

531

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001165 00000002 Folios: 98
Fecha (AMD): 2000-04-14 15:16:30
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
Superintendencia de Industria y Comercio
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: Expediente No. 00001165
Solicitud para la Patente de Invención denominada
"Derivados de Monosacáridos Como Inhibidores de
Adhesión Celular"
Solicitante: Ranbaxy Laboratories Limited

Prioridades

Solicitudes de Patente Nos. 09/229,155 y 09/411,357
presentadas ante la Oficina de Patentes de Estados
Unidos de América los días 12 de Enero y 1 de Octubre
de 1.999, respectivamente

Darío Cárdenas Navas, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi
condición de apoderado de la sociedad **Ranbaxy Laboratories Limited**,
solicitante de la Patente en referencia, me permito dar respuesta formal al
Auto No. 0043 notificado por estado el 2 de Marzo de 2.000 y al Concepto
Técnico No. 267.

Prioridad

Las copias auténticas de las solicitudes de Patente Nos. 09/229,155 y
09/411,357 presentadas ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos de
América los días 12 de Enero y 1 de Octubre de 1.999, respectivamente,
debidamente certificadas, consularizadas y acompañadas de su traducción

oficial al español fueron radicadas ante ese Despacho mediante memorial de fecha 12 de Abril de 2.000.

Documentación / Anexos

Adjunto a este escrito los siguientes documentos:

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Nuevo capítulo descriptivo.
3. Nueva tarjeta de archivo temático.
4. Nuevo extracto para la publicación.
5. Arte final del dibujo característico según las exigencias legales.
6. Nuevos dibujos correctos, según las exigencias legales.
7. Recibo oficial de caja No. 19,580 por valor de \$68.000.00 por concepto de modificación de la solicitud.

Solicito al Despacho continuar con el presente trámite.

Atentamente,



Darío Cárdenas Navas
C.C. 17.066.629 de Bogotá
T. P. 1.250 de Minjusticia



634

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 19,580
FECHA : MARZO 23 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CARDENAS & CARDENAS ABOGA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	959747	3,997,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	68,000.00
		TOTAL :	\$ 68,000.00

SON: SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



00001165

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



REPUBLICA DE COLOMBIA



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION

535

DATOS DEL SOLICITANTE

11

(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	Teléfono	
Dirección	19 NEHRU PLACE, NUEVA DELHI, 110.019, INDIA		

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre	DARIO CARDENAS NAVAS
Dirección	CARRERA 7ª. 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) Título de la Invención	DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI

X

NO

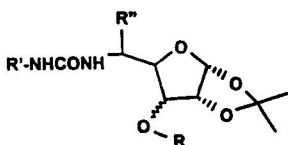
(33) País	ESTADOS UNIDOS	(32) Fecha	ENERO 12, 1999	(31) No. Solicitud	09/229,155
	DE AMERICA		OCTUBRE 1, 1999		09/411,357

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	
----------------------------------	--

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

11

La presente aplicación se refiere a un grupo de derivados novedosos de monosacáridos pentosos y hexosos sustituidos, no previamente revelados, por ejemplo el contenido en la estructura de la Fórmula I:



y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄-R''-p, R'' siendo Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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 CH₃, y () representa configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa; 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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el Solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.

☐

Recibo de la tasa respectiva

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☒

Traducción oficial

☒

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☒

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para resumen o para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms.

☒

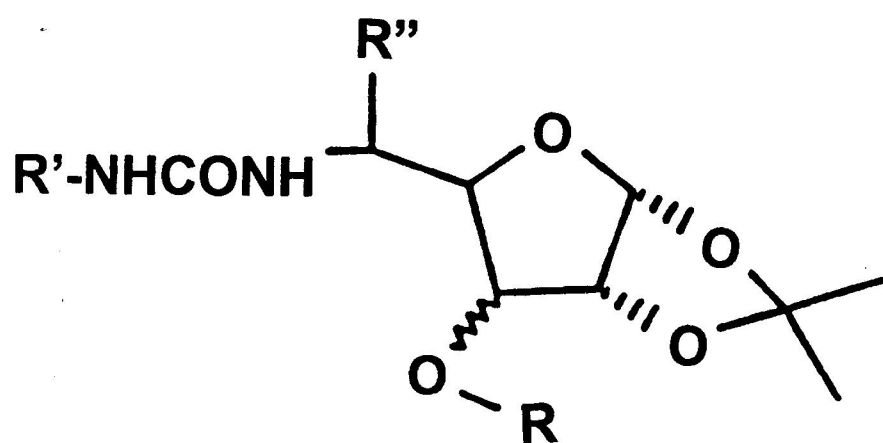
SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO

C.C.

TP No.

Nota:
Se retira folio 539
correspondiente al
Extracto para publicación.
También se retiran los
folios 540 y 541 que corresponden
a la tarjeta de archivo temático
y de propietarios, respectivamente,
para archivarlos 202040.



Nota: Seretina
ante final de 12 x 12cm
para anexo al
Extracto para Publicación.

DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR

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 psoriasis.

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 hacia 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 VLA₄ (antígeno de activación muy tardía 4), es parte de la familia de las integrinas beta-1 y abarca las subunidades de alfa-4 y beta-1. VLA₄ interactúa con dos ligandos específicos: la molécula de la adhesión vascular celular (VCAM-1) y la región CS1 de la proteína fibronectina. La adhesión mediada por VLA₄ es fundamental para el proceso de la migración transendotelial de los leucocitos. El enlace de VLA₄ 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 VLA₄ 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 VLA₄ provee señales coestimuladoras a los leucocitos, resultando en una mejorada inmunoreactividad. Consecuentemente, los antagonistas adecuados de VLA₄ 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 coestimuladora de las células inmunes.

