Algunos de los compuestos de la presente invención resultaron ser potentes antagonistas del VLA_4. Consecuentemente, la presente invención ofrece las composiciones farmacéuticas para el posible tratamiento de asma, y afecciones inflamatorias y autoinmunes. Además, los compuestos de la mencionada invención pueden ser administrados por vía oral o parenteral.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante técnicas bien conocidas en el campo y familiares para el químico típico en química orgánica sintética. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados según las siguientes secuencias de reacción novedosas e innovadoras, las cuales también muestran R, R', R'', R''' preferidos y los grupos ( ).

ESQUEMA 1

?

en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituiido o alquilarilo, y R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido de la fórmula

?

en donde R' es Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, o CH_2COVP y ( ) representa configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa.

En el Esquema 1, 1,2-O-isopropilideno-6-deoxi-3-O-alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo glucofuranosa o alofuranosa fueron preparados según se describe en Patente EE.UU. No. 5,010,058. Este compuesto, al tratarlo con p-toluenosulfonilo cloruro en piridina a 0-10° C, arrojó el derivado de tosilo correspondiente a la Fórmula V en la posición 5, el cual al ser tratado con azida sódica (NaN_3) sufre desplazamiento del SN_2 para dar derivados de 5,6-dideoxi idofuranosa y 5,6-dideoxi talofuranosa. Esta azida, al ser reducida con hidruro de litio y aluminio (LAH)

arrojó la amina deseada de la Fórmula VI, que luego se hizo reaccionar con los isocianatos deseados para obtener los compuestos de la Fórmula I (R"=CH_3).

36

En forma similar, 1,2-O-isopropilideno-3-O-alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilc, arilo sustituido o alquilariio α,D-glucofuranosa o α,D-alofuranosa de la Fórmula IV fue convertido en óxido con peryodato de sodio ($NaIO_4$), seguido de reducción con borohidrato de sodio ($NaBH_4$) para obtener los correspondientes derivados de α,D-xilofuranosa o α,D-ribofuranosa de la Fórmula IX. Este producto intermedio fue tosilado, luego sometido a reacción con NaN_3, y seguido de reducción con LAH para obtener la amina deseada. Alternativamente, este compuesto también fue preparado haciendo reaccionar 1,2-O-isopropilideno-4-carboxaldehído-α,D-glucofuranosa o alofuranosa de la Fórmula VII con hidroxilamina (NH_2OH) seguido de reducción con LAH. Este compuesto de amina de la Fórmula X fue luego tratado con los isocianatos adecuados para obtener el compuesto deseado de la Fórmula I (R"=H).

En forma similar, esta amina de la Fórmula X se hizo reaccionar con los sulfonilisocianatos adecuados para obtener los correspondientes compuestos de sulfonilureido de la Fórmula I (en donde R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4Cl$-p, o $SO_2C_6H_4CH_3$-p). Cuando R' es -C_6H_4-CH_2-$COOCH_3$, el correspondiente ácido carboxílico libre fue obtenido por hidrólisis con solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) acuoso, seguido de acidificación a pH 3 con ácido diluido.

Los compuestos de la Fórmula I que tiene la siguiente estructura,

también fueron acoplados con tetrapéptido [Leucilo-aspartilo(OBzl)-valilo-prolilo(OBzl)] o tripéptido [aspartilo(OBzl)-valilo-prolilo-(OBzl)] o dipéptido [Valilo-prolilo(OBzl)] en presencia de 1-(3-dimetilaminopropilo)-etilcarbodimida hidrocloruro (EDC) o 1,3-diciclohexilcarbodimida (DCC) y una base adecuada seguido de reducción con gas de hidrógeno (H_2) en presencia de Paladio/Carbón (Pd/C) para determinar las propiedades VLA_4 de estos compuestos. Esta secuencia LDVP fue seleccionada de fibronectina.

ESQUEMA 2

?

en donde R, R' y R" es igual a lo definido en el Esquema 1.

En forma similar, los compuestos sintetizados en el Esquema 2 se obtienen utilizando α,D-manosa en lugar de dextrosa. Por consiguiente, 2,3-O-isoprpilideno-6-deoxi-1-O-alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilaril manofuranosida, de la Fórmula XI, según se describe en Patente EE.UU. No. 5,360,794, fue tratado con cloruro de tosilo, seguido de reacción con NaN_3 y luego reducción con LAH, arrojó el derivado correspondiente de 5-deoxi-5-amino gulofuranosida de la Fórmula XII, el cual fue tratado con alquilo o isocianatos de arilo sustituido adecuados para dar los compuestos de la Fórmula II, en donde R, R' y R" tienen los significados antes definidos. Cuando R' es $-C_6H_4-CH_2-COOCH_3$, el correspondiente ácido carboxílico fue obtenido por hidrólisis con NaOH acuoso.

En forma similar, 2,3-O-isopropilideno-5-deoxi-1-O-(alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo)-5-tosilo-α,D-lixofuranosida de la Fórmula XIII (preparado en forma similar a lo descrito en Patente EE.UU. No. 5,367,062) fue tratadc con NaN_3 seguido de reducción con LAH para dar la amina deseada de la Fórmula XIV, la cual fue luego tratada con los isocianatos adecuados para obtener los compuestos ureido de la Fórmula II (R"-H).

En forma similar, esta amina se hizo reaccionar con sulfonilisocianatos adecuados para obtener los correspondientes compuestos de sulfonilureido en donde R es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4Cl$-p o $SO_2C_6H_4CH_3$-p. Cuando R' es $-C_6H_4-CH_2-COOCH_3$, el correspondiente ácido carboxílico libre fue obtendio por hidrólisis con NaOH acuoso.

ESQUEMA 3

?

en donde R' es igual a lo definido en el Esquema 1.

En el Esquema 3, 2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-α,L-xilo-2-hexulofuranosa de la Fórmula XVI fue tratado con cloruro de ácido p-toluenosulfónico seguido de reacción con azida de sodio y LAH para obtener el derivado correspondiente de 1-amino de la Fórmula XIX. Este compuesto fue tratado con el isocianato adecuado para dar compuestos de la Fórmula XX seguido de hidrólisis selectiva de posiciones 4,6 para obtener los compuestos deseados de la Fórmula III.

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-α,L-xilo-2- ácido hexulofuranosónico de la Fórmula XX se hizo reaccionar con LD(Obzl)VP(Obzl) seguido de hidrogenación e hidrólisis selectiva con ácido perclórico para obtener los compuestos de la Fórmula III (R' = COLDVP).

El compuesto de la Fórmula XX que tiene la siguiente estructura

41

?

también fue acoplado con tetrapéptido [Leucilo-aspartilo(Obzl)-valilo-prolilo(Obzl)] o tripéptido [aspartilo(Obzl)-valilo-prolilo(Obzl)] o dipéptido [Valilo-prolilo(Obzl)] en presencia de EDC o DCC y una base adecuada seguido de una reducción con H_2 en presencia de Pd/C para averiguar las propiedades de VLA_4 de estos compuestos.

Se prepararon sales apropiadas tales como TRIS, sodio, potasio, amonio, etc., a fin de solubilizar el compuesto en un medio acuoso para evaluaciones biológicas.

Los compuestos preferidos de acuerdo al invento y capaces de ser producidos por los Esquemas 1 hasta el 3 incluyen:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo}-β,L-idofuranosa (compuesto 1)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 2)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 3)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-

oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 4)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 5)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 6)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 7)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 8)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 9)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 10)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 11)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 12)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 13)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 14)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 15)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 16)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 17)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 18)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 19)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 20)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 21)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 22)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 23)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 24)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 25)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 26)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 27)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo] aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 28)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-

tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 29)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 30)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 31)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 32)

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo] amino carbonilo amino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 33)

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo] aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 34)

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 35)

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 36)

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 37)

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 38)

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 39)

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 40)

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 41)

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo] aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 42)

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 43)

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 44)

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 45)

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 46)

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 47)

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 48)

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 49)

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 50)

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 51)

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida (compuesto 52)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 53)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 54)

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 55)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 56)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 57)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 58)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 59)

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 60)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 61)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 62)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 63)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 64)

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 65)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-

metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 66)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 67)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 68)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 69)

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 70)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 71)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 72)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa (compuesto 73)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa (compuesto 74)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa (compuesto 75)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 76)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-

oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 77)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 78)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 79)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 80)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 81)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 82)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 83)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 84)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 85)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 86)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 87)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 88)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 89)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 90)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 91)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 92)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 93)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 94)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 95)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa (compuesto 96)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa (compuesto 97)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa (compuesto 98)

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 99)

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 100)

50

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 101)

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 102)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 103)

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 104)

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 105)

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 106)

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 107)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 108)

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 109)

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 110)

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 111)

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 112)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-

metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 113)

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 114)

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 115)

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 116)

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 117)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 118)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-lixofuranosida (compuesto 119)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilo acetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-lixofuranosida (compuesto 120)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-lixofuranosida (compuesto 121)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 122)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-carbonilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 123)

2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 124)

2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 125)

2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 126)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 127)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 128)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 129)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-(2-hidroxi-2oxoetilo)]fenilaminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 130)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 131)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 132)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 133)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina)}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 134)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina)}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 135)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina)}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 136).

Los derivados de azúcar de la presente invención exhiben varias propiedades farmacológicas y son útiles para el tratamiento de animales con varias afecciones inflamatorias y autoinmunes, tales como asma bronquial, artritis reumatoide, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, y psoríasis.

Los grupos libres de ácido carboxílico contenidos en algunos de los compuestos de la presente invención son acídicos y forman sales básicas orgánicas e inorgánicas. Las sales resultantes son útiles por sí mismas y en la composición terapéutica. Estas sales pueden ser preparadas por las técnicas usuales de investigaciones anteriores descritas en revistas y jornales médicos y científicos, tales como la suspensión del compuesto en agua y luego adición de un equivalente de base orgánica o inorgánica. Ejemplos de bases adecuadas incluyen TRIS, sodio, potasio, amonio, etc.