En este sentido, se ha demostrado que los inhibidores de las interacciones de VLA₄ 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); encefalomiелitis 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 VLA₄ 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 VLA₄ 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 VLA₄-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 VLA₄.

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 VLA₄ 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 VLA₄ y las patologías relacionadas con dicha adhesión.

RESUMEN DE LA INVENCION

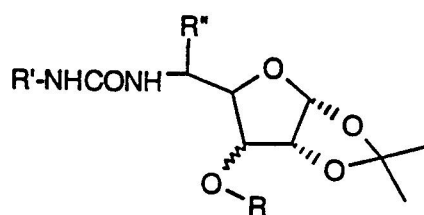
Uno de los objetos de la presente invención es el de proveer una nueva clase de compuestos que exhiban una actividad importante como antagonistas del VLA₄.

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 VLA₄. 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 VLA₄.

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.

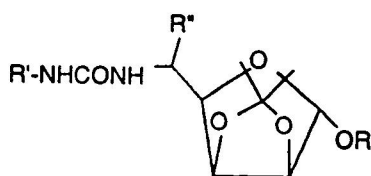
A fin de alcanzar los objetos arriba indicados, y de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se expone un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:



Formula I

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrugs, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄-R'''-p, R''' siendo Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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 CH₃, y () representa configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa, y métodos de elaborar tales compuestos.

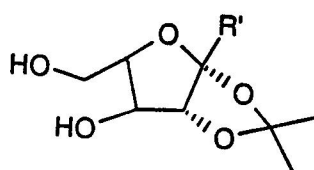
De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se expone un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II constando de derivados de gulofuranosida o lixofuranosida,



Formula II

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄R'''-p, R''' siendo Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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 CH₃, 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:



Formula III

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R' es COLDVP, CODVP, COVP o CH₂-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 C₆H₄R'''-p (R''' es Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COLDVP, CH₂CODVP o CH₂COVP), 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, psoriasis, 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, psoriasis, 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.

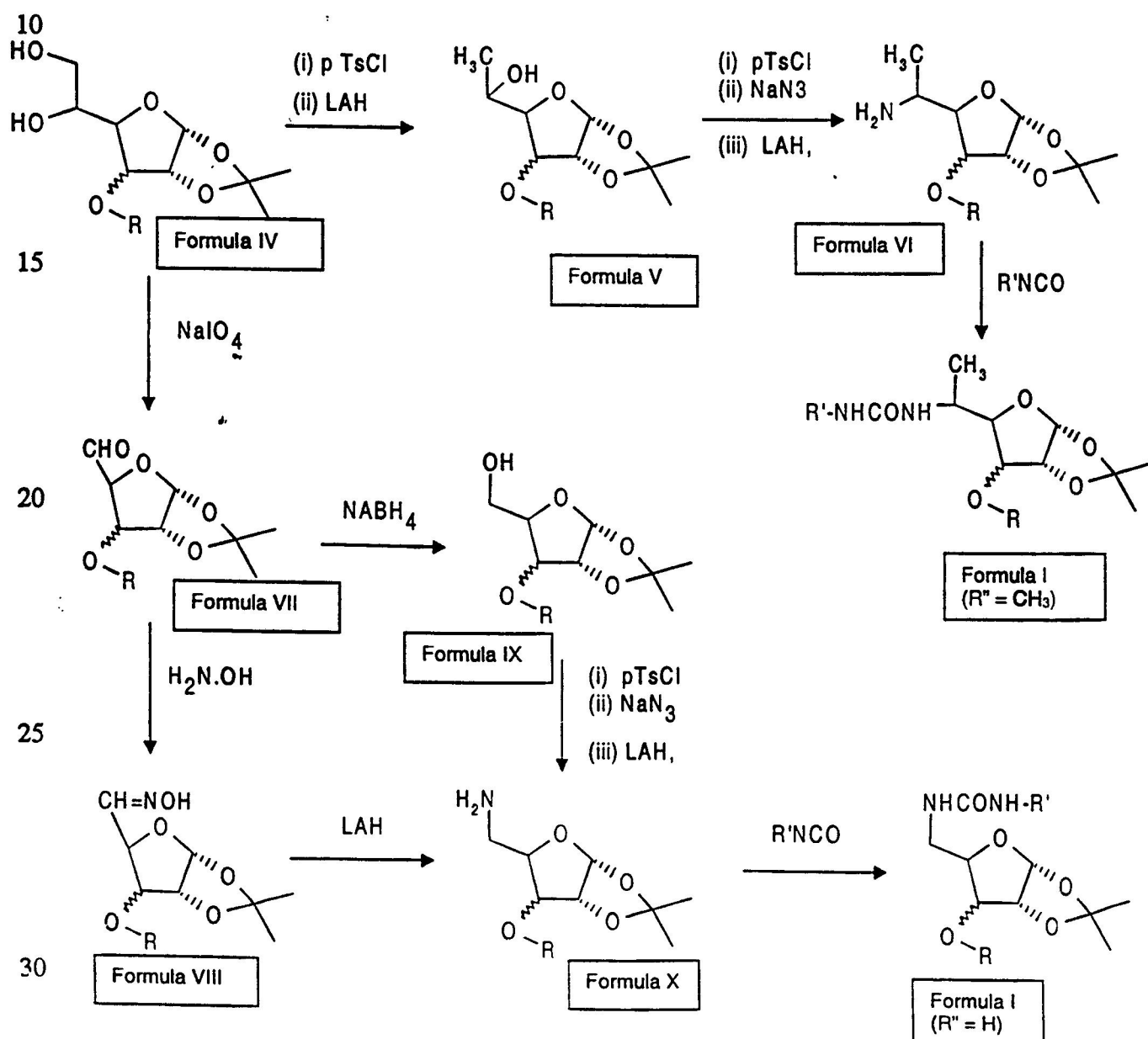
Las sales solubles de los compuestos arriba indicados fueron obtenidas mediante la adición de varias bases, incluyendo TRIS [tris(hidroximetilaminometano)] o hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos, etc., y también se incluyen en la invención.

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 VLA₄ y prueba *in vivo* de tumefacción de la oreja en ratones. Algunos de los compuestos de la presente invención resultaron ser potentes antagonistas del VLA₄. 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.

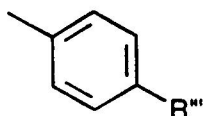
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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

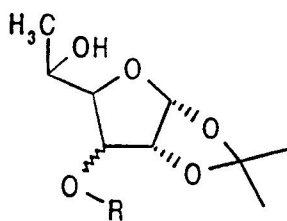


en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, y R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido de la fórmula

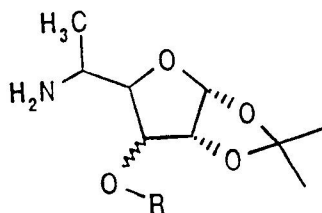


en donde R' es Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, o CH₂COVP y () representa configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa.

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, es decir,

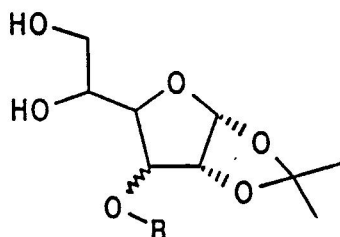


en la posición 5, el cual al ser tratado con azida sódica (NaN₃) sufre desplazamiento del SN₂ para dar derivados de 5,6-dideoxi idofuranosa y 5,6-dideoxi talofuranosa. Esta azida, al ser reducida con hidruro de litio y aluminio (LAH) arrojó la amina deseada de la Fórmula VI, es decir,

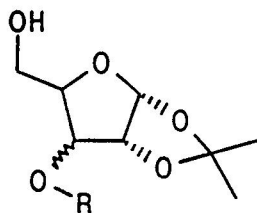


que luego se hizo reaccionar con los isocianatos deseados para obtener los compuestos de la Fórmula I ($R''=CH_3$).

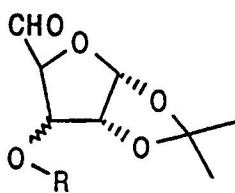
En forma similar, 1,2-O-isopropilideno-3-O-alkilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo α ,D-glucofuranosa o α ,D-alofuranosa de la Fórmula IV, es decir,



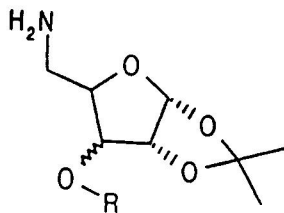
fue convertido en óxido con peryodato de sodio ($NaIO_4$), seguido de reducción con borohidrato de sodio ($NaBH_4$) para obtener los correspondientes derivados de α ,D-xilofuranosa o α ,D-ribofuranosa de la Fórmula IX, es decir,



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, es decir,



con hidroxilamina (NH_2OH) seguido de reducción con LAH. Este compuesto de amina de la Fórmula X, es decir,

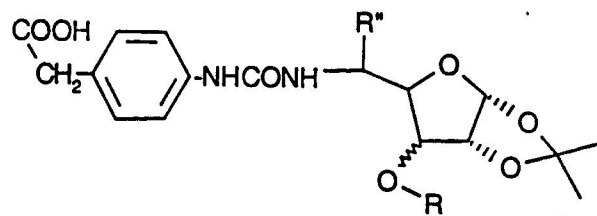


fue luego tratado con los isocianatos adecuados para obtener el compuesto deseado de la Fórmula I ($R''=H$).

55
549

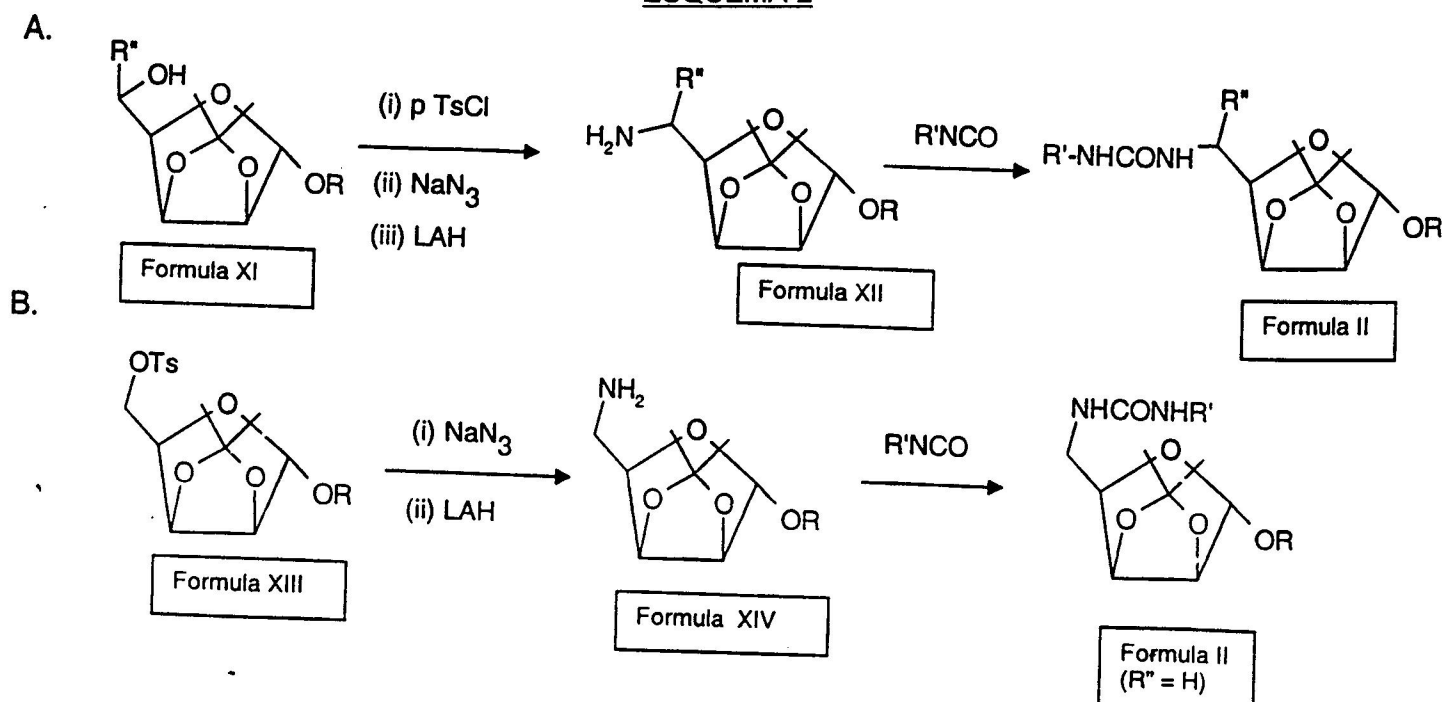
En forma similar, esta amina de la Fórmula X se hizo reaccionar con los sulfonilisocianatos adecuados para obtener los correspondientes compuestos de sulfonilureido de la Fórmula I (en donde R' es $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-p}$, o $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$). Cuando R' es $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$, 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 hidrocioruro (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