La solución neutral de la sal resultante es sometida a evaporación giratoria bajo presión disminuida al volumen necesario para asegurar la precipitación de la sal al enfriarse, la cual es luego filtrada y secada. Las sales de la presente invención también pueden ser preparadas bajo estrictas condiciones no acuosas. Por ejemplo, disolviendo ácido libre en un solvente orgánico adecuado, añadiendo exactamente un equivalente de la base deseada al mismo solvente y agitando la solución a 0-5° C causa la precipitación de la sal ácida, la cual luego es filtrada, lavada con el solvente, y secada.

Alternativamente, el solvente es separado completamente para obtener la sal deseada. Estas sales a menudo se prefieren para uso en la formulación de composiciones terapéuticas de la invención porque son cristalinas y relativamente estables y solubles en agua. Las sales se adaptan mejor a la administración parenteral que los ácidos libres.

Por sus valiosas propiedades farmacológicas, los compuestos de la presente invención pueden ser administradas a un animal para tratamiento por vía oral, tópica, rectal, internasal, o por ruta parenteral. Cuando la composición terapéutica será administrada por vía oral, se prefiere que los compuestos de la presente invención sean mezclados con un relleno y/o aglutinante, tal como almidón y un desintegrador. La mezcla puede ser comprimida en una tableta de tamaño conveniente para la administración oral. Se pueden también llenar cápsulas con la composición terapéutica pulverizada para administración oral. Alternativamente, se puede mezclar una solución acuosa de la sal amina o una suspensión de la composición terapéutica con un jarabe saborizada para administración oral. Una sal del ácido libre normalmente se prefiere cuando el compuesto se administra por ruta parenteral.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención preferiblemente se producen y administran en unidades de dosificación, cada unidad conteniendo una cierta cantidad de por lo menos un compuesto de la invención y/o por lo menos una adición de sal básica fisiológicamente aceptable del mismo. La posología puede variarse dentro de límites extremadamente amplios, ya que los compuestos son eficaces a niveles bajos de dosificación y son relativamente libres de toxicidad. Los compuestos pueden ser administrados en la concentración micromolar baja, la cual es terapéuticamente eficaz, y se puede incrementar la dosis a gusto hasta la máxima dosis tolerada por el paciente.

La presente invención incluye dentro de su esfera de aplicación también prodrogas de los compuestos de las Fórmulas I, II y III. En general, dichas prodrogas serán derivados funcionales de estos compuestos, que fácilmente se convierten *in vivo* en los compuestos

definidos. Se conocen procesos convencionales para la selección y preparación de prodrogas adecuadas.

55

La presente invención incluye también los enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, tanto como metabolitos que tienen el mismo tipo de actividad. La presente invención además incluye composición farmacéutica que comprende las moléculas de las Fórmulas I, II y III o prodrogas, enantiómeros metabolitos, diastereómeros, N-óxidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con portador farmacéuticamente aceptable y excipiente incluido opcionalmente.

En la síntesis anterior, donde se mencionan ácidos, bases, solventes, catalizadores, agentes oxidantes, agentes reductores, etc., se debe entender que los demás ácidos, bases, solventes, catalizadores, agentes oxidantes, agentes reductores, etc., podrán ser utilizados. En forma similar, la temperatura de reacción y la duración de la reacción podrán ser ajustadas según sea necesario.

Los ejemplos mencionados más adelante demuestran el proceso sintético general tanto como la preparación específica del compuesto preferido. Los ejemplos se exponen con el fin de ilustrar los detalles de la invención y no deben ser restringidos de modo que limiten el alcance de la presente invención.

DETALLES EXPERIMENTALES

Varios solventes, tales como acetona, metanol, piridina, éster, tetrahidrofurano, hexanos, y diclorometano, fueron secados utilizando varios reactivos secantes según el proceso descrito en la literatura. Los solventes húmedos dieron rendimientos deficientes de los productos y compuestos intermedios. Los espectros IR se registraron como nujol mulls o una película delgada y clara en un aparato Perkin Elmer Paragon. Los datos (H,C) de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se registraron en un aparato Varian XL-300 MHz utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Se obtuvieron Espectros de Masa de ionización Química (CIMS) usando un espectrómetro de masa Finningan MAT-4510 equipado con un sistema de datos INCOS. Generalmente se utilizó una prueba de exposición directa y metano como gas reactivo (0.33 mm Hg, 120° C temperatura de fuente).

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

Paso 1: 1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-glucofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-6-deoxi-α,D-glucofuranosa (11,0 gm) (preparada según el método reportado en Patente EE.UU. No. 5.360.792) fue disuelta en piridina (50 ml) y enfriada a 0-5°C. A ésta se le añadió de p-toluenosulfonilo cloruro (6,5 gm en 60 ml de piridina) por gotas mientras se agitaba. Después de 7 horas, se retiró el solvente al vacío. El residuo que se obtuvo fue extraído con acetato de etilo y fue lavado con una solución saturada de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y una solución salina. Luego el residuo fue secado sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el solvente fue retirado al vacío para obtener un aceite, el que fue purificado por medio de una cromatografía de columna mediante el uso de una mezcla de acetato de etilo y hexano (10:90) como eluyente para obtener un rendimiento de 82%.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar a aquellos descritos en el Paso 1:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α-D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α-D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α-D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α-D-glucofuranosa.

Paso 2: 1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-idofuranosa.

~~57~~ 58

Una mezcla del compuesto obtenido de la Etapa 1 (12.0 gm), NaN_3 (12.0 gm), y N, N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) fue calentado a 100° C durante 48 horas, después de lo cual fue evaporado el solvente al vacío. El residuo que se obtuvo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con agua (2 veces 50 ml). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente fue quitado al vació. La materia cruda fue purificada por cromatografía de columna sobre gel de sílice (100-200 mallas) utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano (2:98) como eluyente para obtener un aceite en 90% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-idofuranosa.

Paso 3: 1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-idofuranosa.

A una suspensión de LAH (2.0 gm) en tetrahidrofurano seco (THF) (50 ml) a 0-5° C se añadió la solución del compuesto arriba indicado (8.0 gm en 20 ml de THF) por gotas. Una vez completa la adición, la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de LAH fue descompuesta añadiendo una mezcla de agua de hielo. La mezcla de reacción luego fue filtrada por medio de celita, lavada con sal con 100 ml de THF y el solvente fue quitado al vacío. El residuo fue disuelto en 200 ml de acetato de etilo y lavado con agua y salmuera. El solvente fue secado sobre Na_2SO_4 anhidro y

quitado al vacío para obtener un aceite en 91% de rendimiento. El compuesto mostró una sola mancha en la cromatografía de capa fina (TLC) y se utilizo como tal para el siguiente paso.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-idofuranosa.

Paso 4:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

A una solución de amina (1.0 gm) en cloruro metílico seco (CH_2Cl_2) (10 ml) se añadió el éster metílico de p-isocianato-4-fenil ácido acetico (0.56 gm) en 20 ml de CH_2Cl_2 a 0-5° C. La reacción fue agitada a la misma temperatura durante 3 horas, luego de lo cual se le añadió 90 ml más de CH_2Cl_2. Luego fue lavada con agua (2 veces 10 ml) y salmuera (2 veces 10 ml), secada sobre Na_2SO_4, y el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite. El producto fue purificado por cromatografía de columna instantánea (230-400 mallas) y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano (20:80) para obtener un sólido blanco en 77% de rendimiento del producto puro.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar a aquellos descritos en el Ejemplo 1, Paso 4:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo) fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo) fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo) fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo) fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

EJEMPLO 2

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

Una mezcla de éster según se obtiene en el Ejemplo 1, Paso 4 (1.0 gm) y NaOH acuoso (1N, 30 ml) fue calentada a 50° C por 2 horas. La reacción fue enfriada en un lote de hielo y acidificada a pH 3 con ácido hidroclórico 3N (HCl). Se separó un sólido blanco, el cual se volvió aceite al reposar a temperatura ambiente. Este producto fue extraído con acetato de etilo y lado con agua, secado sobre Na_2SO_4 y el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna instantánea eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (35:65) para obtener un aceite en 92.5% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-

oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

EJEMPLO 3

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-alquilo o alquilarilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(cloro, metilo o metoxi)-fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

La amina deseada, preparada en forma similar a lo descrito en el Ejemplo 1, Paso 3, se hizo reaccionar con un isocianato apropiado utilizando el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1, Paso 4, para obtener el compuesto deseado.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-

clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-epiglucofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

EJEMPLO 4

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa.

<u>Paso 1:</u> 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-alofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-6-deoxi-α,D-alofuranosa (preparada según el método reportado en Patente EE.UU. No. 4.996.195) se hizo reaccionar con p-toluenosulfonilo cloruro, usando el proceso descrito en el Ejemplo 1, Paso 1, para obtener el compuesto deseado en un rendimiento de 86%.

Los siguientes compuestos se prepararon en forma similar a la descrita en el Ejemplo 4, Paso 1:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-alofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-alofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-alofuranosa.

Paso 2: 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-talofuranosa.

Se calentó una mezcla del tosilato anterior, NaN_3, y de DMF a 100°C mediante el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1, Paso 2, para obtener el compuesto deseado en un rendimiento de 82%.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-talofuranosa.

Paso 3: 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-talofuranosa.

Este compuesto fue preparado (90% de rendimiento) mediante la hidrogenación de la azida anterior con LAH según el proceso descrito en el Ejemplo 1, Paso 3.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-talofuranosa.