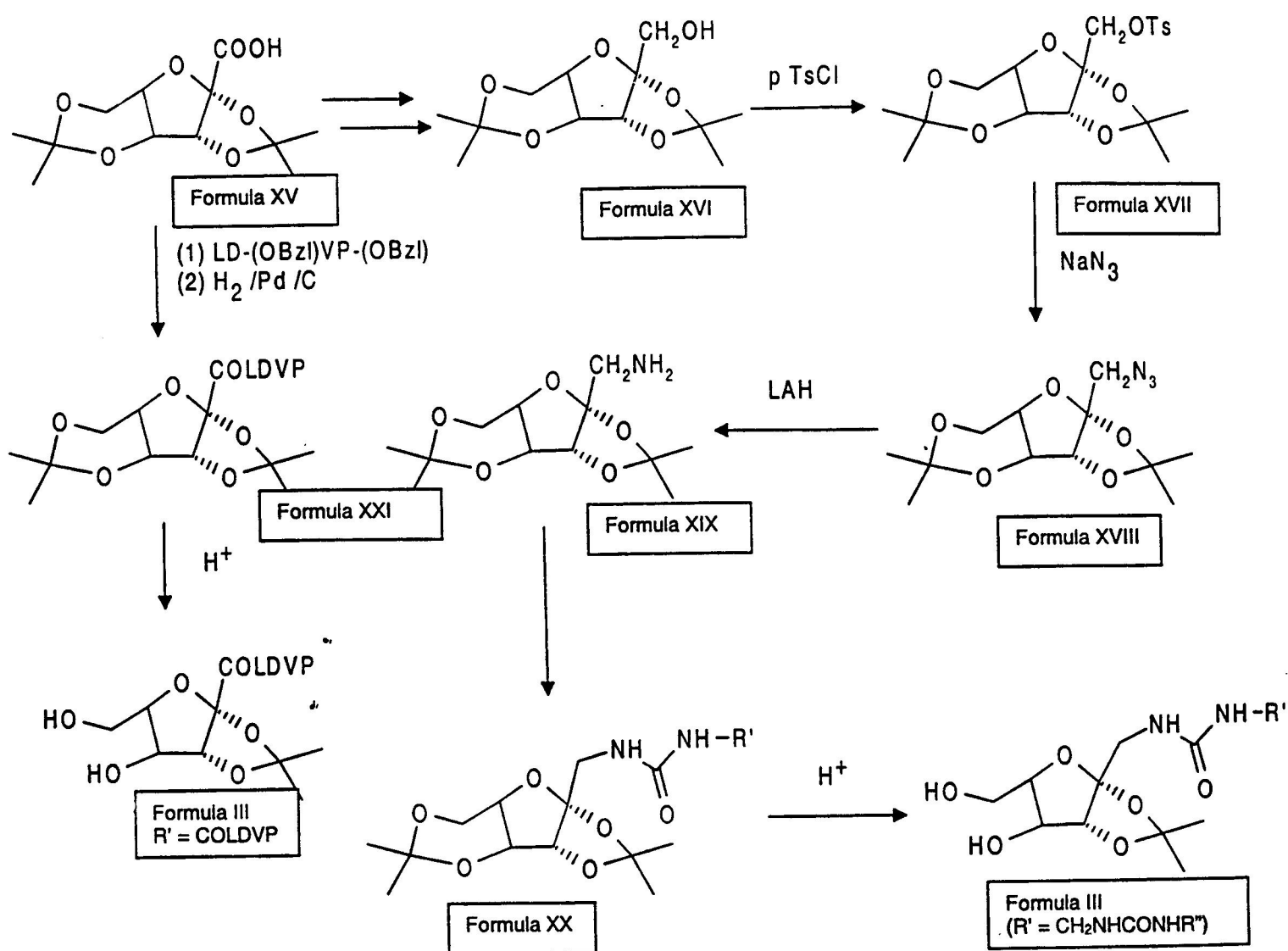
en donde R, R' y R'' es igual a lo definido en el Esquema 1.

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-isopropilideno-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 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$, 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 tratado 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 ($\text{R}''\text{-H}$).

En forma similar, esta amina se hizo reaccionar con sulfonilisocianatos adecuados para obtener los correspondientes compuestos de sulfonilureido en donde R es $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-p}$ o $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$. Cuando R' es $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$, el correspondiente ácido carboxílico libre fue obtenido por hidrólisis con NaOH acuoso.

ESQUEMA 3

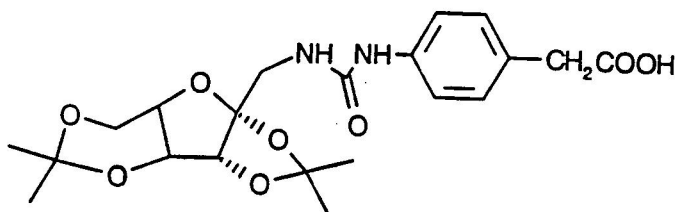


en donde R' es igual a lo definido en el Esquema 1.

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 ($R' = \text{COLDVP}$).

El compuesto de la Fórmula XX que tiene la siguiente estructura



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-

561
559

- 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]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 psoriasis.

Los grupos libres de ácido carboxílico contenidos en algunos de los compuestos de la presente invención son ácidos 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.

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).

EJEMPLO 1

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.

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 vacío. 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 Na₂SO₄ 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 utilizó 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 (CH₂Cl₂) (10 ml) se añadió el éster metílico de p-isocianato-4-fenil ácido acético (0.56 gm) en 20 ml de CH₂Cl₂ 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 CH₂Cl₂. Luego fue lavada con agua (2 veces 10 ml) y salmuera (2

566

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 hidrocórico 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 lavado 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.

Paso 1: 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 tosilo 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%.

574
569

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- $\{[4-(2\text{-metoxi-2oxoetilo})\text{fenilo}]\text{aminocarbonilamino}\}$ - 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- $\{[4-(2\text{-metoxi-2-oxoetilo})\text{fenilo}]\text{aminocarbonilamino}\}$ - β ,L-talofuranosa.

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

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

575
570

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.

576
571

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 NaHCO₃ saturada (2 veces 10 ml) y salmuera (2 veces 10 ml), y secado sobre Na₂SO₄ 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) en 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 una 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.

578
573

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.

574

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 Na₂SO₄ 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

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.

58
575

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

~~58~~
576

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.

Paso 1: 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 NaIO₄ (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 Na₂SO₄, 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.

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

A una solución de hidrocloreuro 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.

50
58
577

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 Na₂SO₄ 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 CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂ a 0-5° C y la reacción fue agitada a la misma temperatura por 3 horas. Se añadió a la solución 90 ml más de CH₂Cl₂, y se la lavó con agua (2 veces 10 ml) y salmuera (2 veces 10

582
578

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 extraído 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 hidrocloreuro de Leu-Asp(obzl)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 utilizó 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

100
581

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.

Paso 1: 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 hidrocloreuro de amina hidroxilo, usando el proceso descrito en el Ejemplo 10, Paso 2, para obtener un rendimiento de 80%.

~~587~~
582

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.

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

~~589~~
584

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.

590
585

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 hidrocioruo 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.

586

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 CH₂Cl₂ seco (10 ml) se añadió una solución de éster metílico de p-isocianato-4-fenil ácido acético (260 m gm, 1.4 mmol) en CH₂Cl₂ 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 CH₂Cl₂, se lavó con agua (2 veces 10 ml) y salmuera (2 veces 10 ml), se secó sobre NaSO₄ 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.

588

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 etílico y lavado con agua, secado sobre Na₂SO₄ 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 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.

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-

589

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.

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 suspensión 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 hidrocloreuro 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:

~~586~~
591

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 hidrogenación 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.

Paso 2: 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 orgánica fue secada sobre

~~597~~
592

Na₂SO₄ 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 NaHCO₃ saturada y salmuera, y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue quitado al vacío 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), NaN₃ (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 Na₂SO₄, luego de lo cual el solvente fue quitado al vacío para obtener un aceite. El producto crudo fue

~~593~~
593

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 vacío, se le añadió acetato de etilo, fue lavado con agua y salmuera, y secado sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente luego fue quitado al vacío 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%.

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 vacío 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}-

~~594~~
594

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 Na₂SO₄ 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 Na₂SO₄, 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-1-deoxi-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 hidrocloreuro 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 VLA₄ expresadas en la superficie de células Jrkat con su contra-receptor, VCAM-1, inmovilizada 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 VLA₄-dependiente

Este ensayo fue empleado para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la interacción entre VLA₄ y VCAM-1 utilizando VCAM-1 humana recombinada. La adhesión de células Jrk⁺ VLA₄-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 NaHCO₃ (15 mM NaHCO₃ y 35 mM Na₂CO₃; 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 conteo celular fue ajustado a 2 veces 10⁶ 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 μ L cada uno) de compuesto y suspensión celular (2×10^6 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 CO₂ 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 μ L 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 CO₂ por 4 horas.