Paso 4:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

La amina obtenida en el Paso 3 se hizo reaccionar con éster etílico de p-isocianato-4-fenil ácido acético, utilizando el método descrito en el Ejemplo 1, Paso 4, para obtener el compuesto de ureido deseado en 79% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar a los descritos en el Ejemplo 4, Paso 4:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo) fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo) fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo) fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

EJEMPLO 5

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

El éster obtenido en el Ejemplo 4, Paso 4, fue hidrolizado con NaOH acuoso (1N) usando el proceso descrito en el Ejemplo 2. El rendimiento del producto puro fue de 64%.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

EJEMPLO 6

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-alquilo o alquilarilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(cloro, metilo o metoxi)-fenilo]aminocarbonilamino}-β,D-talofuranosa.

La amina deseada, preparada en forma similar a la descrita en el Ejemplo 4, Paso 3, se hizo reaccionar con un isocianato apropiado, utilizando el proceso descrito en el Ejemplo 1, Paso 4, para obtener el compuesto deseado en 81% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosa.

EJEMPLO 7

Preparación de dodecilo 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino-β,L-gulofuranosida.

Paso 1: 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-manofuranosida.

2,3 isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxy-α,D-manofuranosida (preparado con el método reportado en Patente EE.UU. No. 5,360,794) (6.0 gm) fue disuelto en piridina (5 ml) y enfriado hasta 0-5° C. A esto, se añadió p-toluenosulfonilo cloruro (5.3 gm) en porciones con agitación. Luego de 7 horas, se quitó el solvente bajo bomba de alto vacío. El residuo obtenido fue extraído con acetato de etilo, lavado con solución de $NaHCO_3$ saturada (2 veces 10 ml) y salmuera (2 veces 10 ml), y secado sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite, el cual fue depurado por cromatografía de columna y eluido con una mezca de acetato de etilo y hexano (5:95) para obtener el compuesto deseado en 82% de rendimiento.

Los compuestos preparados en forma similar fueron los siguientes:

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-manofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-hexilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-manofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-manofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-5-p-tosilo-α,D-manofuranosida.

Paso 2: 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-dideoxi-5-azido-β,D-gulofuranosida.

Una mezcla del compuesto arriba indicado (9.0 gm), NaN_3 ((9.0 gm), y DMF (50 ml) fue calentado a 100° C por 48 horas. El solvente luego fue quitado al vacío y el residuo obtenido fue disuelto en acetato de etilo y lavado con agua (2 veces 50 ml). El residuo fue secado sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente fue quitado al vacío. La materia cruda fue depurada por cromatografía de columna (gel de sílice 100-200 mallas) al eluir con una mezcla de acetato de etilo al 2% en hexano para obtener un aceite en 42% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-gulofuranosida

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-gulofuranosida

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-gulofuranosida

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-azido-β,L-gulofuranosida

Paso 3: dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-gulofuranosida.

A una suspensión de LAH (2.0 gm) n THF seco (50 ml) a 0-5° C se añadió una solución del compuesto obtenido en el Paso 3 (3.0 gm en 10 ml de THF) por gotas. Una vez completa la adición, la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. El exceso de LAH fue descompuesto por la adición de un mezcla de agua de hielo. La mezcla de la reacción fue luego filtrada por celita, lavada con 100 ml de THF, y el solvente fue quitado al vacío. El residuo fue disuelto en 200 ml de acetato de etilo y lavado con agua y salmuera. El solvente fue secado sobre Na_2SO_4 y quitado al vacío. El producto crudo fue depurado por cromatografía de columna y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano (50:50) para obtener un rendimiento de 61% del producto puro.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-gulofuranosida

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-gulofuranosida

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-gulofuranosida

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-amino-β,L-gulofuranosida

Paso 4: dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxo-etilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida.

A una solución fría de amina (0.5 gm) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió el éster metílico de p-isocianato-4-fenil ácido acético (250 mg) en 5 ml de CH_2Cl_2 seco a 0-5° C. La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas, luego de lo cual se le añadió 90 ml más de CH_2Cl_2. Luego fue lavada con agua (2 veces 10 ml) y salmuera (2 veces 10 ml), secada sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite. El producto fue depurado por cromatografía de columna (230-400 mallas) y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano (20:80) para obtener un sólido blanco en 80% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}β,L-gulofuranosida

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida.

70

EJEMPLO 8

Preparación de dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

Una mezcla de éster (0.3 gm), según se obtiene en el Ejemplo 7, Paso 4, y 10 ml de NaOH (1N) fue calentada a 50° C por 2 horas. Subsiguientemente, la reacción fue enfriada en un lote de hielo y acidificada a pH 3 con HCl 3N y se separó un sólido blanco, el cual se volvió aceite al reposar a temperatura ambiente. Este producto fue extraído con acetato de etilo y lavado con agua, secado sobre Na_2SO_4 y el solvente fue quitado al vacío para obtener el aceite. El producto crudo fue depurado por cromatografía de columna instantánea eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (35:65) para obtener un sólido de punto bajo de fusión en 71% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-

oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida

71

EJEMPLO 9

Preparación de alquilo o alquilarilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(cloro, metilo o metoxi)-fenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida.

La amina deseada, preparada en forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 7, Paso 3, se hizo reaccionar con un isocianato apropiado, utilizando el mismo proceso descrito en el Ejemplo 7, Paso 4, para obtener el compuesto deseado.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-

metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo] aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-gulofuranosida

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-gulofuranosida

EJEMPLO 10

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3,O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa.

<u>Paso 1:</u> 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-4-carboxaldehído-α,D-glucofuranosa.

A una suspensión de 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecil-α,D-glucofuranosa (20.0 gm) (preparada por el método reportado en Patente EE.UU. No. 5,360,792) en agua (20 ml) a 0-5° C, se añadió una solución de $NaIO_4$ (20.0 gm en 60 ml de agua) por gotas, luego de lo cual la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 horas. Se añadió 250 ml de etanol a la mezcla de reacción y se separó un sólido blanco, el cual fue sacado por filtración. El solvente fue evaporado del filtrado al vacío y se añadió acetato de etilo al residuo. Luego fue lavado con agua, secado sobre Na_2SO_4, y el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite en 81% de rendimiento. El producto fue utilizado como tal sin depuración alguna para el siguiente paso.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-4-carboxaldehído-α,D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-4-carboxaldehído-α,D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-4-carboxaldehído-α,D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-4-carboxaldehído-α,D-glucofuranosa.

<u>Paso 2:</u> 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-4-oximino-α,D-glucofuranosa

A una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (12 gm) en una mezcla de piridina (50 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de aldehida (obtenida en el Paso 1, 15 gm en 30 ml de etanol) y se calentó a 75° C por 24 horas. La piridina fue quitada bajo bomba de alto vacío, se le añadió agua, y el compuesto deseado fue extraído con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo fue lavada al vacío. El producto crudo así obtenido fue depurado empleando cromatografía instantánea eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano a 15:85 para obtener el producto puro en 90% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-4-oximino-α,D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-4-oximino-α,D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-4-oximino-α,D-glucofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-4-oximino-α,D-glucofuranosa.

Paso 3: 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-amino-α,D-xilofuranosa.

A una suspensión de LAH (6 gm) en THF seco (50 ml) a 0-5° C se añadió por gotas una solución de oxima obtenida en el Paso 2 (16 gm disuelto en 80 ml de THF). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. El exceso de LAH fue descompuesto por la adición de una mezcla de agua de hielo. La mezcla de reacción luego fue filtrada por celita, lavada con 100 ml de THF y el solvente fue quitado al vacío. El residuo fue disuelto en 200 ml de acetato de etilo y lavado con agua y salmuera. El solvente fue secado sobre Na_2SO_4 anhidro y quitado al vacío para obtener un aceite, el cual fue depurado por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo para obtener el aceite viscoso en 68% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-amino-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-amino-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-amino-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-amino-α,D-xilofuranosa.

Paso 4:

2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa.

A una solución fría de amina (2.4 gm, 8.12 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió una solución de éster metílico de p-isocianato-4-fenil ácido acético (1.5 gm, 8.12 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 a o-5° C y la reacción fue agitada a la misma temperatura por 3 horas. Se añadió a la solución 90 ml más de CH_2Cl_2, y se la lavó con agua (2 veces 10 ml) y salmuera (2 veces 10 ml), fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite. El producto fue depurado por cromatografía de columna instantánea y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano (20:80) para obtener un sólido blanco en 63% de rendimiento, m. p. 74-75° C.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar a aquellos que se describen en el Ejemplo 10, Paso 4:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-xilofuranosa.

EJEMPLO 11

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa.

Una mezcla de éster según se obtiene en el Ejemplo 10, Paso 4 (2.7 gm) y NaOH acuoso (1N, 30 ml) fue calentada a 50° C por 2 horas. La reacción fue enfriada en un lote de hielo y acidificada a pH 3 con HCl 3N, en cuyo momento se separó un sólido blanco, que se convirtió en aceite al reposar a temperatura ambiente. Este producto fue extraido con acetato de etilo, lavado con agua, secado sobre Na_2SO_4 anhidro, y el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite. El producto crudo fue depurado por cromatografía de columna instantánea eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (35:65) para obtener un sólido blanco en 87% de rendimiento, m.p. 94-95° C.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa.

EJEMPLO 12

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-alquilo o alquilarilo-5-deoxi-5-N-{[4-(cloro, metilo o metoxi)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa.

La amina deseada, preparada en forma similar al compuesto descrito en el Ejemplo 10, Paso 3, se hizo reaccionar con un isocianato apropiado, utilizando el mismo proceso descrito en el Ejemplo 10, Paso 4, para obtener el compuesto deseado.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]amino]carbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-

metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa.

EJEMPLO 13

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilo acetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa.

A una suspensión de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (EDC) (1.6 gm) y 1-hidrato de hidroxibenzotriazola (HOBT) (1.1 gm) en DMF (60 ml) se añadió trietilamina (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos. Luego, se añadió ácido, según se obtiene en el Ejemplo 11 (3.5 gm), e hidrocloruro de Leu-Asp(oblz)Val-Pro(obzl) (4.09 gm) simultáneamente a la mezcla de reacción y se agitó

durante 24 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con CH_2Cl_2 (2 veces 50 ml), y seguidamente lavada con solución de $NaHCO_3$ saturada, agua, salmuera y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente luego fue quitado a presión reducida para obtener un sólido blanco espumoso, el cual se utilizo para el siguiente paso sin depuración alguna.

A una solución del antes indicado éster bencílico (0.8 gm) en acetato de etilo (70 ml) se añadió Pd/C (0.2 gm) a temperatura ambiente y se le sometió a hidrogenación empleando un agitador Parr durante 5 horas. El catalizador fue filtrado y se quitó el acetato de etilo para obtener un sólido blanco en 56% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa.

EJEMPLO 14

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa.

<u>Paso 1:</u> 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-carboxaldehído-α,D-alofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-carboxaldehído-α,D-alofuranosa (preparada según el método reportado en Patente EE.UU. No. 4.996.195), fue oxidada con $NaIO_4$, usando el proceso descrito en el Ejemplo 10, Paso 1, para obtener un rendimiento de 76%.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-4-carboxaldehído-α,D-alofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-4-carboxaldehído-α,D-alofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-4-carboxaldehído-α,D-alofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-4-carboxaldehído-α,D-alofuranosa.

Paso 2: 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-4-oximino-α,D-alofuranosa.

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-4-carboxaldehído-α,D-alofuranosa (obtenida en el Paso 1) se hizo reaccionar con hidrocloruro de amina hidroxilo, usando el proceso descrito en el Ejemplo 10, Paso 2, para obtener un rendimiento de 80%.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-4-oximino-α,D-alofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-4- oximino-α,D-alofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-4- oximino-α,D-alofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-4- oximino-α,D-alofuranosa.

Paso 3: 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-amino-α,D-ribofuranosa.

La oxima obtenida en el Paso 2 fue reducida con LAH usando el proceso delineado en el Ejemplo 10, Paso 3, para obtener un rendimiento de 79%.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-amino-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-amino-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-amino-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-amino-α,D-ribofuranosa.

Paso 4:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa.

La amina obtenida en el Paso 4 se hizo reaccionar con éster metílico de p-isocianato-4-fenil ácido acético usando el método descrito en el Ejemplo 10, Paso 4, para obtener el deseado compuesto de ureido en 68% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar a aquellos descritos en el Ejemplo 14, Paso 4:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-

oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa.

82

EJEMPLO 15

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa.

El éster obtenido en el Ejemplo 14, Paso 4 fue hidrolizado con NaOH (1N) acuoso, usando el proceso delineado en el Ejemplo 11, para obtener el compuesto deseado en 70% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-ribofuranosa.

EJEMPLO 16

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-alquilo o alquilarilo-5-deoxi-5-N-{[4-(cloro, metilo o metoxi)-fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa.

La amina deseada, preparada en forma similar a la que se describe en el Ejemplo 10, Paso 3, se hizo reaccionar con un isocianato apropiado, usando el mismo proceso que se describe en el Ejemplo 10, Paso 4, para obtener el compuesto deseado.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-

metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa.

EJEMPLO 17

Preparación de 1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa.

El compuesto arriba indicado fue preparado haciendo reaccionar el ácido obtenido en el Ejemplo 15 con hidrocloruo de Leu-Asp(obzl)Val-Pro(obzl), siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 13, para obtener un rendimiento de 74%.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa.

EJEMPLO 18

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida.

Paso 1: 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-azido-α,D-lixofuranosida.

Una mezcla de 2,3-O-isopropileno-1-O-dodecil-5-p-tosil-α,D-lixofuranosida (usando el método reportado en Patente EE.UU. No. 5,3267,062) (8 gm), NaN_3 (8 gm), y DMF (80 ml) fue calentada a 100° C por 9 horas. El solvente fue quitado al vacío y el residuo obtenido fue disuelto en acetato de etilo y lavado con agua (2 veces 50 ml). La capa orgánica fue secada sobre $NaSO_4$ anhidro, filtrada y evaporada a sequedad al vacío. La materia cruda fue depurada por cromatografía de columna instantánea y eluida con una mezcla de acetato de etilo y hexano al 2% para obtener un aceite en un rendimiento de 83% del producto puro.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-azido-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-azido-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-azido-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-azido-α,D-lixofuranosida.

Paso 2: 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-amino-α,D-lixofuranosida.

A una solución de LAH (5 gm) en THF seco (100 ml) a 0-5° C se añadió la solución del compuesto arriba indicado (3 gm en 10 ml THF) por gotas. Una vez completa la adición, la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. El exceso de LAH fue descompuesto por la adición de la mezcla de agua de hielo. La mezcla de reacción luego fue filtrada por celita, lavada con 100 ml de THF, y el solvente fue quitado al vacío. El residuo fue disuelto en 200 ml de acetato de etilo y lavado con agua y salmuera. El solvente fue secado sobre Na_2SO_4 anhidro y quitado al vacío para obtener un aceite en 65% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-amino-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-amino-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-amino-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-amino-α,D-lixofuranosida.

Paso 3:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida.

A una solución fría (0-5° C) de la amina arriba indicada (0.5 gm, 1.4 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) se añadió una solución de éster metílico de p-isocianato-4-fenil ácideo acético (260 m gm, 1.4 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura por 3 horas, luego de lo cual se le añadió 90 ml más de CH_2Cl_2, se lavó con agua (2 veces 10 ml) y salmuera (2 veces 10 ml), se secó sobre $NaSO_4$ anhidro y el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite. El producto fue depurado por cromatografía de columna instantánea y eluido con una mezcla de acetato de etilo y hexano (20:80) para obtener un sólido blanco en un rendimiento de 80% del producto puro.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar a aquellos descritos en el Ejemplo 18, Paso 3:

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-lixofuranosida.

EJEMPLO 19

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida.

Una mezcla de éster según se obtiene en el Ejemplo 18, Paso 3 (0.3 gm) y NaOH acuoso (10 ml) (1N) fue calentada a 50° C por 2 horas. La reacción fue enfriada en una mezcla de agua de hielo y acidificada a pH 3 con HCl 3N, luego de lo cual se separó un sólido blanco que se convirtió en aceite al reposar a temperatura ambiente. El producto fue extraído con acetato etíllico y lavado con agua, secado sobre Na_2SO_4 anhidro, y el solvente fue quitado al vació para obtener un aceite. El producto crudo fue depurado por cromatografía de columna instantánea eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (35:65) para obtener un aceite en 71% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida.

EJEMPLO 20

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-alquilo o alquilarilo-5-deoxi-5-N-{[4-(cloro, metilo o metoxi)-fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida. 89

La amina deseada, preparada en forma similar a lo descrito en el Ejemplo 18, Paso 2, se hizo reaccionar con un isocianato apropiado, usando el proceso descrito en el Ejemplo 18, Paso 3, para obtener el compuesto deseado.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-

metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida.

EJEMPLO 21

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-lixofuranosida.

A una supsensión de EDC (2.30 gm) y HOBT (1.53 gm) en acetato de etilo (100 ml) se añadió trietilamina (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos, luego de lo cual se añadió el ácido (según se obtiene en el Ejemplo 19) (5.3 gm) e hidrocloruro de Leu-Asp(obzl)Val-Pro(obzl) (6.58 gm) en forma simultánea a la mezcla de reacción y se agitó por 24 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y

extraída con CH_2Cl_2 (2 veces 50 ml), y seguidamente lavada con solución de $NaHCO_3$ saturada, agua y salmuera, y secada sobre Na_2SO_4 anhidro, y el solvente fue quitado a presión reducida para obtener un sólido blanco espumoso, el cual fue utilizado para el siguiente paso sin depuración alguna.

A una solución de lo antes indicado, junto con éster bencílico (2 gm) en acetato de etilo (50 ml) se añadió Pd/C (10% w/w, 0.2 gm) a temperatura ambiente y se le sometió a hidrogenación empleando un agitador Parr durante 5 horas. El catalizador fue filtrado y se quitó el acetato de etilo para obtener un sólido de punto bajo de fusión en 84% de rendimiento. Un producto muestra una sola mancha homogénea en TLC.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-lixofuranosida

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-lixofuranosida.

EJEMPLO 22

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2- ácido hexulofuranosónico.

Paso 1:

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico.

A una suspensión de EDC (1.15 gm), HOBT (0.76 gm) en DMF (10 ml) se añadió trietilamina (1.5 gm) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos. Luego, se añadieron simultáneamente ácido (1.46 gm) e hidrocloruro de Leu-Asp(obzl)Val-Pro(obzl) a la mezcla de reacción y se agitó por 24 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con CH_2Cl_2 (2 veces 50 ml), y seguidamente lavada con solución de $NaHCO_3$ saturada, agua, salmuera, y secada sobre Na_2SO_4 anhidro, y el solvente fue quitado a presión reducida para obtener un sólido blanco espumoso (3.6 gm), el cual fue utilizado para el siguiente paso sin depuración alguna.

A una solución de lo arriba indicado, junto con éster bencílico (3.6 gm) en acetato de etilo (70 ml) se añadió Pd/C (2.0 gm) a temperatura ambiente y se sometió a hidrogencación empleando el agitador Parr durante 5 horas. El catalizador fue filtrado y se quitó acetato de etilo para obtener un sólido blanco en 91% de rendimiento. El producto fue recristalizado de la mezcla de acetato de etilo y hexano.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-carbonilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico.

<u>Paso 2:</u> 2,3-O-isopropilideno-carbonilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-

α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico.