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

5. Cálculos del porcentaje de adsorción y valores de IC₅₀

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 Prism (Graph Pad Software, USA) y analizados por comparación con la curva de Respuesta a Dosis de Sigmoid, y se

determinó el valor de IC₅₀. 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

Prueba de Tumefacción de la Oreja en Ratones

Probamos la eficacia de los compuestos sintetizados en esta invención para inhibir la hipersensibilidad m¿rda 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 cm² 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 μ L 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. Administración 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. Las 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 sujetos y pintados con 25 μ L 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 derecha 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:

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

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

donde

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

S_{PRUEBA-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 ED₃₀) y 40% (referencia ED₄₀) de inhibición fue determinada. Los valores de ED₃₀ y ED₄₀ 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.	10 g	70 µg
		S.C.	500 ng	10 µug
		Oral	1 µg/kg	-
2	76	Oral	0.29 µg/kg	81.28 µg/kg
3	122*	I.V.	12 mg	-
4	122**	I.V.	8 mg	-

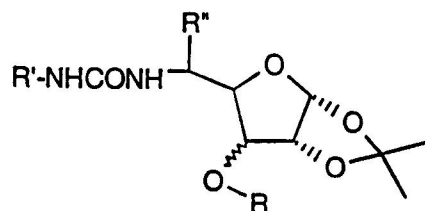
*Sal di-tris, ** Sal disódico

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

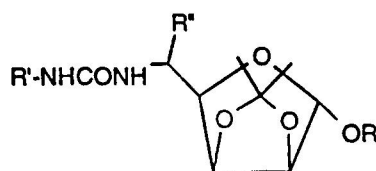
1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:



Formula I

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄-R''-p, R''' siendo Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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 CH₃, 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

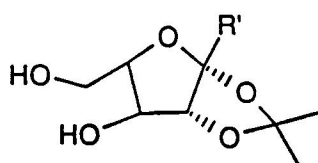


Formula II

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-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



Fórmula III

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrugas 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).

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]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-(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)
- 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]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]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)

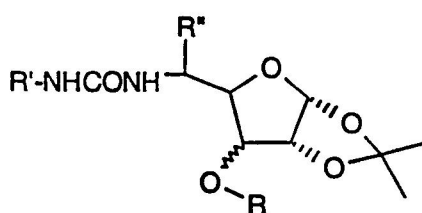
2,3;4,6-Di-O-isopropilideno-1-deoxi-1-N-[[4-tolilo]aminocarbonilamino]- α ,L-xilo-

2-hexulofuranosa (compuesto 129)

6/2

- 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:

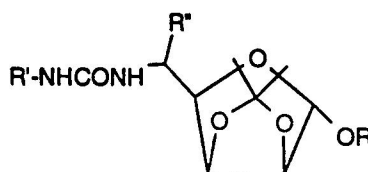


Formula I

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrugas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄-R'''-p, siendo R''' Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP,

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.

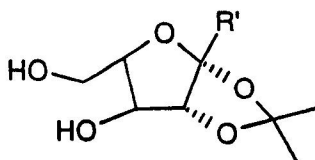
7. Un método de prevención, inhibición o supresión de la adhesión de células en un animal que comprende administrar a dicho animal un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II que consta de derivados de gulofuranosida o de lixofuranosida



Formula II

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 $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -p, o $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -p, fenilo o fenilo sustituido, representado como $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}'''$ -p, R''' siendo Cl, NO_2 , OCH_3 , CH_3 , CH_2COOH , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, 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 .

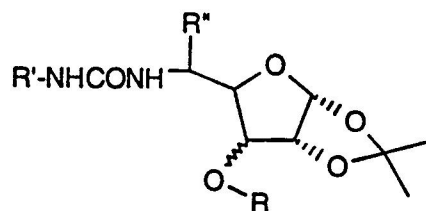
8. Un método de prevenir, inhibir o suprimir la adhesión celular en un animal que comprende la administración a dicho animal de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III:



Formula III

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos en donde R' es COLDVP, CODVP, COVP o CH₂-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 C₆H₄R'''-p (R''' es Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COLDVP, CH₂CODVP o CH₂COVP).

9. Un método para tratar un animal que sufre de asma bronquial, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, psoriasis, 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:



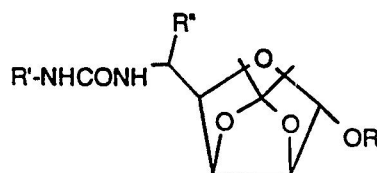
Fórmula I

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄-R'''-p, R''' siendo Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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 CH₃, 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, psoriasis, rechazo de aloinjertos, y otras

615

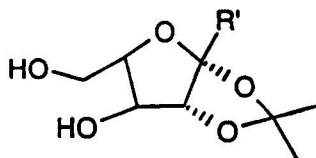
afecciones inflamatorias y/o autoinmunes, que comprende la administración a dicho animal de un compuesto de la estructura de la Fórmula II que consta de derivados de gulofuranosida o lixofuranosida



Formula II

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄R'''-p, R''' siendo Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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 CH₃.

11. Un método para tratar un animal que sufre de asma bronquial, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, psoriasis, 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:

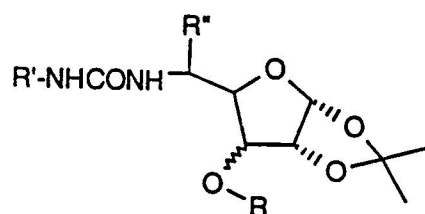


Formula III

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos, en donde R' es COLDVP, CODVP, COVP o CH₂-NH-CO-NHR'', en donde LDVP, DVP y VP son los mismos según se describen anteriormente, y R'' es C₆H₄R'''-p (R''' es Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COLDVP, CH₂CODVP o CH₂COVP).