A una solución del compuesto (0.5 gm) obtenido en el Paso 1 en THF (10 ml) se añadió una solución de ácido perclórico al 30% (0.5 ml) por gotas a 0-5° C y la mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 4 horas. La reacción fue suprimida con una solución saturada de carbonato de potasio y la sal sólida que se formó fue filtrada y lavada con 20 ml de THF. El solvente del filtrado fue completamente evaporado al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo lavado con agua y salmuera. La capa orgánic fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente fue quitado para obtener un sólido de punto bajo de fusión en 90% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico

2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico.

EJEMPLO 23

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-(2-metoxi-2-oxoetilo)fenil]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

Paso 1: 2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-p-tosilo-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

A una solución de 2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (preparada por el método reportado en Patente EE.UU. No. 5,637,570) (8.0 gm, 30.65 mmol) en piridina seca (50 ml) se añadió p-toluenosulfonilo cloruro (p-Tscl) (6.4 gm, 33.71 m mole) por porciones a 0-5° C. Luego, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 12 horas, se quitó la piridina al vacío, se le añadió agua y fue extraída con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo fue lavada con solución de $NaHCO_3$ saturada y salmuera, y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue quitado al vació para obtener un aceite, el cual fue depurado por cromatografía de columna utilizando acetato de etilo al 5% en hexano para obtener un rendimiento de 64% del producto puro.

Paso 2: 2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-azido-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

Una mezcla de tosilato (9.0 gm), NaN_3 (9.0 gm) y DMF (100 ml) fue calentada a 100° C por 12 horas, DMF fue quitado al vacío, se le añadió agua, y fue extraída con acetato de etilo. El extracto combinado fue lavado con agua, salmuera, luego secado sobre Na_2SO_4, luego de lo cual el solvente fue quitado al vació para obtener un aceite. El producto crudo fue depurado por cromatografía de columna usando acetato de etilo al 5% en hexano. El rendimiento del producto puro fue del 84%.

Paso 3: 2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-amino-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

A una solución de NaN_3 (4.0 gm) en THF (50 ml) se añadió LAH (3.0 gam) por porciones a 0-5° C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. El exceso de LAH fue quitado por descomposición con agua de hielo, el sólido separado fue filtrado y lavado con THF. El solvente fue quitado al vació, se le añadió acetato de etilo, fue lavado con agua y salmuera,

y secado sobre Na_2SO4 anhidro. El solvente luego fue quitado al vació para obtener un aceite, que fue depurado por cromatografía de columna usando acetato de etilo al 10% en hexano. El rendimiento del producto puro fue del 86%.

95

Paso 4: 2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-(metoxi-2oxoetilo)fenilo] aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

A una solución de amina (0.5 gm, 1.92 mmol) en CH_2Cl_2 seco se añadió una solución de éster metílico de p-isocianato-4-fenil ácido acético (1.92 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 seco a 0-5° C. La reacción fue agitada a esta temperatura durante 2 horas. La capa de CH_2Cl_2 fue lavada con agua, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, y el solvente fue quitado al vació para obtener un aceite, el cual fue purificado por cromatografía de columna (100-200 mallas) eluyendo hexano en acetato de etilo al 30% en 64% de rendimiento.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

Paso 5:

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-(2-metoxi-2oxoetilo)fenil]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

A una solución del compuesto (0.5 gm) obtenido en el Paso 5 en THF (10 ml) se añadió una solución de ácido perclórico al 30 % (0.5 ml) por gotas a 0-5° C. La reacción fue agitada a esta temperatura por 4 horas. La reacción fue suprimida con una solución saturada de carbonato de potasio, y la sal sólida que se formó fue filtrada y lavada con 20 ml de THF. El solvente fue evaporada al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo, lavado con agua y salmuera, y la capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y quitada al vacío para obtener un aceite en 52% de rendimiento luego de depuración por cromatografía de columna y elución con acetato de etilo al 10 % en hexano.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 24

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-(2-hidroxi-2oxoetilo)fenil]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

Una mezcla de éster, según se obtiene en el Ejemplo 23, Paso 5 (0.5 g) y NaOH acuoso (10 ml, 1N) fue calentada a 50° C por 2 horas. La reacción fue enfriada en un lote de hielo

y acidificada a pH 3 con HCl 3N, en cuyo momento se separó un sólido blanco, el cual se volvió aceite al reposar a temperatura ambiente. El producto fue extraído con acetato de etilo y lavado con agua, secado sobre Na_2SO_4, y el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite. El producto crudo fue depurado por cromatografía de columna instantánea eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (35:65) para obtener un aceite en 89% de rendimiento.

EJEMPLO 25

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-L-Leucilo-L-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina)}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

A una suspensión de EDC (0.23 gm), HOBT (0.153 gm) en DMF (60 ml) se añadió trietilamina (0.30) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos. Luego el ácido, según se obtiene en el Ejemplo 24 (0.43 gm), e hidrocloruro de Leu-Asp(obzl)Val-Pro(obzl) (0.65 gm) fueron añadidos simultáneamente a la mencionada mezcla de reacción y agitados durante 24 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con CH_2Cl_2 (2 veces 50 ml), y seguidamente lavada con solución de $NaHCO_3$ saturada, agua y salmuera, y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue quitado a presión reducida para obtener un sólido blanco espumoso (0.72 gm), el cual fue utilizado para el siguiente paso sin depuración alguna.

A una solución de lo arriba indicado, junto con éster bencílico (0.7 gm) en acetato de etilo (15 ml) se añadió Pd/C (10% w/w) (0.1 gm) a temperatura ambiente y se sometió a hidrogenación usando el agitador Parr durante 5 horas. El catalizador fue filtrado y el

acetato de etilo fue quitado para obtener un sólido blanco. El producto crudo fue recristalizado con una mezcla de acetato de etilo y hexano para obtener un rendimiento de producto puro del 82%.

Los siguientes compuestos fueron preparados en forma similar:

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa.

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

Los compuestos de la presente invención han demostrado actividad inhibitoria en ensayo de adhesión celular y efectos anti-inflamatorios en ensayo biológico. Se han realizado los ensayos clásicos en la mayoría de los compuestos de la presente invención para determinar la actividad inhibitoria de adhesión y anti-inflamatoria. Estos ensayos incluyen:

1) ensayo *in vitro* de adhesión celular
2) Prueba de Tumefacción de Oreja en ratones (MEST)

El ensayo *in vitro* de adhesión celular fue utilizado para medir el efecto de un compuesto de prueba sobre la adhesión de la línea de células T humanas (Jurkat J6) en superficies recubiertas con VCAM-1. La MEST determina la capacidad de los compuestos experimentales de inhibir la respuesta retardada de sensibilidad de los ratones sensibilizadas contra un alérgeno potente: Benceno1,4-dinitrofluoro. Estos dos ensayos son apropiados para investigar compuestos para las dos actividades diferentes. El ensayo

de adhesión celular determina el efecto de compuestos sobre la interacción de moléculas VLA_4 expresadas en la superficie de células Jrkat con su contra-receptor, VCAM-1, inmobilizada sobre la superficie de una placa de microvaloración. A su vez, la MEST determina la potencia de compuestos para inhibir la respuesta de hipersensibilidad múrida al contacto inducida al exponer ratones al alérgeno potente Benceno1,4-dinitrofluoro. El método de Chisolm et al fue empleado en este respecto (Chisolm et al, Eur. J. Immunology 1993;23:682).

Inhibición de la adhesión a VCAM-1 VLA_4-dependiente

Este ensayo fue empleado para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la interacción entre VLA_4 y VCAM-1 utilizando VCAM-1 humana recombinada. La adhesión de células Jrkat VLA_4-positivas a VCAM-1 recombinada en presencia del compuesto se determina cuantitativamente empleando el método de reducción de tinte MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-bromuro de difeniltetrazolio]. En breve, se utilizaron los siguientes protocolos:

1. Preparación de placas de microvaloración recubiertas con VCAM-1

Se recubrieron placas de microvaloración Maxisorp de poliestireno con 96 cavidades con 0.5 μg/ml de VCAM-1 recombinada humana (R&D systems Inc., USA) disuelta en 0.05 M $NaHCO_3$ (15 mM $NaHCO_3$ y 35 mM Na_2CO_3; pH 9.2). Algunas cavidades no fueron recubiertas con VCAM-1 a fin de evaluar la ligación celular no específica. La placa luego fue incubada durante la noche a 4° C.

Luego de esta incubación, los contenidos de las cavidades fueron sacados trastrocando y emborronando la placa. Todas las cavidades fueron lavadas dos veces con solución salina estabilizada con fosfato (PBS) y luego bloqueadas con 300 μL de albúmina de suero bovina al 3% (BSA) en PBS por un mínimo de 1 hora a 37° C.

2. Preparación de células Jurkat

El clon J6 de la línea celular Jurkat fue adquirido del National Center for Cell Sciences, Pune, India, y mantenido en medio de cultivo a 1640 RPMI conteniendo suero fetal de ternero al 5%. Antes de conducir el ensayo, se cosecharon células con crecimiento exponencial por centrifugación a 200 g por 10 minutos en una máquina centrífuga Beckman GS15. Las células fueron lavadas y suspendidas en un medio de cultivo libre de suero. El contaje celular fue ajustado a 2 veces 10^6 células/ml.

3. Ejecución del ensayo

Los compuestos fueron disueltos en sulfóxido dimetílico (DMSO) y diluidos adicionalmente en PBS a 2 veces la concentración final a ser usada en el ensayo. Todos los compuestos fueron probados en concentraciones que variaban entre 10 ng/ml y 1 mg/ml. Inmediatamente antes de ejecutar el ensayo, la solución bloqueante (BSA) fue eliminada de las 96 cavidades de la placa y cada cavidad fue lavada dos veces con PBS. Volúmenes iguales (50 μL cada uno) de compuesto y suspensión celular ($2x10^6$ células/ml) fueron añadidas a las cavidades recubiertas con VCAM-1 e incubados a 37° C en un agitador de placas por 15 minutos. Las placas luego fueron trasladadas a un incubador de CO_2 e incubadas adicionalmente durante 1 hora a 37° C.