616

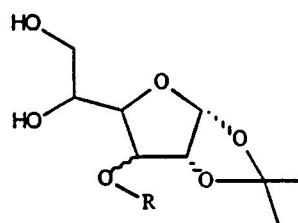
12. Un método para prevenir, inhibir o suprimir la adhesión celular en un animal que comprende el paso de administrar a dicho animal la composición farmacéutica según la reivindicación 5.
13. Un método de prevenir, inhibir o suprimir la inflamación asociada con adhesión celular según las reivindicaciones 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, psoriasis, 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:



Formula I

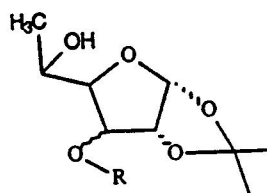
y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrugas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $SO_2C_6H_5$, $SO_2C_6H_4CH_3$ -p, o $SO_2C_6H_4Cl$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

617



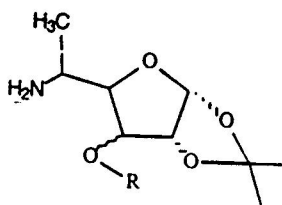
FORMULA IV

con p-toluenosulfonilo cloruro seguido de una reducción con hidruro de litio y aluminio (HLA) para obtener el compuesto de la Fórmula V



FORMULA V

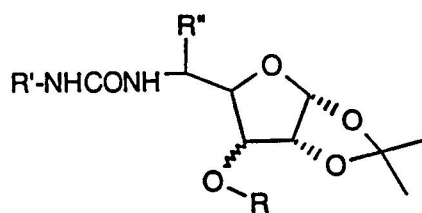
(B) tratar el compuesto de la Fórmula V con toluenosulfonilo cloruro seguido de azida de sodio e hidruro de litio y aluminio para obtener un compuesto de la Fórmula VI



FORMULA 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:

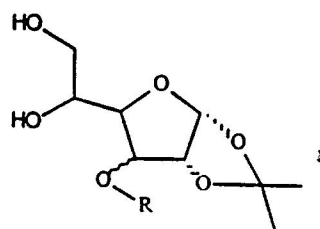


Formula I

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrugas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C_1 a C_{15} alquilo, alqueno,

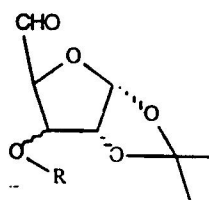
P
68

alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -p, o $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -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 , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, 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-O-alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, α ,D-glucofuranosa o α ,D-alofuranosa representada por la Fórmula IV:



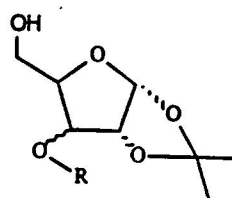
FORMULA IV

para obtener el compuesto de la Fórmula VII:



FORMULA VII

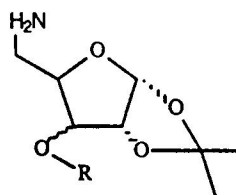
(B) reducir el compuesto de la Fórmula VII para obtener α ,D-ribofuranosa correspondiente o los derivados de α ,D-ribofuranosa de la Fórmula IX:



FORMULA 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

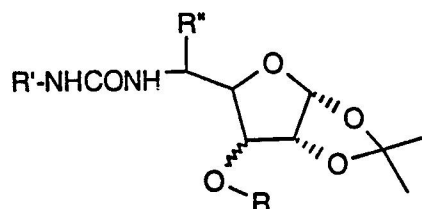
producto del Paso D con hidruro de litio y aluminio para obtener la amina deseada de la Fórmula X:



FORMULA X

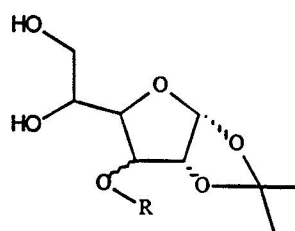
y (F) hacer reacción de la amina de la Fórmula X con los isocianatos apropiados para obtener los compuestos de la Fórmula I.

18. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I:



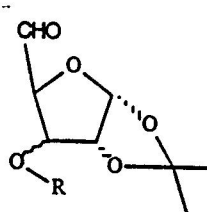
Formula I

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄-R'''-p, siendo R''' Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOH₃, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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-O-alquilo, alqueno, alquino(cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, α,D-glucofuranosa o α,D-alofuranosa representada por la Fórmula IV:



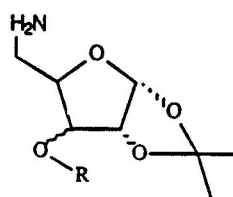
FORMULA IV

para obtener el compuesto de la Fórmula VII:



FORMULA VII

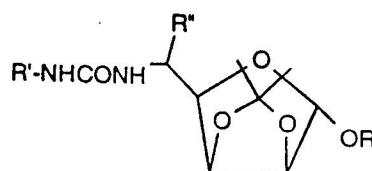
(B) hacer reacción de un compuesto de 1,2-O-isopropilideno-4-carboxal-dehidrato- α ,D-glucofuranosa o del compuesto alofuranosa de la Fórmula VII con hidrocloreuro de hidroxilamina; (C) reducir el producto del Paso B con hidruro de litio y aluminio para obtener la amina deseada de la Fórmula X:



FORMULA 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.

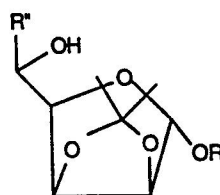


Formula II

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno,

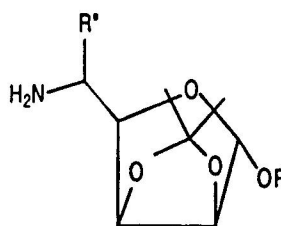
626
621

alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -p, o $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -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 , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, CH_2COLDVP , CH_2CODVP , CH_2COVP , en donde LDVP, DVP y VP representan tetrapéptido (Leucilo-aspartilo-valilo-proililo), tripéptido (aspartilo-valilo-proililo) y dipéptido (valilo-proililo), respectivamente, R'' es CH_3 , cuyo proceso consta de los pasos de: (A) hacer reacción de 2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-1-O-alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilaril manofuranosida de la Fórmula XI:



FORMULA XI

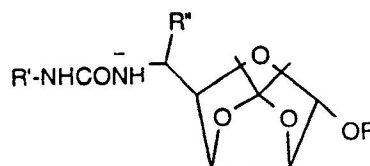
con sulfonilcloruro de p-tolueno; (B) hacer reacción del producto del Paso A con azida de sodio; (C) reducir el producto del Paso B con hidruro de litio y aluminio para obtener la correspondiente 5-Deoxi-5-amino gulofuranosida de la Fórmula XII:



FORMULA 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.

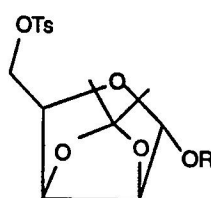
20. Un proceso de preparación de los compuestos de la Fórmula II que consta de derivados de gulofuranosida o lixofuranosida



Formula II

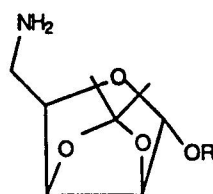
627

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄-R'''-p, siendo R''' Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOH₃, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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-O-alquilo, alqueno, alquino(cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo)-5-tosilo- α -lixofuranosida de la Fórmula XIII:



FORMULA XIII

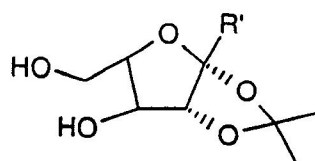
con azida de sodio; (B) reducir el compuesto de la Fórmula XIII con hidruro de litio y aluminio para obtener la amina deseada de la Fórmula XIV



FORMULA XIV

y (C) tratar el compuesto de la Fórmula XIV con un isocianato apropiado para obtener los compuestos de la Fórmula II.

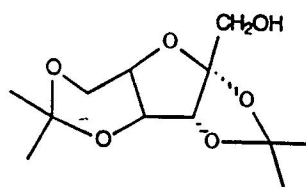
21. Un proceso para preparar los compuestos de la Fórmula III



Formula III

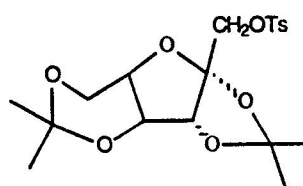
623

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, óxidos-N, amidas, prodrogas o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R' es CH₂-NH-CO-NHR'', y en donde R'' es C₆H₄R'''-p (R''' es Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COLDVP, CH₂CODVP o CH₂COVP, 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:



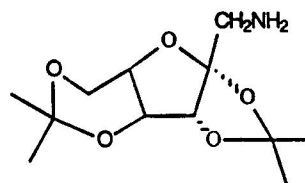
FORMULA XVI

con p-toluenosulfonilo cloruro para obtener el compuesto de la Fórmula XVII:



FORMULA XVII

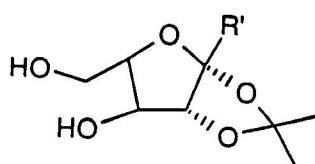
(B) hacer reacción del compuesto de la Fórmula XVII con azida de sodio e hidruro de litio y aluminio para obtener los derivados de l-amino correspondientes de la Fórmula XIX:



FORMULA 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.

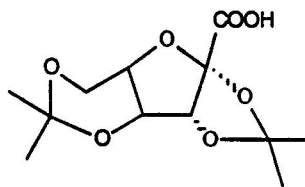
22. Un proceso para preparar compuestos de la Fórmula III



Formula III

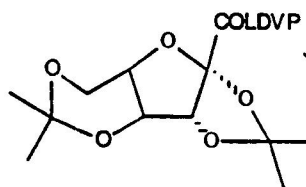
97
624

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:



FORMULA XV

con LD (OBzl) VP (OBzl); (B) hidrogenar el compuesto de la Fórmula XV para obtener los compuestos de la Fórmula XXI:

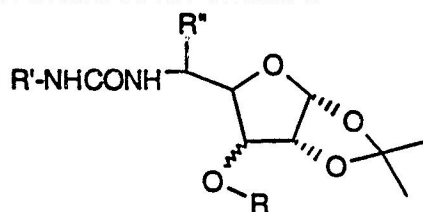


FORMULA XXI

(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, por ejemplo el contenido en la estructura de la Fórmula I:



Formula I

y sus sales, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos farmacéuticamente aceptables, en donde R es C₁ a C₁₅ alquilo, alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R' es SO₂C₆H₅, SO₂C₆H₄CH₃-p, o SO₂C₆H₄Cl-p, fenilo o fenilo sustituido, representado como C₆H₄-R'''-p, R''' siendo Cl, NO₂, OCH₃, CH₃, CH₂COOH, CH₂COOCH₃, CH₂COLDVP, CH₂CODVP, CH₂COVP, 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 CH₃, y () representa configuraciones de idofuranosa, talofuranosa, xilofuranosa o ribofuranosa; 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.

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 631

Radicación no 00-1165

Concepto Técnico no 348

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/70

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Se adjunta nuevo capítulo reivindicatorio (folios 607 a 630), nuevo capítulo descriptivo (folios 644 a 606), nueva tarjeta de archivo temática y nuevo extracto para publicación; así como los artes finales de la figura característica según lo requerido.

EXAMINADOR TÉCNICO

202039

Bogotá D. C., Marzo 7, 2002



627

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Folio 682

416.
2002/04/17

2020
Bogotá, D.C.

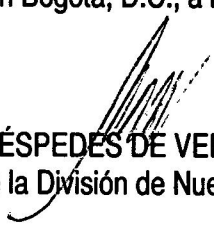
Doctor(a)
DARIO CARDENAS NAVAS
Apoderado(a)

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 27 de mayo de 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