Al cabo de 1 hora, las placas fueron sacudidas ligeramente para quitar células no adheridas y lavadas una vez suavemente con PBS.

4. Determinación celular cuantitativa

Las células adheridas fueron cuantitativamente determinadas usando el método de reducción de tinte MTT (MTT – Sigma). Para este fin, 250 μL de solución MTT recién preparada en un medio de cultivo a 1640 RPMI sin suero fetal de ternero (0.2 mg/ml) fue añadida a todas las cavidades e incubada a 37° C en el incubador CO_2 por 4 horas.

Al cabo de 4 horas, el medio sobrenadante fue aspirado suavemente y los cristales azules fueron disueltos en 100 μL DMSO (Sigma). Las placas fueron leídas a 570 nm utilizando el lector ELISA de Dynatech.

5. Cálculos del porcentaje de adsorción y valores de IC_{50}

El porcentaje de adsorción fue calculado usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Adsorción} = \frac{\text{OD medio de cavidades de prueba} - \text{OD medio de cavidades vacantes}}{\text{OD medio de cavidades de control celular} - \text{OD medio de cavidades vacantes}} \times 100$$

Los valores de adsorción en porcentajes luego fueron trazados contra la referencia (concentración) de compuestos en el software Graph Pad Prizm (Graph Pad Software, USA) y analizados por comparación con la curva de Respuesta a Dosis de Sigmoid, y se determinó el valor de IC_{50}. Los resultados del ensayo de adhesión celular constan en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados del ensayo *in vitro* de adhesión celular

Sl. No.	COMPUESTO NO.	IC_{50}
1	33	>1000
2	38	223.9
3	43	120.2
4	53	7.49
5	73	114.15
6	74	116.3
7	75	38.9
8	76	3.69
9	79	53.7
10	81	181.57
11	86	134.9
12	91	275.4
13	96	72.55
14	97	156.85
15	98	140.95
16	99	>100
17	100	>1000
18	104	>100

19	110	>100
20	122*	8.45
21	122**	4.18
22	123	120.23

* Sal di-tris, **Sal disódico

~~105~~ 103

Prueba de Tumefacción de la Oreja en Ratones

Probamos la eficacia de los compuestos sintetizados en esta invención para inhibir la hipersensibilidad múrida al contacto en ratones suizos, según se indica a continuación:

1. Sensibilización de ratones

Ratones hembras albinas de raza suiza de 20 a 25 gm (animales adquiridos del National Institute of Immunology, New Delhi, India, y mantenidos en nuestra Instalación para Animales Experimentales) fueron anestesiadas con éter (Sisco Research Laboratories Ltd., India). Se rasuró una sección de 2 cm^2 de piel dorsal usando un cortador de pelo. La piel expuesta luego fue sometida a dermoabrasión usando lija No. 100 suavemente. Luego se aplicó en forma tópica 25 μL de benceno 1,4-Dinitrofluoro al 0.5% recién preparada en una solución de acetona:aceite de oliva 4:1 (v/v) a la piel raspada para estimular una reacción inflamatoria moderada. A las 24 horas después de la sensibilización inicial, las ratonas fueron nuevamente sensibilizadas con en el mismo sitio raspado como antes. La segunda sensibilización se realizó mientras se sujetaba a la ratona consciente no anestesiada.

2. Adminstración del compuesto

En el quinto día, los compuestos fueron disueltos en un solvente acuoso (agua libre de pirógeno, agua alcalina, o etanol) y adicionalmente diluido en agua libre de pirógeno para preparar dosis apropiadas. La soluciones fueron administradas por vía intravenosa, subcutánea u oral.

3. Experimento y medición del grosor de la oreja

Dos horas después de la administración de los compuestos, los animales fueron físicamente sujetados y pintados con 25 μL de DNFB al 0.5% recién preparada en una solución de acetona:aceite de oliva 4:1 (v/v) en la oreja derecha. El grosor de la oreja drecha fue medida usando un Odímetro Serie 300 (Dyer Gauge Inc., USA) al momento del experimento (0 hr), 4 horas y 24 horas después de la aplicación, sujetando físicamente los animales no anestesiados. En un experimento por separado, se determinó que el medio de acetona:aceite de oliva 4:1 (v/v) no tiene efecto alguno sobre el grosor de la oreja.

4. Determinación de la concentración eficaz de los compuestos

La inhibición de la tumefacción en la oreja fue juzgada por comparación de grupos tratados con sus grupos de control negativo. El porcentaje de inhibición se calculó como:

$$\% \text{ Tumefacción} = \frac{S_{PRUEBA} - S_{PRUEBA\text{-}cero}}{S_{NC} - S_{NCcero}} \times 100$$

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \% \text{ tumefacción}$$

donde

S_{PRUEBA} = Promedio del grosor de oreja en el grupo de prueba a 24 hrs luego de la aplicación

$S_{PRUEBA\text{-}cerp}$ = Promedio del grosor de oreja en el grupo de prueba a 0 horas luego de la aplicación

S_{NC} = Promedio del grosor de oreja en el grupo de control negativo a 24 hrs luego de la aplicación

S_{NCcero} = Promedio del grosor de oreja en el grupo de control negativo a 0 hrs luego de la aplicación

El porcentaje de inhibición de tumefacción obtenido mediante el cálculo anterior fue trazado contra la dosis de referencia usando el software Graph Pad Prizm y, a partir de este trazado, la dosis referencia correspondiente al 30% de inhibición (referencia ED_{30}) y 40% (referencia ED_{40}) de inhibición fue determinada. Los valores de ED_{30} y ED_{40} para algunos de los compuestos constan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de la Prueba de Tumefacción de Oreja de Ratón

No.	NO DE COMPUESTO	Vía	EC_{30}	EC_{40}
1	53	I.V. S.C. Oral	10 g 500 ng 1 µg/kg	70 µg 10 µug -
2	76	Oral	0.29 µg/kg	81.28 µg/kg
3	122*	I.V.	12 mg	-
4	122**	I.V.	8 mg	-

*Sal di-tris, ** Sal disódico

Se administraron soluciones acuosas de dosis apropiadas (1 µg/kg a 100 mg/kg/ por vía intravenosa 2 horas antes de la aplicación del experimento y se midió su efecto sobre el

grosor de la oreja. Las concentraciones que inhibieron la tumefacción de la oreja en 30% y 40% fueron determinadas y expresadas como cantidades (ng, μg o mg) por kg de peso corporal.

Aunque se ha descrito la presente invención en términos de sus incorporaciones específicas, ciertas modificaciones y equivalentes serán evidentes para aquellos que entienden de la materia y se tiene por objeto que sean incluidos dentro del alcance de la presente invención, la cual será limitada únicamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4-R'''-p, R''' siendo Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H o CH_3, y ( ) representa configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa.

2. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II constando de derivados de gulofuranosida o lixofuranosida

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4R'''-p, R''' siendo Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, CH_2COLDVP, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R" es H o CH_3.

3. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R' es COLDVP, CODVP, COVP o CH_2-NH-CO-NHR", en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido

(valilo-prolilo), respectivamente, y en donde R" es C_6H_4R'''-p (R''' es Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP o CH_2COVP). 109

4. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo- amino}-β,L-idofuranosa (compuesto 1)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo- amino}-β,L-idofuranosa (compuesto 2)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo- amino}-β,L-idofuranosa (compuesto 3)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo- amino}-β,L-idofuranosa (compuesto 4)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]amino-carbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 5)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]amino-carbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 6)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]amino-carbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 7)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-idofuranosa (compuesto 8)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 9)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 10)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 11)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 12)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 13)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 14)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 15)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-idofuranosa (compuesto 16)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]amino carbonilamino}-β,L-talofuranosa (compuesto 17)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo-amino}-β,L-talofuranosa (compuesto 18)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo- amino}-β,L-talofuranosa (compuesto 19)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-talofuranosa (compuesto 20)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 21)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 22)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 23)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 24)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 25)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 26)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 27)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilo amino}β,L-talofuranosa (compuesto 28)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 29)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 30)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 31)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}β,L-talofuranosa (compuesto 32)

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-talofuranosida (compuesto 33)

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-talofuranosida (compuesto 34)

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-

oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-talofuranosida (compuesto 35)

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-β,L-talofuranosida (compuesto 36)

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo-amino}-β,L-talofuranosida (compuesto 37)

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 38)

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 39)

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 40)

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 41)

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 42)

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 43)

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 44)

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 45)

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 46)

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 47)

butilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 48)

hexilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 49)

heptilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 50)

decilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 51)

dodecilo 2,3-O-isopropilideno-5,6-dideoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-β,L-talofuranosida (compuesto 52)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 53)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 54)

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 55)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 56)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-xilofuranosa (compuesto 57)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 58)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 59)

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-

clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 60)

114

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 61)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 62)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 63)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 64)

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 65)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 66)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 67)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 68)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 69)

1,2-O-isopropilideno-3-O-hexilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 70)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 71)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-xilofuranosa (compuesto 72)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa (compuesto 73)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa (compuesto 74)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-xilofuranosa (compuesto 75)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 76)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 77)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 78)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 79)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 80)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 81)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 82)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 83)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 84)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 85)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 86)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 87)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 88)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 89)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,D-ribofuranosa (compuesto 90)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 91)

1,2-O-isopropilideno-3-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 92)

1,2-O-isopropilideno-3-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 93)

1,2-O-isopropilideno-3-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 94)

1,2-O-isopropilideno-3-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-ribofuranosa (compuesto 95)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-

{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa (compuesto 96)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa (compuesto 97)

1,2-O-isopropilideno-3-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilaminofenilo]acetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-ribofuranosa (compuesto 98)

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 99)

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 100)

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 101)

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilamino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 102)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-(2-hidroxi-2-oxoetilo)fenilo]aminocarbonilo amino}-α,D-lixofuranosida (compuesto 103)

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 104)

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 105)

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 106)

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-

clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 107)

118

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 108)

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 109)

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 110)

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 111)

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 112)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 113)

2,3-O-isopropilideno-1-O-metilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 114)

2,3-O-isopropilideno-1-O-butilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 115)

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 116)

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 117)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}α,D-lixofuranosida (compuesto 118)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-

α,D-lixofuranosida (compuesto 119)

119

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-lixofuranosida (compuesto 120)

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-5-deoxi-5-N-{[aminocarbonilamino]fenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina}-α,D-lixofuranosida (compuesto 121)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 122)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-carbonilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 123)

2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 124)

2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 125)

2,3-O-isopropilideno-1-carbonilo-L-Valilo-L-Prolina-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico (compuesto 126)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 127)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 128)

2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 129)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-(2-hidroxi-2oxoetilo)fenil]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 130)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-clorofenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 131)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-metoxifenilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 132)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[4-tolilo]aminocarbonilamino}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 133)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-L-Leucilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina)}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 134)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-α,L-Aspartilo-L-Valilo-L-Prolina)}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 135)

2,3-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-{[aminocarbonilaminofenilacetilo-L-Valilo-L-Prolina)}-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (compuesto 136)

5. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, tal como está definido en la reivindicación 1, 2, 3 y 4, y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Un método para prevenir, inhibir o suprimir la adhesión de la célula en un animal, el que comprende la administración a dicho animal de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula 1:

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4-R'''-p, siendo R''' Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H o CH_3, y ( ) representa las configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa.

7. Un método de prevención, inhibición o supresión de la adhesión de células en un animal que comprende administrar a dicho animal un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II que consta de derivados de gulofuranosida o de lixofuranosida

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4R'''-p, R''' siendo Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H o CH_3.

8. Un método de prevenir, inhibir o suprimir la adhesión celular en un animal que comprende la administración a dicho animal de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III:

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos en donde R' es COLDVP, CODVP, COVP o CH_2-NH-CO-NHR'', en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, y en donde R'' es C_6H_4R'''-p (R''' es Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP o CH_2COVP).

9. Un método para tratar un animal que sufre de asma bronquial, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, psoríasis, rechazo de aloinjertos, y otras afecciones inflamatorias y/o autoinmunes, que comprende la administración a dicho animal de un compuesto de la estructura de la Fórmula I:

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4-R'''-p, R''' siendo Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H o CH_3, y ( ) representa configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa.

10. Un método para tratar un animal que sufre de asma bronquial, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, psoríasis, rechazo de aloinjertos, y otras

afecciones inflamatorias y/o autoinmunes, que comprende la administración a dicho animal de un compuesto de la estructura de la Fórmula II que consta de derivados de gulofuranosida o lixofuranosida

124

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4R'''-p, R''' siendo Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H o CH_3.

11. Un método para tratar un animal que sufre de asma bronquial, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, psoríasis, rechazo de aloinjertos, y otras afecciones inflamatorias y/o autoinmunes, que comprende la administración a dicho animal de un compuesto de la estructura de la Fórmula III:

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos, en donde R' es COLDVP, CODVP, COVP o CH_2-NH-CO-NHR", en donde LDVP, DVP y VP son los mismos según se describen anteriormente, y R" es C_6H_4R'''-p (R''' es Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP o CH_2COVP).

12. Un método para prevenir, inhibir o suprimier la adhesión celular en un animal que comprende el paso de administrar a dicho animal la composición farmacéutica según la reivindicación 5.

13. Un método de prevenir, inhibir o suprimir la inflamación asociada con adhesión celular según las reivindicaciones 9, 10 o 11.

14. Un método de prevenir, inhibir o suprimir la respuesta inmune o autoinmune asociada con la adhesión celular según las reivindicaciones 9, 10 o 11.

15. Un método de tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, artritis, psoríasis, rechazo de transplante, esclerosis múltiple, diabetes y enfermedad intestinal inflamatoria según las reivindicaciones 9, 10 y 11.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I:

126

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4-R'''-p, siendo R''' Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOH_3, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es CH_3, y ( ) representa las configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa, cuyo método consta de los pasos de: (A) hacer reacción de un compuesto de la Fórmula IV

?

con p-toluenosulfonilo cloruro seguido de una reducción con hidruro de litio y aluminio (HLA) para obtener el compuesto de la Fórmula V

(B) tratar el compuesto de la Fórmula V con toluenosulfonilo cloruro seguido de azida de sodio e hidruro de litio y aluminio para obtener un compuesto de la Fórmula VI

?

y (C) hacer reacción del compuesto de la Fórmula VI con un isocianato apropiado para obtener el compuesto de la Fórmula I (R" = CH_3).

17. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I:

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo,

alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4.-R'''-p, siendo R''' Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOH_3, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H, y ( ) representa las configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa, cuyo método consta de los pasos de: (A) oxidar 1,2-O-isopropilideno-6-deoxi-3-0-alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, α,D-glucofuranosa o α,D-alofuranosa representada por la Fórmula IV:

?

para obtener el compuesto de la Fórmula VII:

?

(B) reducir el compuesto de la Fórmula VII para obtener α,D-ribofuranosa correspondiente o los derivados de α,D-ribofuranosa de la Fórmula IX:

?

(C) tosilar el compuesto de la Fórmula IX con p-toluenosulfonilo cloruro; (D) hacer reacción del producto de dicha reacción con azida de sodio; (E) reduciendo el producto del Paso D con hidruro de litio y aluminio para obtener la amina deseada de la Fórmula X:

?

y (F) hacer reacción de la amina de la Fórmula X con los isocianatos apropiados para obtener los compuestos de la Fórmula I.

18. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I:

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4-R'''-p, siendo R''' Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOH_3, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H, y ( ) representa las configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa, cuyo método consta de los pasos de: (A) oxidar 1,2-O-isopropilideno-6-deoxi-3-0-alquilo, alqueno, alquino(cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, α,D-glucofuranosa o α,D-alofuranosa representada por la Fórmula IV:

?

para obtener el compuesto de la Fórmula VII:

?

(B) hacer reacción de un compuesto de 1,2-O-isopropilideno-4-carboxal-dehidrato-α,D-glucofuranosa o del compuesto alofuranosa de la Fórmula VII con hidrocloruro de hidroxilamina; (C) reducir el producto del Paso B con hidruro de litio y aluminio para obtener la amina deseada de la Fórmula X:

?

(D) hacer reacción de la amina de la Fórmula X con los isocianatos apropiados para obtener los compuestos de la Fórmula I.

19. Un proceso para preparar los compuestos de la Fórmula II que consta de los derivados de gulofuranosida o lixofuranosida.

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo,

alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4-R'''-p, siendo R''' Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOH_3, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es CH_3, cuyo proceso consta de los pasos de: (A) hacer reacción de 2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-1-0-alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilaril manofuranosida de la Fórmula XI:

?

con sulfonilcloruro de p-tolueno; (B) hacer reacción del producto del Paso A con azida de sodio; (C) reducir el producto del Paso B con hidruro de litio y aluminio para obtener la correspondiente 5-Deoxi-5-amino gulofuranosida de la Fórmula XII:

?

y (D) tratar el compuesto de la Fórmula XII con el alquilo o arilo apropiado y los arilo isocianatos para obtener los compuestos de la Fórmula II.

133

20. Un proceso de preparación de los compuestos de la Fórmula II que consta de derivados de gulofuranosida o lixofuranosida

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$-p, o $SO_2C_6H_4Cl$-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C_6H_4.-R'''-p, siendo R''' Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, CH_2COOH_3, CH_2COOCH_3, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP, CH_2COVP, en donde LDVP, DVP y VP representan el tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), el tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y el dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, R'' es H, cuyo proceso consta de los pasos de (A) tratar 2,3-O-isopropilideno-5-deoxi-1-0-alquilo, alqueno, alquino(cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo)-5-tosilo-α- lixofuranosida de la Fórmula XIII:

?

con azida de sodio; (B) reducir el compuesto de la Fórmula XIII con hidruro de litio y aluminio para obtener la amina deseada de la Fórmula XIV

?

y (C) tratar el compuesto de la Fórmula XIV con un isocianato apropiado para obtener los compuestos de la Fórmula II.

21. Un proceso para preparar los compuestos de la Fórmula III

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R' es CH_2-NH-CO-NHR", y en donde R" es C_6H_4R'''-p (R''' es Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP o CH_2COVP, cuyo proceso consta de los pasos de: (A) tratar 2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-α,L-xilo-2-hexulofuranosida de la Fórmula XVI:

con p-toluenosulfonilo cloruro para obtener el compuesto de la Fórmula XVII:

~~135~~
135

?

(B) hacer reacción del compuesto de la Fórmula XVII con azida de sodio e hidruro de litio y aluminio para obtener los derivados de l-amino correspondientes de la Fórmula XIX:

?

(C) tratar el compuesto de la Fórmula XIX con un isocianato apropiado; y (D) hidrolizar selectivamente las posiciones-4,6 del producto del Paso C para obtener los compuestos de la Fórmula III.

22. Un proceso para preparar compuestos de la Fórmula III

?

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es COLDVP o CODVP en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-prolilo), tripéptido (aspartilo-valilo-prolilo) y dipéptido (valilo-prolilo), respectivamente, y en donde R" es C_6H_4R'''-p (R'''es Cl, NO_2, OCH_3, CH_3, CH_2COOH, $CH_2COLDVP$, CH_2CODVP o CH_2COVP), cuyo proceso consta de los pasos de (A) hacer reacción de 2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-α,L-xilo-2-ácido hexulofuranosónico de la Fórmula XV:

?

con LD (OBzl) VP (OBzl); (B) hidrogenar el compuesto de la Fórmula XV para obtener los compuestos de la Fórmula XXI:

?

(C) hidrolizar selectivamente el compuesto de la Fórmula XXI con ácido perclórico para obtener los compuestos de la Fórmula III (R' = COLDVP).

RESUMEN

La presente aplicación se refiere a un grupo de derivados novedosos de monosacáridos pentosos y hexosos sustituidos, no previamente revelados, los cuales exhiben potentes actividades anti-inflamatorias y en contra de la adhesión celular. También se describen los métodos de preparación, las composiciones farmacéuticas conteniendo los compuestos y métodos de tratamiento, supresión y prevención de afecciones inflamatorias crónicas mediadas por la adhesión celular.

138

REPUBLICA DE COLOMBIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

EXTRACTO

(21) No. SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACION 12 ENE. 2000

(30) PRIORIDAD SI

(31) No. DE SOLICITUD 09/229,155
09/411,357

(32) FECHA DE PRESENTACION ENERO 12, 1999
OCTUBRE 1, 1999

(33) PAIS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(51) INT. CL.

(71) SOLICITANTE RANBAXY LABORATORIES LIMITED

(72) INVENTORES
1. SUDERSHAN K. ARORA
2. MADAN P. TANWAR
3. JANG B. GUPTA
4. GEETA SHARMA

(74) APODERADO DARIO CARDENAS NAVAS

(54) TITULO DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR

(57) RESUMEN

LA PRESENTE APLICACIÓN SE REFIERE A UN GRUPO DE DERIVADOS NOVEDOSOS DE MONOSACARIDOS PENTOSOS Y HEXOSOS SUSTITUIDOS, NO PREVIAMENTE REVELADOS, LOS CUALES EXHIBEN POTENTES ACTIVIDADES ANTI-INFLAMATORIAS Y EN CONTRA DE LA ADHESIÓN CELULAR. TAMBIEN SE DESCRIBEN LOS METODOS DE PREPARACION, LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CONTENIENDO LOS COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO, SUPRESION Y PREVENCION DE AFECCIONES INFLAMATORIAS CRONICAS MEDIADAS POR LA ADHESION CELULAR.

ARTE FINAL

TAMAÑO 6 x 6

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001165 00000000
Fecha (AMD): 2000-01-12 11:31:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 140

139

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☑ **Modelo de Utilidad** ☐

- ☑ Nombre e identificación del solicitante ☐
- ☑ Nombre e identificación del inventor ☐
- ☑ Título o nombre de la invención ☐
- ☑ Descripción ☐
- ☑ Reivindicaciones ☐
- ☑ Resumen ☐
- ☑ Comprobante de pago ☐

COMPLETA ✓ INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA INCOMPLETA ✓

FIRMA RESPONSABLE

Fecha_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

142
140

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430.
2000/01/13

EXPEDIENTE 00-001165

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X]	NO [ ]	**NO APLICABLE** [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI [X]	NO [ ]	**NO APLICABLE** [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
SI [X]	NO [ ]	**NO APLICABLE** [ ] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 47 de enero del 2000).
SI [X]	NO [ ]	**EXTEMPORANEAMENTE** [ ] Reivindicó prioridad, de acuerdo con lo previsto en el art. 12 de la Decisión 344.
SI [X]	NO [ ]	**NO APLICABLE** [ ] Indicó fuente normativa de reciprocidad (Decisión 344, art. 12; Decreto 117/94, art. 4 literal f).
SI [ ]	NO [X]	**NO APLICABLE** [ ] Contiene la la copia de la solicitud de la cual reivindica prioridad (arts. 14-b Decisión 344).
SI [ ]	NO [X]	**NO APLICABLE** [ ] Contiene la la traducción oficial de las reivindicaciones de la primera solicitud de patente, avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores (arts. 14-b Decisión 344, 4-e) Decreto 117/94, Circular externa 004 de 1997).

SI [ ] NO [X] **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ]	NO [X]	Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
SI [ ]	NO [X]	Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 13 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO DE PATENTES

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

141

Folio ~~143~~

430
2000/02/16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
1er EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00 001.165
Concepto Técnico no 267 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/70

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☒	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☐ NO ☒	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☒	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO ☒	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Febrero 16, 2000

202007
EXAMINADOR TÉCNICO

372
2000/02/16

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	267
EXPEDIENTE	00 001.165
IPC	A 61 K 31/70

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. No aparecen las fórmulas estructurales de los compuestos inventados ni en la descripción ni en las reivindicaciones. Hacer las aclaraciones necesarias. Se solicita no decir: "en tal página debe aparecer tal estructura..." porque esto crearía confusión en la lectura del documento; sino que deben adjuntarse nuevamente todo el capítulo descriptivo y todo el capítulo reivindicatorio con sus estructuras químicas en forma completa y correcta.

2. Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo más característico de los compuestos inventados de una forma concreta como aparece, p. ej., en la reivindicación 1, obviamente, cuando se complete esta con la fórmula correspondiente.

3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

4. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.

5. Debe tenerse en cuenta, cuando se complete la solicitud con las fórmulas estructurales, que estas deben mantener entre sí el principio de la unidad de invención, es decir que debe haber relación entre las estructuras. Las reivindicaciones podrían hacerse dependientes entre sí.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Santa Fe de Bogotá, D. C.
Febrero 16, 2000

143

430
2000/03/02

EXPEDIENTE 00-001165
AUTO 0043

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor DARIO CARDENAS NAVAS, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles presente respuesta a las observaciones, complemente o aclare los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE.

Dado en Santafé de Bogotá, D.C., a los 29 FEB. 2000.

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 02 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACIÓN ESTADO

SOLICITO PRÓRROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRÓRROGA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001165 00000113 Folios: 140
Fecha (RND): 2000-01-12 11:31:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E.S.D.

00 1165

REF.: Expediente No.

ASUNTO: Solicitud de la PATENTE DE INVENCION: **DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR.**

SOLICITANTE: **RANBAXY LABORATORIES LIMITED.**

DARIO CARDENAS NAVAS, mayor de edad, vecino de Santafé de Bogotá D.C., con cédula de ciudadanía No. 17.066.629 de Santafé de Bogotá, abogado titulado con Tarjeta Profesional No. 1.250 obrando como apoderado de la Sociedad **RANBAXY LABORATORIES LIMITED,** domiciliada en 19, Nehru Place, New Delhi 110 019 India, en ejercicio del poder que me ha sido conferido, solicito a ustedes que de conformidad con el Capítulo I de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena y demás textos legales sobre la materia, se sirva conceder a mi Poderdante privilegio de **PATENTE DE INVENCION**, con el objeto de que pueda explotar en el territorio de la República de Colombia, con exclusión de toda otra persona, el invento denominado: **DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR,** de conformidad con descripción y las reivindicaciones que se anexan.

RECIPROCIDAD EN LA DECISIÓN 344 DE LA COMISIÓN DEL ACUERDO DE CARTAGENA

La fuente normativa de reciprocidad que trata el literal f) del artículo 4 del Decreto 117 de 1994, que para este caso esta consagrada por el artículo 12 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, el cual establece que:

> "La primera solicitud de una patente de invención válidamente presentada en un País Miembro, <u>o en otro país que conceda trato recíproco a solicitudes provenientes de los Países Miembros</u> del Acuerdo de Cartagena, conferirá al solicitante (...) el derecho de prioridad (...) para solicitar una patente sobre la misma invención" (*subrayado fuera de texto)*
>
> Finalmente, Colombia ratificó la adhesión a la Organización Mundial del Comercio (OMC) y de todos sus acuerdos multilaterales anexos incluyendo el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio (más conocido como TRIPS), el 31 de Marzo de 1995. Dichos acuerdos están vigentes en nuestro país desde el 30 de Abril de 1995.

Como apoderado de la Sociedad Peticionaria, manifiesto a usted que recibiré notificaciones en ese Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Carrera 7a. No. 71-52 Torre B, Piso 9° de Santafé de Bogotá D.C.

Atentamente,

DARIO CARDENAS NAVAS
C.C. No. 17.066.679 de Bogotá
T.P. 1.250 de Minjusticia

AMR/eis

Registros encontrados: 13

RADICADO ANTERIOR	CARPETA	AÑO	NUEVO RADICADO	CONTROL	CONSECUTIVO	FECHA	BLOQU
00001165-00-00-00	00001165	00	001165	--	00000	2000-01-12 11:31:43	
00001165-00-00-01	00001165	00	001165	--	00001	2000-04-12 12:49:03	
00001165-00-00-02	00001165	00	001165	--	00002	2000-04-14 15:16:30	
00001165-00-00-03	00001165	00	001165	--	00003	2003-01-02 14:19:02	
00001165-00-00-04	00001165	00	001165	--	00004	2003-01-09 15:04:43	
00001165-00-00-05	00001165	00	001165	--	00011	2004-11-10 13:56:44	B
00001165-00-00-06	00001165	00	001165	--	00005	2005-02-03 15:47:51	
00001165-00-00-07	00001165	00	001165	--	00012	2005-03-16 13:24:00	B
00001165-00-00-08	00001165	00	001165	--	00006	2005-06-15 17:32:58	
00001165-00-00-09	00001165	00	001165	--	00007	2005-07-18 08:15:32	B
00001165-00-00-10	00001165	00	001165	--	00008	2005-07-18 08:15:38	
00001165-00-01-00	00001165	00	001165	--	00009	2005-08-30 09:59:33	
00001165-00-02-00	00001165	00	001165	--	00010	2006-01-12 14:01:49	
00-02-11	"	00	"	—	00011	2006-05-15 14:17:41	

Nombre:
Cargo:

627

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 632

416.
2002/04/17

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
DARIO CARDENAS NAVAS
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	**00-1165**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	**516**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los 17 ABR 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha . El término hábil señalado por la ley expiró el y SI___NO___ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202039

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia