84
82

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001575 CUC00001
Fecha (AMD): 2000-04-12 12:46:41 Folios: 221
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Ref: Expediente No. 00001575
Solicitud para la Patente de Invención denominada "Derivados de Monosacáridos Como Inhibidores de Adhesión Celular"
Solicitante: Ranbaxy Laboratories Limited

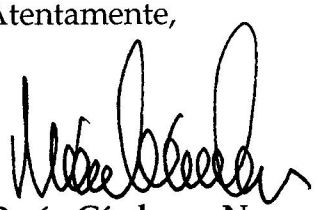
Darío Cárdenas Navas, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad **Ranbaxy Laboratories Limited,** solicitante de la Patente en referencia, me permito informar al Despacho que por un error involuntario, al momento de reivindicar prioridad en el memorial de solicitud, se mencionó como ***fuente normativa de reciprocidad*** el literal f) del artículo 4 del decreto 117 de 1.994, ***siendo lo correcto el numeral 1 del literal A del artículo 4 del Convenio de París***, aprobado por la Ley 178 del 28 de Diciembre de 1.994, el cual establece:

> Artículo 4
>
> A. 1. "Quien hubiere depositado regularmente una solicitud de patente de invención, de modelo de utilidad, de dibujo o modelo industrial, de marca de fábirca o de comercio, en alguno de los países de la Unión o su causahabiente, gozará para efectuar el depósito en los otros países, de un derecho de prioridad, durante los plazos fijados más adelante en el presente".

De otro lado y a fin de complementar la documentación presentada anteriormente dentro del expediente junto con la solicitud, adjunto copias auténticas de las solicitudes de Patente No. 09/276,368 presentada ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos de América el día 25 de Marzo de 1.999, y No. 86/Del/99 presentada ante la Oficina de Patentes de la India el 15 de Enero de 1.999, estando

debidamente certificada y consularizada y acompañada de su traducción oficial al español.

Atentamente,



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

AMR/d:/modelos/memorial/prioridad.doc/
F # P-146

0026993-6

United States of America

DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 092

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de PATRICK O.HATCHETT.

quien el día 12 DE ENERO DEL 2000.

desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.

la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con CERTIFICADO DE PRODUCTO

Dado en Washington, D.C. a los DIECINUEVE (19). días del mes de

ENERO. del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7=

Pagado Derecho Consular 15=

Total 22=

(El Consulado no asume ninguna responsabilidad por el contenido de los documentos anexos)

JAQUELINE ESPITIA ARIAS
Vicecónsul

NOTARIA 10 DE BOGOTA D.C.
13 MAR 2000
FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

04163

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 FEB -9 P 12:10

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/050
SILBA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

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

COLOMBIA

COLOMBIA

0026993-6

United States of America

DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come. Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Patent and Trademark Office, Department of Commerce, United States of America, and that such Seal is entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Madeleine K. Albright, Secretary of State , have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this twelfth day of January, 2000.

Madeleine K. Albright
Secretary of State

By Paul J. Hansen
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22 USC 2657; 22USC 2651a; 5 USC 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC 1443(f); RULE 44 Federal Rules of Civil Procedure.

For the contents of the annexed document,the Department assumes no responsibility

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/056
NILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

NOTARIA 10 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

PA 191310

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 04, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: *09/276,368*
FILING DATE: *March 25, 1999*

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/050
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIAS E. RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

A 88 90

Please type a plus sign (+) inside this box → [+]

PTO/SB/05 (4/98)
Approved for use through 09/30/2000. OMB 0651-0032
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

(Only for new nonprovisional applications under 37 C.F.R. § 1.53(b))

Attorney Docket No.	
First Inventor or Application Identifier	Arora
Title	Derivatives of monosaccharides...
Express Mail Label No.	EJ535630938US

JC555 U.S. PTO 03/25/99

JC135 U.S. PTO 09/276368 03/25/99

APPLICATION ELEMENTS

See MPEP chapter 600 concerning utility patent application contents.

ADDRESS TO: Assistant Commissioner for Patents
Box Patent Application
Washington, DC 20231

1. [X] * Fee Transmittal Form *(e.g., PTO/SB/17)*
(Submit an original and a duplicate for fee processing)

2. [X] Specification [Total Pages 60]
(preferred arrangement set forth below)
- Descriptive title of the Invention
- Cross References to Related Applications
- Statement Regarding Fed sponsored R & D
- Reference to Microfiche Appendix
- Background of the Invention
- Brief Summary of the Invention
- Brief Description of the Drawings *(If filed)*
- Detailed Description
- Claim(s)
- Abstract of the Disclosure

3. [ ] Drawing(s) *(35 U.S.C. 113)* [Total Sheets]

4. Oath or Declaration [Total Pages]
a. [X] Newly executed (original or copy)
b. [ ] Copy from a prior application (37 C.F.R. § 1.63(d))
(for continuation/divisional with Box 16 completed)
i. [ ] DELETION OF INVENTOR(S)
Signed statement attached deleting inventor(s) named in the prior application, see 37 C.F.R. §§ 1.63(d)(2) and 1.33(b).

NOTE FOR ITEMS 1 & 13: IN ORDER TO BE ENTITLED TO PAY SMALL ENTITY FEES, A SMALL ENTITY STATEMENT IS REQUIRED (37 C.F.R. § 1.27), EXCEPT IF ONE FILED IN A PRIOR APPLICATION IS RELIED UPON (37 C.F.R. § 1.28).

5. [ ] Microfiche Computer Program *(Appendix)*

6. Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission *(if applicable, all necessary)*
a. [ ] Computer Readable Copy
b. [ ] Paper Copy (identical to computer copy)
c. [ ] Statement verifying identity of above copies

ACCOMPANYING APPLICATION PARTS

7. [ ] Assignment Papers (cover sheet & document(s))
8. [ ] 37 C.F.R.§3.73(b) Statement *(when there is an assignee)* [X] Power of Attorney
9. [ ] English Translation Document *(if applicable)*
10. [ ] Information Disclosure Statement (IDS)/PTO-1449 [ ] Copies of IDS Citations
11. [ ] Preliminary Amendment
12. [X] Return Receipt Postcard (MPEP 503)
(Should be specifically itemized)
13. [ ] * Small Entity Statement(s) *(PTO/SB/09-12)* [ ] Statement filed in prior application, Status still proper and desired
14. [ ] Certified Copy of Priority Document(s)
(if foreign priority is claimed)
15. [ ] Other: .....

16. If a CONTINUING APPLICATION, *check appropriate box, and supply the requisite information below and in a preliminary amendment:*
[ ] Continuation [ ] Divisional [ ] Continuation-in-part (CIP) of prior application No: ____/____
Prior application information: Examiner _____ Group / Art Unit: _____
For CONTINUATION or DIVISIONAL APPS only: The entire disclosure of the prior application, from which an oath or declaration is supplied under Box 4b, is considered a part of the disclosure of the accompanying continuation or divisional application and is hereby incorporated by reference. The incorporation can only be relied upon when a portion has been inadvertently omitted from the submitted application parts.

17. CORRESPONDENCE ADDRESS

[ ] Customer Number or Bar Code Label (Insert Customer No. or Attach bar code label here) or [X] Correspondence address below

Name	Jay R. Deshmukh				
	Director of Intellectual Property (worldwide)				
Address	Ranbaxy Pharmaceuticals Inc.				
	600 College Road East, Suite 2100				
City	Princeton	State	NJ	Zip Code	08540
Country	USA	Telephone	6097205608	Fax	6097201155

Name (Print/Type)	Jay R. Deshmukh	Registration No. (Attorney/Agent)	34,507
Signature		Date	3/25/99

Burden Hour Statement: This form is estimated to take 0.2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Assistant Commissioner for Patents, Box Patent Application, Washington, DC 20231.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/050
HILDA ASSUMPTA DE PIERDOMINICI
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. ...

NOTARIA DE BOGOTA, D.C.
BETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

CERTIFICATE OF EXPRESS MAILING

I hereby certify that this patent application (Total 60 Pages), utility patent Application transmittal form, fee transmittal form, check, declaration for Utility or design patent application form, and postcard are being deposited With the United States Postal Service on the date shown below with Sufficient postage as express mail in an envelope addressed to: Box Patent Application, Assistant Commissioner of Patents, Washington, DC 20231.
Express Mail No. EJ535630938US
Date: March 25, 1999

DERIVATIVES OF MONOSACCHARIDES AS CELL ADHESION INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates generally to compounds and processes for synthesizing derivatives of 2-3-O-isopropylidene-α-L-xylo-2-hexulofuranosonic acid. The compounds of this invention are useful, inter-alia, for the inhibition and prevention of cell adhesion and cell adhesion-mediated pathologies, including inflammatory and autoimmune diseases, such as bronchial asthma, rheumatoid arthritis, type I diabetes, multiple sclerosis, allograft rejection and psoriasis. This invention also relates to pharmacological compositions containing derivatives of 2-3-O-isopropylidene-α-L-xylo-2-hexulofuranosonic acid and the methods of treating such pathologies as listed above.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cell adhesion is a process by which cells associate with each other and migrate towards a specific target localized within the extracellular matrix. Specialized molecules, called cell adhesion molecules (CAMs), mediate these reactions. CAMs have been demonstrated to participate in various cell-cell, cell-extracellular matrix, and platelet-platelet interactions. CAMs influence the leukocytes' adhesion to the vascular endothelium, their transendothelial

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

migration, retention at extravascular sites, and activation of T cells and eosinophils. These processes are central to the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. Therefore, CAMs are considered potential targets for treating such disorders.

CAMs can be classified into three groups: integrins, selectins, and the immunoglobulin superfamily. Of these, integrins are the key mediators in the adhesive interactions between hemopoietic cells and their microenvironment. They are comprised of alpha-beta heterodimers and integrate signals from the outside to the inside of cells, and vice versa. Integrins can be classified on the basis of the beta subunits they contain. For example, the beta-1 subfamily contains beta-1 subunit noncovalently linked to one of the 10 different alpha subunits.

The alpha-4 beta-1 integrin, also known as VLA_4 (very late activation antigen 4), is a member of the beta-1 integrin family and comprises alpha-4 and beta-1 subunits. VLA_4 interacts with two specific ligands—the vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and the CS1 region of the protein fibronectin. Adhesion mediated by VLA_4 is central to the process of transendothelial migration of leukocytes. Ligation of VLA_4 is followed by gross rearrangement of the cytoskeleton, leading to flattening of cells along the blood vessel wall, followed by expression of specific molecules that digest the endothelial cell wall and diapedesis. Once in the extraluminal region, the interactions of VLA_4 with extracellular fibronectin play a crucial role in the migration of leukocytes to the site of inflammation, T cell proliferation,

NOTARIA 16 DE BOGOTA D.C.
13 MAR 2008

expression of cytokines and inflammatory mediators. Additionally, VLA_4 ligation provides co-stimulatory signals to the leukocytes, resulting in enhanced immunoreactivity. Thus, appropriate VLA_4 antagonists would, in theory, ameliorate the immune response through a twofold action—inhibition of T cell recruitment at the site of inflammation and inhibition of co-stimulatory activation of immune cells.

In this respect, inhibitors of VLA_4 interactions have been demonstrated to exhibit beneficial therapeutic effects in several animal models of inflammatory and allergic diseases, including sheep allergic asthma (Abraham et al, J. Clin. Invest. 1994;93:776); arthritis (Wahl et al, J. Clin. Invest. 1994;94:655); experimental allergic encephalomyelitis (Yednock et al, Nature (Lond), 1992;356:63 and Baron et al, J. Exp. Med. 1993;177:57); contact hypersensitivity (Chisolm et al, Eur J. Immunol. 1993;23:682); type I diabetes (Yang et al, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1993;90:10494); and inflammatory bowel disease (Podolsky et al, J. Clin. Invest. 1993;92:372).

The CS1 moiety region of fibronectin involved in the interaction with VLA_4 was identified as the tripeptide Leu-Asp-Val (LDV) (Komoriya et al, J. Biol. Chem. 1991;266:15075). Several peptides containing the LDV sequence were synthesized and shown to inhibit the *in vivo* interaction of VLA_4 to its ligands (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; and PCT publication WO91/4862).

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CORRESPONDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVO A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 20030150
HILDA ARGUELLES DE HERNANDEZ
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE GOBIERNO

Despite these advances a need for small and specific inhibitors of VLA_4-dependent cell adhesion molecules remains. Ideally, such inhibitors are water soluble with oral efficacy. Such compounds would provide useful agents for the treatment, prevention or suppression of various inflammatory pathologies mediated by VLA_4 binding.

It is generally known that isopropylidene and benzylidene groups are the most commonly used protective groups in carbohydrate chemistry. Although both groups are introduced into a molecule under similar conditions, the location of the protection can be quite different, and this difference is directly related to the stability of each protected molecule. Since protection normally occurs under conditions that allow reversibility, the reaction proceeds until equilibrium is reached. The distribution of products at equilibrium is determined by their relative thermodynamic stabilities. In other words, these reactions are thermodynamically controlled. Benzylidene groups prefer to be part of 6-membered ring acetals, while the ketals resulting from acetonation generally are 5-membered rings. The difference is attributed to the effect of the methyl and phenyl substituents on the stability of the particular ring systems. These blocking methods are described in the U.S. Pat. Nos. 2,715,121, 4,056,322, 4,735,934, 4,996,195 and 5,010,058, the disclosures of which are incorporated herein by reference. Other blocking methods are also described in J. Carbohydr. Chem. 1985;4:227 and 1984;3:331; Methods in Carbohydr. Chem. 1962;1:107 and 1962;1:191; Can J. Chem. 1984;62:2728, 1969;47:1195, 1455, and 1970;48:1754, all incorporated herein by reference. The prior art reveals that D-glucose is blocked at the 1,2;5,6-positions with

0652260 89E9 2260

TRADUCCION OFICIAL No. 2002/050
MIDA ACUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL ...

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELSA RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA COPIA CORRESPONDE EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

either the isopropylidene or cyclohexylidene blocking group, leaving the 3-position open to undergo derivatization. The therapeutic activity of hexoses and their derivatives are also disclosed in some of the above-cited prior art.

The compounds of the present invention were screened for inhibitory activity in VLA_4-mediated cell adhesion assay and the classical murine hypersensitivity assay in mice. Several compounds exhibited significant inhibitory activity in both tests. The salts of these compounds could be easily solubilized in water and used in the treatment of chronic, cell adhesion-mediated, allergic, autoimmune and inflammatory disorders, such as bronchial asthma and rheumatoid arthritis. Some of the prior art describes development of peptide derivatives as cell adhesion antagonists for treatment of these diseases. However, because treatment of chronic diseases requires prolonged (mid-term to long-term) administration of drugs, the development of specific, orally available cell adhesion inhibitors would be very beneficial.

There is no example available in the prior art wherein the compounds, containing a sugar nucleus coupled with carbamate moiety, of the present invention are used as therapy for the inhibition, prevention and suppression of VLA_4-mediated cell adhesion and pathologies associated with that adhesion.

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide a process for synthesizing a new class of compounds that exhibit significant activity as VLA_4 antagonists.

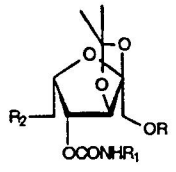
NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

Most of the compounds described in U.S. Pat. No. 5,637,570 have shown significant anti-cancer activities and were devoid of any anti-cell adhesion activities. Therefore, the compounds of the present invention were designed and synthesized so as to enhance their anti-cell adhesion properties. It was discovered that, for a compound to be active as a cell adhesion inhibitor, it is best if the sugar has a carbamate moiety along with other functionalities.

It is a further object of this invention to provide a process for the preparation of novel carbohydrate-based water-soluble compounds that exhibit significant activity to be used as cell adhesion antagonists.

Other objects and advantages of the present invention will be set forth in the description that follows, will be in part apparent from the description, or may be learned by the practice of the invention. The objects and advantages of this invention may be realized and obtained by means of the mechanisms and combinations pointed out in the appended claims.

In order to achieve the above-mentioned objects and in accordance with one aspect of the present invention, there is provided a process for the synthesis of monosaccharide derivatives and the derivatives themselves, having the structure of Formula I:

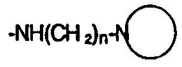


FORMULA I

TRADUCCION OFICIAL No. 2002/050
HILDA AGUILERA DE PIPPARATA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO QUE TUVE A LA VISTA

wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne (straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl, R_1 is phenyl , o,- m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H, pyrrolidinyl, piperidinyl, morphilinyl or hexamethyleneimino or a radical of the formula - NHR_3 wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight chain or branched) or a radical of Formula III:



FORMULA III

wherein n is a whole number up to 5 and

is a five-, six- or seven-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms, and wherein preferably

is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino moieties.

Preferred compounds are those wherein R_1 and R_2 are not H at the same time. Acid addition salts of the above compounds are also included in the invention.

In accordance with another aspect of the present invention there is provided a list of compounds as shown below in the description of the invention section.

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2222/650
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No 323 DEL MAR. DE JUSTICIA

In accordance with another aspect of the present invention there are provided methods of preventing, inhibiting or suppressing cell adhesion in an animal (the term animal as used herein includes humans or mammals), comprising administering to said animal, the compounds described above.

In accordance with another aspect of the present invention there is provided a method for treating an animal suffering from bronchial asthma, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, type I diabetes, psoriasis, allograft rejection, and other inflammatory and/or autoimmune disorders, comprising administering to said animal, the compounds described above.

In accordance with yet another aspect of the present invention there is provided a method for preventing, inhibiting or suppressing cell adhesion-associated inflammation with compounds described above.

In accordance with a further aspect of the present invention there is provided a method for preventing, inhibiting or suppressing a cell adhesion-associated immune or autoimmune response with the compounds described above.

In accordance with another aspect of the present invention there is provided a method for treating or preventing a disease selected from the group consisting of asthma, arthritis, psoriasis, allograft rejection, multiple sclerosis, diabetes and inflammatory bowel disease, with the compounds as described above.

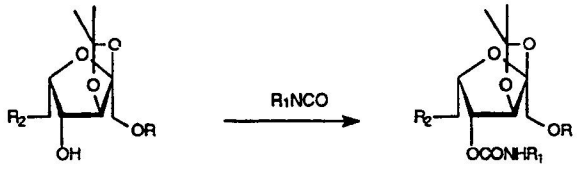
NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

The compounds of the present invention are novel and exhibit significant potency in terms of their activity, which was determined by *in vitro* VLA_4-mediated cell adhesion assay and *in vivo* mouse ear swelling test. The compounds that were found active in *in vitro* assay were tested *in vivo*. Some of the compounds of the present invention were found to be potent VLA_4 antagonists. Therefore, the present invention provides the pharmaceutical compositions for the possible treatment of bronchial asthma and other inflammatory and autoimmune disorders. In addition, the compounds of the above invention can be administered orally or parenterally.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of the present invention may be prepared by techniques well-known in the art and familiar to the average synthetic organic chemist. In addition, the compounds of the present invention may be prepared by the following novel and inventive reaction sequence, which also show preferred R, R_1 and R_2 groups.

SCHEME I



FORMULA II FORMULA I

TRADUCCION OFICIAL No. 2222/00
MILDA AGUILLERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL 88/11/10 DEL MINISTERIO

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2003
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-0-Isopropyl-1-0-alkyl or arylalkyl-6-deoxy-6-aminosubstituted-L-xylo-2-hexulofuranose compounds of Formula II, as shown in Scheme I, are prepared according to the method described in U.S. Pat. No. 5,637,570 and are the intermediates for the synthesis of the compounds of Formula I of the present invention. Thus, the following intermediates were prepared following the process as described in U.S. Pat. No. 5,637,570:

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-1-O-decyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-1-O-heptyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-morphilinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-morphilinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-morphilinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

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

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-piperidinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-piperidinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-piperidinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

Thus, the compound of Formula II is treated with an appropriate isocyanate in a suitable solvent at low temperature, preferably at 0–10° C to afford the compounds of Formula I of the present invention. An illustrative list of particular compounds according to the invention and capable of being produced by Scheme I include:

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

Compound No.	Chemical Name
01.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
02.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
03.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
04.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
05.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
06.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L- xylo-2-hexulofuranose
07.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
08.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
09.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
10.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose
11.	2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

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

12. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

13. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

14. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

15. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

16. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

17. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

18. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

19. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

20. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

21. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

22. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

23. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

24. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

25. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

26. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

27. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

28. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

29. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

30. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

31. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

32. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

33. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

34. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

35. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

ELIZABETH RAMIREZ R.
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

36. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-axylo-2-hexulofuranose

37. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

38. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

39. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

40. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

41. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

42. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

43. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

44. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

45. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

46. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

47. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

48. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

49. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

50. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

51. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

52. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

53. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

54. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

55. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

56. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

57. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

58. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

59. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 18 DE BOGOTÁ, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

60. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

61. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

62. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

63. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

64. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

65. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

66. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

67. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

68. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

69. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

70. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

71. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 15 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

72. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

73. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

74. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

75. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

76. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

77. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

78. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

79. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

80. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

81. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

82. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

83. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 46 DE BOGOTA, D.C.
ELSA BETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2003
ESTE DOCUMENTO CORRESPONDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. cocoleso
MILDA ARGELIA DE PINZON HITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MES DE MAYO DE 1979

84. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

85. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

86. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

87. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

88. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

89. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

90. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

91. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

92. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

93. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

94. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

95. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2009
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

96. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

97. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

98. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

99. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

100. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

101. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

102. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

103. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

104. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

105. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

106. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

107. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA DE DIVISORIA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2003
ESTA FOTOCOPIA SUSCRITE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

108. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

109. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

110. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

111. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrroldinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

112. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

113. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

114. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

115. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

116. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

117. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

118. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

119. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 13 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
MAR 2000

42
110

120. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

121. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

122. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

123. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

The sugar derivatives of the present invention exhibit various pharmacological properties and are useful for treating animals, the term animal as defined herein includes human or mammal, with various inflammatory and autoimmune disorders, such as bronchial asthma, rheumatoid arthritis, type I diabetes, multiple sclerosis, allograft rejection and psoriasis.

The free amino compounds of the present invention are basic and form organic and inorganic acid salts. The resulting salts are useful by themselves and in the therapeutic composition and method of use. These salts may be prepared by the usual prior art techniques, such as suspending the compound in water and then adding one equivalent of the desired organic or mineral acid. Examples of preferred acids include hydrochloric, sulphuric, nitric, maleic, benzoic, tartaric, acetic, p-aminobenzoic, oxalic, succinic and glucoronic acid.

NOTARIA 16 DE BOGOTA D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA COPIA ES FIEL Y COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

The neutral solution of the resulting salt is subjected to rotary evaporation under diminished pressure to the volume necessary to ensure precipitation of the salt upon cooling, which is then filtered and dried. The salts of the present invention may also be prepared strictly under non-aqueous conditions. For example, dissolving the free amine in a suitable organic solvent, adding exactly one equivalent of the desired acid to the same solvent and stirring the solution at 0–5° C causes precipitation of the amine salt, which is then filtered, washed with solvent and dried. The amine salts are often preferred for use in formulating the therapeutic compositions as they are crystalline and relatively more stable and non-hydroscopic. The amine salts are also better adapted for intramuscular injection than are the free amines.

Because of their valuable pharmacological properties, the compounds of the present invention may be administered to an animal for treatment orally, topically, rectally, internasally or by parenteral route. When the therapeutic composition is to be administered orally, it is preferred that the compounds of the present invention are admixed with a filler and/or binder, such as starch and a disintegrator. The admixture may be pressed into a tablet conveniently sized for oral administration. Capsules may also be filled with the powdered therapeutic composition for oral administration. Alternatively, a water solution of the amine salt or suspension of the therapeutic composition may be admixed with a flavored syrup and administered orally. A salt of the free acid is usually preferred when the compound is administered by parenteral route.

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CORRIGE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

The pharmaceutical compositions of the present invention are preferably produced and administered in dosage units, with each unit containing a certain amount of at least one compound of the invention and/or at least one physiologically acceptable base salt addition thereof. The dosage may be varied over extremely wide limits, as the compounds are effective at low dosage levels and relatively free of toxicity. The compounds may be administered in the low micromolar concentration, which is therapeutically effective, and the dosage may be increased as desired up to the maximum dosage tolerated by the patient.

The present invention also includes within its scope prodrugs of the compounds of Formula I. In general, such prodrugs will be functional derivatives of these compounds which are readily converted *in vivo* into the defined compounds. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrugs are known.

The present invention also includes the enantiomers, diastereomers, N-oxides, polymorphs and pharmaceutically acceptable salts of these compounds as well as metabolites having the same type of activity. This invention further includes pharmaceutical compositions comprising the molecules of Formula I or prodrugs, metabolite enantiomers, diastereomers, N-oxides, polymorphs or pharmaceutically acceptable salts thereof, in combination with pharmaceutically acceptable carriers and optionally included excipients.

13 MAR 2000

The examples mentioned below demonstrate the general synthetic procedure as well as the specific preparation of the preferred compounds. The examples are provided to illustrate the details of the invention and should not be considered to limit the scope of the present invention.

EXPERIMENTAL DETAILS

Various solvents, such as acetone, methanol, pyridine, ether, tetrahydrofuran, hexane and dichloromethane, were dried using various drying agents according to the procedure described in the literature. Wet solvents gave poor yields of the products and intermediates. IR spectra were recorded as nujol mulls or a thin neat film on a Perkin Elmer Paragon instrument. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) data (H, C) were recorded using a Varian XL-300 MHz instrument using tetramethylsilane as an internal standard. Chemical Ionization Mass Spectra (CIMS) were obtained using a Finnigan MAT-4510 mass spectrometer equipped with an INCOS data system. Generally, a direct exposure probe and methane as the reagent gas (0.33 mmHg, 120° C source temperature) were used.

EXAMPLE 1

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexa-methyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared according to the method described in U.S. Pat. No. 5,637,570) (2.0 gm) was dissolved in dry methylene chloride (20 ml). To this solution was added phenyl isocyanate (0.64 gm) dropwise at 0-10°

NOTARIA 16 D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. It was then washed with water (2 times 5 ml) and brine (2 times 5 ml). The organic layer was dried and the solvent was removed. The crude product so obtained was purified by column chromatography and eluted with 50% ethylacetate in hexane. Pure product yield: 61%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 2

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in Example 1 by replacing the

NOTARIA 15 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
15 MAR 2000

hexamethyleneimino group with pyrrolidine at position 6) (1.9 gm) was dissolved in methylene chloride (20 ml). To this solution was added phenyl isocyanate (0.56 gm) dropwise at 0–10° C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. The organic layer was washed with water (2 times 10 ml), followed by saturated solution of sodium chloride (2 times 10 ml), dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was removed with rotary evaporation. The crude product so obtained was purified by flash chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. Pure product yield: 53.80% (1.0 gm).

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

EXAMPLE 3

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in Example 1 by replacing the hexamethyleneimino group with the morpholine group at position 6) (2.0 gm) was dissolved in methylene chloride (20 ml). To this solution was added phenyl isocyanate (1.0 ml) dropwise at 0–10° C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. The organic layer was washed with water (2 times 10 ml), followed by saturated solution of sodium chloride (2 times 10 ml), dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was removed with rotary evaporation. The crude product so obtained was purified by flash chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. Pure product yield: 54.6% (1.20 gm).

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
3 MAR 2000

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 4

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in Example 1 by replacing the hexamethyleneimino group with the piperidino group at position 6) (2.0 gm) was dissolved in methylene chloride (20 ml). To this solution was added phenyl isocyanate (0.58 gm) dropwise at 0–10° C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. The reaction was monitored with thin layer chromatography (TLC). The organic layer was washed with water (2 times 10 ml), followed by saturated solution of sodium chloride (2 times 10 ml), dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was removed with rotary evaporation. The crude product so obtained was purified by flash chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. Pure product yield: 35.1% (0.90 gm).

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate:

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinol-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 5

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in Example 1 by replacing the hexamethyleneimino group with the 2-ethylpyrrolidinyl group at position 6) (1.5 gm) was dissolved in methylene chloride (20 ml). To this solution was added phenyl isocyanate (1.0 ml) dropwise at 0–10° C and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. The reaction was monitored with TLC. The organic layer was washed with water (2 times 10 ml), followed by saturated solution of sodium chloride (2 times 10 ml), dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was removed with rotary evaporation. The crude product so obtained was purified by flash

13 MAR 2000

chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. Pure product yield: 60.2% (1.1 gm).

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrroldinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 6

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in Example 1 by replacing the hexamethyleneimino group with the 2-ethylmorpholino group at position 6) (2.0 gm) was dissolved in methylene chloride (20 ml). To this solution was added phenyl isocyanate (0.56 gm) dropwise at 0–10° C and the reaction

mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. The reaction was monitored with TLC. The organic layer was washed with water (2 times 10 ml), followed by saturated solution of sodium chloride (2 times 10 ml), dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was removed with rotary evaporation. The crude product so obtained was purified by flash chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. Pure product yield: 30.4% (0.75 gm).

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 7

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to method described in Example 2 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 58%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 8

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-

morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 61%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 9

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 1 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6 examethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 69%.

NOTARIA TREINTA DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA
13 MAR 2000

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 10

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 74%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 11

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopro-pylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 74%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl 4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 15 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 12

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 72%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 13

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 2 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 85.4%

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 14

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 79%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 15

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-hexamethylene-imino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 91%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

EXAMPLE 16

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 47.6%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 17

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
15 MAR 2000
COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

This compound was prepared according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 68%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

EXAMPLE 18

Preparation of 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

This compound was prepared similarly according to the method described in Example 3 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-

NOTARIA 6 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0–10° C. Pure product yield: 75.8%.

The following compounds were synthesized similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate:

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

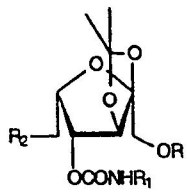
While the present invention has been described in terms of its specific embodiments, certain modifications and equivalents will be apparent to those skilled in the art and are intended to be included within the scope of this invention, which is to be limited only by the scope of the appended claims.

NOTARIA 15 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
MAR 2000

B4
B2

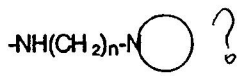
CLAIMS

1. Compounds having the structure of Formula I:



FORMULA I

and their pharmaceutically acceptable salts, esters, enantiomers, diastereomers, N-oxides, amides, prodrugs, metabolites or polymorphs, wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne (straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl and R_1 is phenyl o-, m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino or a radical of the formula NHR_3, wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight chain or branched) or a radical of Formula III:



FORMULA III

wherein n is a whole number up to 5 and

is a five-, six- or seven-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms.

2. The compounds of claim 1, wherein

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/050
MILDA
DES No 323

is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino.

3. Compounds according to claim 1 selected from the group consisting of:

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

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

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

66 SIGUE 66 DE 75 FOLIOS

NOTARÍA 1ª DE BOGOTÁ, D.C.
ELIZABETH SAMIRE ...
13 MAR 2000

...UCCION OFICIAL No. 2004/050
BILDA AGUILERA DE PIPONARITA

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-morphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
13 MAR 2009

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/050
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2009

TRADUCCION OFICIAL No. 20090
BILDA AGUILERA DE PINZON
INTERPRETE OFICIAL
RES No 331 DEL MES DE ENERO DE 1998

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
FIEL COPIA TOMADA FIELMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZASETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
MAR 2000

A5
191

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARÍA 16 DE BOGOTÁ, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
17 MAR 2000

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrroldinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
15 MAR 2000

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

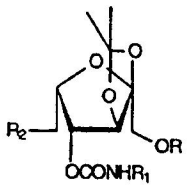
2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

4. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound as defined in claims 1, 2 or 3 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5. A process, according to claim 1, for preparing compounds of Formula I:

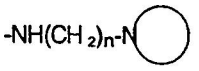


FORMULA I

and their pharmaceutically acceptable salts, esters, enantiomers, diastereomers, N-oxides, amides, prodrugs, metabolites or polymorphs, wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne (straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl and R_1 is phenyl o-, m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H,

NOTARIA 1 DE BOGOTA, D.C.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

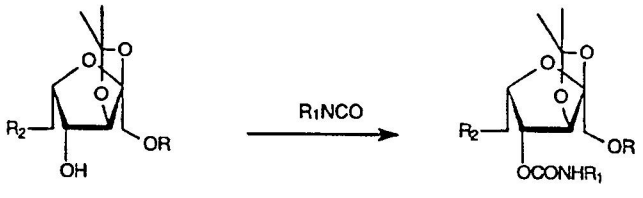
pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino or a radical of the formula NHR_3, wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight chain or branched) or a radical of Formula III:



FORMULA III

wherein n is a whole number up to 5 and

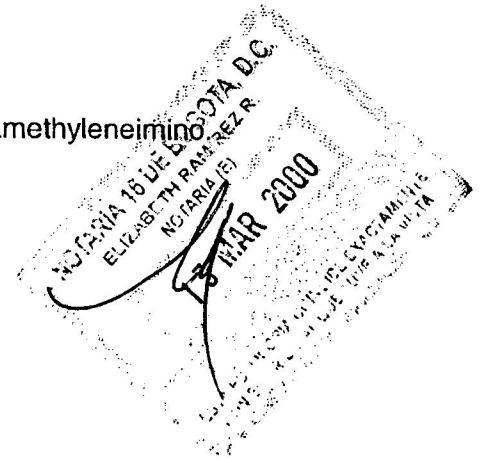
is a five-, six- or seven-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms, by treating the compound of Formula II with a suitable isocyanate and in a suitable solvent at low temperature as follows:



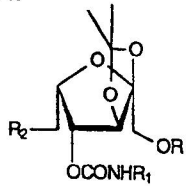
FORMULA II FORMULA I

6. A process according to claim 5, wherein

is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino

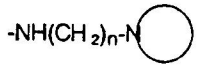


7. The method of preventing, inhibiting or suppressing cell adhesion in an animal comprising administering to said animal, a compound having the structure of Formula I:



FORMULA I

and its pharmaceutically acceptable salts, esters, enantiomers, diastereomers, N-oxides, amides, prodrugs, metabolites, or polymorphs, wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne (straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl and R_1 is phenyl, o,- m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H, pyrrolidinyl, piperidinyl, morphilinyl or hexamethyleneimino or a radical of the formula NHR_3, wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight chain or branched) or a radical of Formula III:



FORMULA III

in which n is a whole number up to 5 and

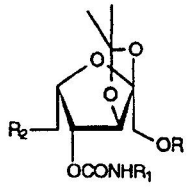
is a five-, six- or seven-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms.

8. The method of claim 7, wherein

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

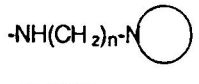
is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino moieties.

9. A method for treating an animal suffering from bronchial asthma, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, type I diabetes, psoriasis, allograft rejection, and other inflammatory and/or autoimmune disorders in an animal comprising administering to said animal a compound of the structure of Formula I:



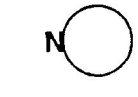
FORMULA I

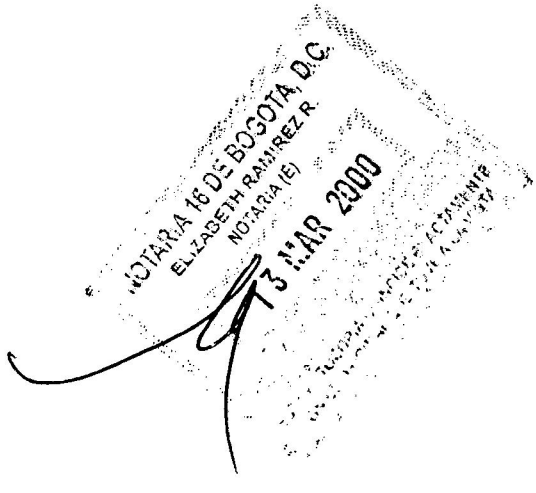
wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne (straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl and R_1 is phenyl, o,- m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H, pyrrolidinyl, piperidinyl, morphilinyl or hexamethyleneimino or a radical of formula NHR_3,wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight chain or branched) or a radical of Formula III:



FORMULA III

in which n is a whole number up to 5 and





is a five-, six- or seven-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms.

10. The method of claim 9, wherein

is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino.

11. The method of preventing, inhibiting or suppressing cell adhesion in an animal comprising the step of administering to said animal the pharmaceutical composition according to claim 4.

12. The method according to claim 7 wherein said method is used for preventing, inhibiting or suppressing cell adhesion-associated inflammation.

13. The method according to claim 7 wherein said method is used for preventing, inhibiting or suppressing a cell adhesion-associated immune or autoimmune response.

14. The method according to claim 7 or 9 wherein said method is used to treat or prevent a disease selected from the group consisting of asthma, arthritis, psoriasis, allograft rejection, multiple sclerosis, diabetes and inflammatory bowel disease.

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/050
MILOA AGUILERA DE PINEDA
INTERPRETE GRAL.
DES No. 323 DEL SIN. DE VIDA
NOTARIA 10 DE GUATEMALA, C.A.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA
MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO QUE TUVE A LA VISTA

150
148

ABSTRACT

This invention relates generally to compounds and processes for synthesizing derivatives of 2-3-O-isopropylidene-α-L-xylo-2-hexulofuranosonic acid. The compounds of this invention are useful, inter-alia, for the inhibition and prevention of cell adhesion and cell adhesion-mediated pathologies, including inflammatory and autoimmune diseases, such as bronchial asthma, rheumatoid arthritis, type I diabetes, multiple sclerosis, allograft rejection and psoriasis. This invention also relates to pharmacological compositions containing derivatives of 2-3-O-isopropylidene-α-L-xylo-2-hexulofuranosonic acid and the methods of treating such pathologies as listed above.

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

Please type a plus sign (+) inside this box → ☐

PTO/SB/01 (12-97)
Approved for use through 9/30/00. OMB 0651-0032
Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

DECLARATION FOR UTILITY OR DESIGN PATENT APPLICATION (37 CFR 1.63)

☐ Declaration Submitted with Initial Filing OR ☐ Declaration Submitted after Initial Filing (surcharge (37 CFR 1.16 (e)) required)

Attorney Docket Number	
First Named Inventor	ARORA
COMPLETE IF KNOWN	
Application Number	/
Filing Date	
Group Art Unit	
Examiner Name	

As a below named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address, and citizenship are as stated below next to my name.

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural inventors are named below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled

DERIVATIVES OF MONOSACCHARIDES AS CELL ADHESION INHIBITORS

(Title of the Invention)

the specification of which

☑ is attached hereto

OR

☐ was filed on (MM/DD/YYYY) _____ as United States Application Number or PCT International Application Number _____ and was amended on (MM/DD/YYYY) _____ (if applicable)

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment specifically referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in 37 CFR 1.56.

I hereby claim foreign priority benefits under 35 U.S.C. 119(a)-(d) or 365(b) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate, or 365(a) of any PCT international application which designated at least one country other than the United States of America, listed below and have also identified below, by checking the box, any foreign application for patent or inventor's certificate, or of any PCT international application having a filing date before that of the application on which priority is claimed.

Prior Foreign Application Number(s)	Country	Foreign Filing Date (MM/DD/YYYY)	Priority Not Claimed	Certified Copy Attached? YES	NO
86/DEL/99	INDIA	1/15/1999	☐	☐	☐
			☐	☐	☐
			☐	☐	☐
			☐	☐	☐

☐ Additional foreign application numbers are listed on a supplemental priority data sheet PTO/SB/02B attached hereto.

I hereby claim the benefit under 35 U.S.C. 119(e) of any United States provisional application(s) listed below.

Application Number(s)	Filing Date (MM/DD/YYYY)

☐ Additional provisional application numbers are listed on a supplemental priority data sheet PTO/SB/02B attached hereto.

Burden Hour Statement: This form is estimated to take 0.4 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
MAR 2000
ESTA COPIA ES FIEL Y EXACTAMENTE IGUAL AL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

152
150

DECLARATION — Utility or Design Patent Application

I hereby claim the benefit under 35 U.S.C. 120 of any United States application(s), or 365(c) of any PCT international application designating the United States of America, listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States or PCT international application in the manner provided by the first paragraph of 35 U.S.C. 112, I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in 37 CFR 1.56 which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application.

U.S. Parent Application or PCT Parent Number	Parent Filing Date (MM/DD/YYYY)	Parent Patent Number (If applicable)

☐ Additional U.S. or PCT international application numbers are listed on a supplemental priority data sheet PTO/SB/02B attached hereto.

As a named inventor, I hereby appoint the following registered practitioner(s) to prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith: ☐ Customer Number [ ] → Place Customer Number Bar Code Label here

OR ☑ Registered practitioner(s) name/registration number listed below

Name	Registration Number	Name	Registration Number
Jayadeep R. Deshmukh	34,507		

☐ Additional registered practitioner(s) named on supplemental Registered Practitioner Information sheet PTO/SB/02C attached hereto

Direct all correspondence to: ☐ Customer Number or Bar Code Label [ ] OR ☐ Correspondence address below

Name	Jay R. Deshmukh				
Address	Ranbaxy Pharmaceuticals, Inc.				
Address	600 College Road, East, Suite 2100				
City	PRINCETON	State	NJ	ZIP	08540
Country	USA	Telephone	6097205608	Fax	6097201155

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. 1001 and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name of Sole or First Inventor: ☐ A petition has been filed for this unsigned inventor

Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname
SUDERSHAN K	ARORA

Inventor's Signature	Sudarshan					Date	
Residence: City	GURGAON	State	HARYANA	Country	INDIA	Citizenship	USA
Post Office Address	B5/5 DLF PHASE-I						
Post Office Address	QUTAB ENCLAVE						
City	GURGAON	State	HARYANA	ZIP	122001	Country	INDIA

☐ Additional inventors are being named on the supplemental Additional Inventor(s) sheet(s) PTO/SB/02A attached hereto

MAR 2000

153
151

Burden Hour Statement: This form is estimated to take 0.4 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.

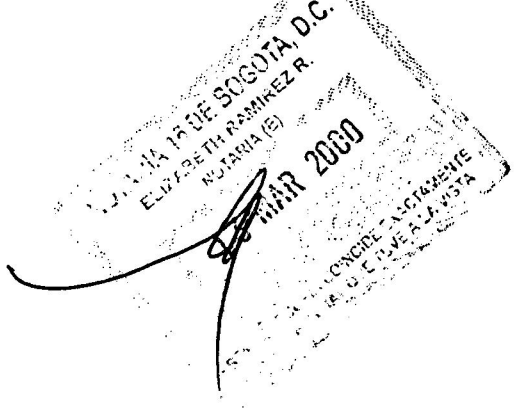
DECLARATION

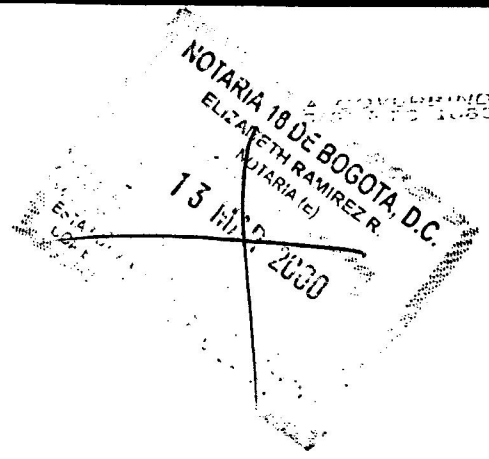
ADDITIONAL INVENTOR(S)
Supplemental Sheet
Page ___ of ___

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle (if any))		Family Name or Surname					
NAWAL		KISHORE					
Inventor's Signature	Nawal Kishore					Date	
Residence: City	Kurukshetra	State	HARYANA	Country	INDIA	Citizenship	Indian
Post Office Address	C/O 1534 SECTOR 13						
Post Office Address							
City	KURUKSHETRA	State	HARYANA	ZIP	136118	Country	INDIA

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle (if any))		Family Name or Surname					
JANG BAHADUR		GUPTA					
Inventor's Signature						Date	
Residence: City	GURGAON	State	HARYANA	Country	INDIA	Citizenship	Indian
Post Office Address	349, Sector 14, GURGAON						
Post Office Address							
City	GURGAON	State	Haryana	ZIP	122001	Country	INDIA.

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle (if any))		Family Name or Surname					
VISHWAS D		JOSHI					
Inventor's Signature						Date	
Residence: City	New Delhi	State	Delhi	Country	India	Citizenship	Indian
Post Office Address	Ranbaxy Research Labs Ltd, A1, Phase I, Okhla Industrial Area						
Post Office Address							
City	New Delhi	State	Delhi	ZIP	110020	Country	India





A COMPREHENSIVE COVER 1-800-

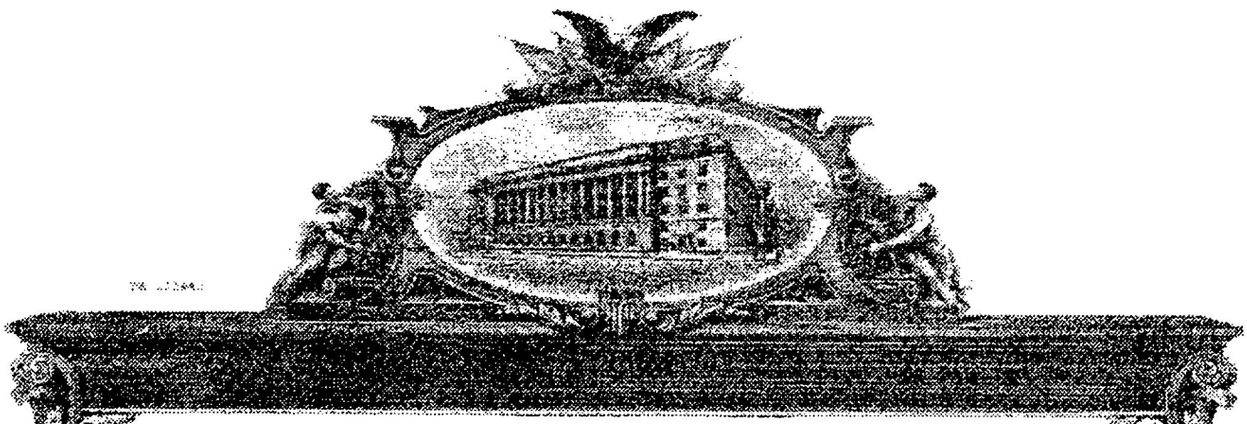
1

C

152

153 155

TRADUCCIÓN OFICIAL No.2000/049 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por resolución número 323 de 1980.



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LA PRESENTE CONCIERNE:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

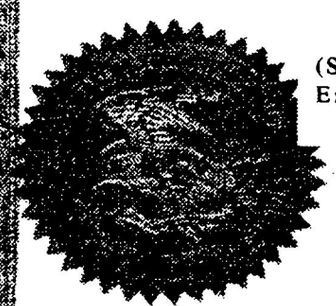
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Enero 4 del 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA A ESTA ES UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE QUE SATISFACEN LOS REQUISITOS PARA QUE SE OTORGUE UNA FECHA DE PRIORIDAD BAJO 35 USC 111..

SOLICITUD NUMERO: ***09/411,357*** ?

FECHA DE PRESENTACION: ***Septiembre 30, 1999***



(Sello de Oblea de la Oficina de Patentes y marcas de los Estados Unidos de América)

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(Firmado)

H.L. JACKSON

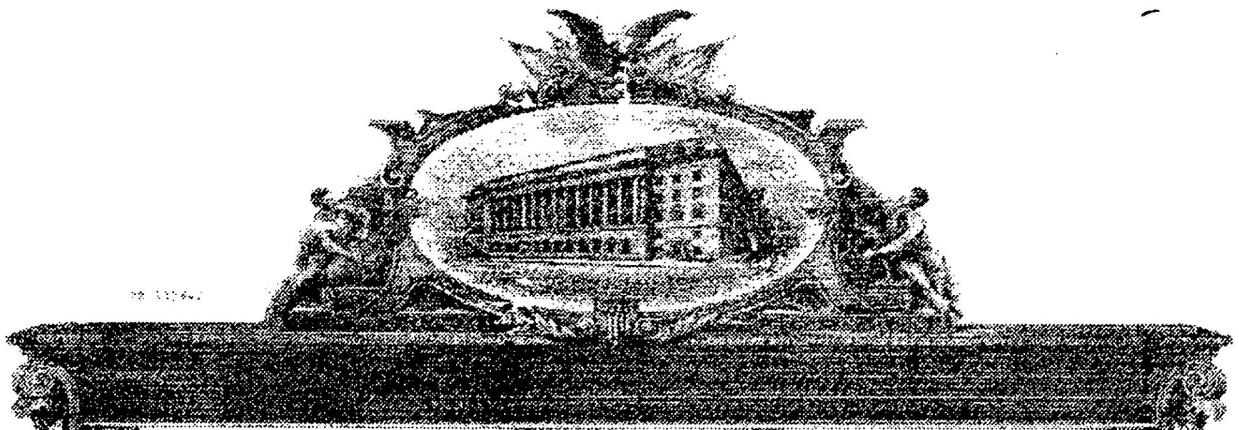
Funcionario que Certifica

NOTARIA 16 L BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
2000

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/049
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No 323 DEL 1980

156
154

TRADUCCIÓN OFICIAL No.2000/050 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por resolución número 323 de 1980.



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LA PRESENTE CONCIERNE:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

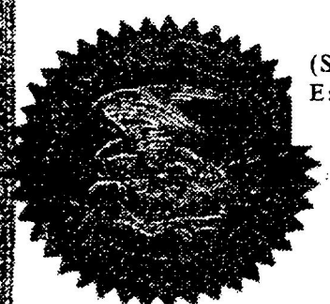
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Enero 4 del 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LA ANEXA A ESTA ES UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE QUE SATISFACEN LOS REQUISITOS PARA QUE SE OTORGUE UNA FECHA DE PRIORIDAD BAJO 35 USC 111..

SOLICITUD NUMERO: ***09/276,368***

FECHA DE PRESENTACION: ***Marzo 25, 1999***



(Sello de Oblea de la Oficina de Patentes y marcas de los Estados Unidos de América)

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(Firmado)

P. SWAIN

Funcionario que Certifica

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(Sello del Departamento de Estado)

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A TODOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGAREN, SALUD:

Certifico que el documento anexo al presente se encuentra bajo el Sello de la Oficina de Patentes y Marcas, Departamento de Comercio, y que dicho Sello merece plena fé y crédito.*

En testimonio de lo cual, Yo Madeleine K. Albright, Secretario de Estado, he hecho estampar el Sello del Departamento de Estado y suscribir mi nombre por el funcionario asistente de autenticaciones, de dicho Departamento en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, hoy día doce de Enero del 2000.

(Firmado)

Madeleine K. Albright

Secretario de Estado

Por (Firmado)

Patrick O. Hatchett.

Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado

El Departamento de Estado no asume responsabilidad alguna por el contenido del certificado anexo.

(El formulario describe todas las disposiciones legales bajo las cuales fue emitido e impreso)

ESTE CERTIFICADO NO ES VALIDO SI SE LE REMUEVE O ALTERA EN FORMA ALGUNA.

(SELLO EN RELIEVE DEL DEPARTAMENTO DE ESTADO)

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

156

156

(Al margen, en todas las páginas aparece un sello con el número 09276368.032599)

Por favor escriba un signo más (+) dentro de esta caja [+]

PTO /SB/ /05/ (4/98) +

Aprobado para uso hasta 09/30/00. OMB 0651-0032

Funcionario de Patentes y Marcas Departamento de Comercio de los Estados Unidos.

Bajo la Ley de Reducción de Papeleo de 1995, no se requiere que ninguna persona responda a una recolección de información a menos que ella reemplace un número válido de control OMB.

(Al margen, Códigos de Barras jc555 U.S.PTO, 03/25/99 y jc135 U.S. PTO 09/276368, 03/25/99)

TRANSMISIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD (*Solamente para solicitudes* nuevas no provisionales *bajo 37CFR 1 53 (b)*	No. de Expediente Oficial	----------
	Primer Inventor Nombrado o Identificación de Solicitud	
	Arora	
	Título:	**DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR**
	Guía de Correo Expreso No.	EJ535630938US

ELEMENTOS DE SOLICITUD *Véase MPEP capítulo 600 referente al contenido de la solicitud para patentes de utilidad.*	Dirígase a: Comisario Asistente de Patentes Casilla de Solicitud de Patentes Washington, D.C. 20231

1. [x] Formulario de Transmisión de Pago (e.g. PTO/SB/17) *(Presentar original y copia para procesamiento de pago).*

   (Total de páginas [60] *)*

2. [x] Especificación *(arreglo preferido a continuación)*

   - Título descriptivo de la Invención
   - Referencias Cruzadas con Aplicaciones Relacionadas

2000/056

NOTARIA DE BOGOTA, D.C.
13 MAR 2000

- Declaración Referente a R & D patrocinadas por Fed
- Referencia al Apéndice Microficha
- Antecedentes de la Invención
- Resumen Breve de la Invención
- Descripción Breve de los Dibujos *(si se entregaron)*
- Descripción Detallada
- Reivindicación(es)
- Extracto de la Divulgación

3. ☐ Dibujo(s) (*35 USC 113*) (Total de Páginas ☐)

4. ☐ Juramento o Declaración (Total de Páginas ☐)

a. [x] Firmado por primera vez (original o copia)

b. ☐ Copia de una solicitud anterior (37 CFR 1.63 (d))
(para continuación/división con Casilla 16 llena)

1. ☐ ELIMINACIÓN DE INVENTOR(ES)

Adjunto declaración firmada eliminando el(los) inventor(es) nombrado(s) en la solicitud anterior, ver 37 CFR 1.63 (d)(2) y 1.33(b).

5. ☐ Programa de Computador Microficha (Apéndice)

6. Presentación de Secuencia de Aminoácidos y/o Nucleótidos
(*si es aplicable y/o necesario*)

a. ☐ Copia en medio magnético (copia legible por computador)

b. ☐ Copia en papel (idéntica a la copia en el computador)

c. ☐ Declaración que verifica que las copias mencionadas arriba son idénticas

PARTES ADJUNTAS A LA SOLICITUD

7. ☐ Documentos de Cesión (carátula & documento(s))

8. ☐ Declaración 37 CFR 3.73(b)
(cuando existe cesionario)

9. ☐ Documento de Traducción del Inglés (*si se aplica*)

[x] Poder

NOTARIA 10 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (F)
13 MAR 2000

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/650
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA

160
158

10. ☐ Declaración de Divulgación de Información (IDS) VPTO-1449 ☐ Copias de citaciones IDS

11 ☐ Modificación Preliminar

12 [x] Devolución de Recibo Postal (MPEP 503) (*se debe especificar por ítem)*

13 ☐ Declaración(es) de Entidades Pequeñas (PTO/SB/09-12) ☐ Declaración archivada en solicitudes anteriores

Nota para los numerales 1 & 13: Para tener derecho a pagar las cuotas de pequeña entidad, se requiere la respectiva declaración (37 C.F.R. §1.27) Excepto si se ha presentado en una solicitud anterior. (37 C.F.R. §1.28)

14 ☐ Copia Certificada de Documento(s) de Prioridad (*si se reivindica prioridad extranjera*)

15 ☐ Otros_____

16. Si es una continuación de solicitud, *llene la casilla apropiada y suministre la información requerida.*

☐ Continuación ☐ Divisional ☐ Continuación parcial de solicitud anterior No._____

Información de la solicitud anterior:

Examinador:_____Grupo /Unidad de Arte_____

PARA CONTINUACIÓN O SOLICITUDES DE DIVISIÓN SOLAMENTE: La divulgación completa de la solicitud anterior de la cual se adjunta copia de juramento o declaración bajo la Casilla 4b, se considera como parte de la divulgación de la solicitud adjunta y por el presente se incluye por referencia en ella. La incorporación solo podrá usarse como cuando una parte ha sido omitida inadvertidamente de las partes de la solicitud presentadas.

17. DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA

☐ Etiqueta de Número o Código de Barras ó [x] Dirección de Correspondencia a continuación

Inserte aquí la Etiqueta de Número o Código de Barras

(Código de Barras) 021176

NOMBRE: Jay R. Deshmukh, Director (mundial) de Propiedad Intelectual

DIRECCIÓN: Ranbaxy Pharmaceutical Inc.600

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

College Road East, Suite 2100

CIUDAD: Princeton *ESTADO:* NJ *CÓDIGO POSTAL:* 08540

PAIS: Estados Unidos de América *TELÉFONO:* 609-720-5608

FAX: 609-720-1155

NOMBRE: Jay R. Deshmukh No. De Registro: 34,507

FIRMA: *(Firmado)* *Fecha: 3/25/99*

Declaración de carga de horas: Se estima que el llenado de este formulario toma 0.2 horas. Esta duración variará dependiendo de las necesidades individuales. Cualesquier comentario acerca de la cantidad de tiempo que Ud. requiere para llenar este formulario debe enviarse al Funcionario Jefe de Información, Oficina de Patentes y Marcas. Casilla de Solicitud de Patentes, Washington D.C. 20231.

(Al margen, Código de Barras jc618 U.S.PTO, 01/12/99)

CERTIFICADO DE CORREO EXPRESO

Por el presente certifico que esta solicitud de patente (60 páginas en total) y formulario de transmisión de solicitud patente de utilidad, cheque, declaración para Solicitud de Patente de Diseño o de Utilidad y recibo postal son depositados en el Servicio Postal de los Estados Unidos en la fecha mostrada abajo con suficiente porte de correo para Correo Expreso en un sobre dirigido a: Box Patent Application, Assistant Commissioner of patents, Washington D.C. 20231.

Correo Expreso No. EJ535630938US

Fecha: Marzo 25, 1999 (Firmado llegible)

DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona en general a compuestos y procesos para sintetizar

NOTARIA DE BOGOTA D.C.
18 MAR 2003

derivados de ácido 2,3-O-isopropilideno-α-L-xilo-2-hexulofuranosonico. Los compuestos de esta invención son útiles, entre otras cosas, para la inhibición y la prevención de la adhesión celular y las patologías ocasionadas por dicha adhesión, incluyendo las enfermedades inflamatorias y autoinmunes , como lo son el asma bronquial, la artritis reumatoidea, la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple, el rechazo de aloinjertos y la psoriasis. Esta invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los derivados de ó ácido 2,3-O-isopropilideno-α-L-xilo-2-hexulofuranosonico y los métodos de tratamiento para las patologías mencionadas anteriormente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La adhesión celular es un proceso mediante el cual las células se asocian entre sí, migran hacia un objetivo específico localizado dentro de la matriz extracelular. Estas reacciones son mediadas por moléculas especializadas llamadas moléculas de adhesión celular (CAMs- por su sigla en inglés "cell adhesion molecules"). Se ha demostrado la participación de las CAMs en varias interacciones célula-célula, célula-matriz extracelular, y plaquetas-plaquetas. Las CAMs influyen sobre la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular, sobre su migración transendotelial, sobre la retención entre los sitios extravasculares, y sobre la activación de las células T y eosinófilos. Estos procesos son fundamentales para la patogénesis de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes . Por lo tanto, las CAMs son consideradas objetivos potenciales en el tratamiento de tales afecciones.

Las CAMs pueden clasificarse en tres grupos: integrinas, selectinas y la superfamila 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 desde el exterior al interior de las células, y viceversa. Las integrinas pueden ser

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA
13 MAR 2000
COPIA FIEL Y EXACTAMENTE TOMADA DE LA QUE TUVE A LA VISTA

clasificadas con base en las sub-unidades beta que contienen. Por ejemplo, las integrinas beta-1 constituyen la sub-unidad beta-1 ligada en forma no covalente a una de las diez diferentes sub-unidades alfa.

La integrina alfa-4 beta-1, también conocida como VLA_4 (antígeno de activación muy tardía 4), es parte de la familia de las integrinas beta-1 y abarca las sub-unidades alfa-4 y beta-1. La VLA_4 interactúa con dos ligandos específicos: la molécula vascular de la adhesión celular (VCAM-1) y la región CS1 de la proteína fibronectina. La adhesión mediada por VLA_4 es fundamental para el proceso de la migración transendotelial de los leucocitos. El enlace de VLA_4 es seguido por una reagrupación global del citoesqueleto, que conduce al aplanamiento de las células a lo largo de la pared del vaso sanguíneo, seguido de la expresión de moléculas específicas que digieren la pared de la célula endotelial y diapédesis. Una vez dentro de la región extraluminal, las interacciones de VLA_4 con la fibronectina extracelular juegan un papel principal en la migración de leucocitos al sitio de inflamación, en la proliferación de células T y en la expresión de citoquinas y de mediadores inflamatorios. Adicionalmente, el enlace de VLA_4 provee señales coestimulatorias a los leucocitos, resultando en una inmunoreactividad mejorada. Consecuentemente, los antagonistas de VLA_4 adecuados mejorarían, en teoría, la respuesta autoinmune mediante una doble acción: inhibición del reclutamiento de células T en el sitio de la inflamación e inhibición de la activación coestimulatoria de las células inmunes.

En este sentido, se ha demostrado que los inhibidores de las interacciones de VLA_4 exhiben efectos terapéuticos benéficos 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); encefelomielitis alérgica experimental (Yednock et. al., Nature (Lond) 1992; 356: 63) y Baron et. al., J. Exp. Med. 1993; 177: 57); hipersensibilidad al contacto

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

(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 parte de la región CS1 de la fibronectina asociada en la interacción con VLA_4 fue identificada como el tripéptido Leu-Asp-Val (LDV) (Komoriya et. al., J. Biol. Chem. 1991;266:15075). Varios péptidos que contienen la secuencia LDV fueron sintetizados y también se demostró que inhiben la interacción *en vivo* de VLA_4 con 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 la aplicación PCT PCT/US91/04862).

A pesar de estos avances, permanece la necesidad de pequeños inhibidores específicos de moléculas de adhesión celular VLA_4 dependientes. Idealmente, tales inhibidores son solubles en agua con eficacia oral. Tales compuestos suministrarían agentes útiles para el tratamiento, prevención, o supresión de varias patologías inflamatorias mediadas por el enlace VLA_4.

Se conoce generalmente que los grupos de isopropilideno y 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, y esta diferencia está directamente relacionada con la estabilidad de cada molécula protegida. Puesto que la protección ocurre normalmente 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 seis miembros, mientras que los cetales que resultan de la acetonación son generalmente cadenas cerradas de cinco

TRADUCCION OFICIAL No. 20619056
HILDA ROCIO ...
NOTARIA DE BOGOTA, D.C.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

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 en las Patentes Norteamericanas Nos. 2,715,121, 4,056,322, 4,735,934, 4,996,195, y 5,010,058, de las cuales sus publicaciones se encuentran incluidas como referencia. Otros métodos de bloqueo también se describen en J. Carbohydr. Chem., 1985;4:227 y 1984;3:331; Methods in Carbohydr. Chem. 1962;1:107 y 1962;1:191; Can J. Chem. 1984;62:2728, 1969; 47:1195, 1455, y 1970;48:1754, todos incluidos en este documento como referencia. El estado de la técnica anterior revela que la D-glucosa es bloqueada en la posiciones 1,2;5,6 con el grupo bloqueador isopropilideno o ciclohexilideno, con la posición 3 dejada abierta para pasar por derivación. La actividad terapéutica de las hexosas y sus derivados también son revelados en algunos de los ejemplos arriba citados de investigaciones anteriores.

Los compuestos de la presente invención fueron investigados para la actividad inhibitoria en ensayo de adhesión celular mediada por VLA_4 y la clásica prueba de hipersensibilidad murina en ratones. Varios compuestos exhibieron una 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 el asma bronquial y la 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 mediano a largo plazo) de drogas, el desarrollo de moléculas pequeñas, es decir inhibidores específicos de adhesión celular disponibles oralmente, sería muy benéfico.

No existe un ejemplo disponible en el estado de la técnica anterior en donde los

REPRODUCCION OFICIAL
NILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAM...
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

compuestos de la presente invención, que contienen un núcleo de azúcar acoplado con una parte de carbamato, sean utilizados como terapia para la inhibición, prevención y supresión de la adhesión celular mediada por VLA_4 y las patologías relacionadas con dicha adhesión.

RESUMEN DE LA INVENCION

Uno de los objetos de la presente invención es el de proveer un proceso para la síntesis de una nueva clase de compuestos que una actividad importante como antagonistas de VLA_4

La mayoría de los compuestos descritos en la Patente Norteamericana No. 5,637,570 han mostrado una actividad significativa en contra del cáncer y fueron desprovistos de cualquier actividad de adhesión anti-celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente solicitud fueron designados y sintetizados para mejorar sus propiedades de adhesión anti-celular. Se descubrió que, para un compuesto que sea activo como inhibidor de adhesión celular, lo mejor es si el azúcar tiene una parte de carbamato junto con otras funcionalidades.

Un objeto adicional de esta invención es el de proveer un proceso para la preparación de compuestos novedosos basados en carbohidratos solubles en agua, los cuales exhiben una actividad importante para ser usados como antagonistas de adhesión celular.

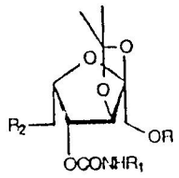
Otros objetos y ventajas de la invención serán señalados en la descripción que sigue, serán aparentes, en parte, por la descripción, o podrán ser aprendidos poniendo en practica la invención. Los objetos y ventajas de la invención podrán ser realizados y obtenidos mediante los mecanismos y combinaciones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

A fin de alcanzar los objetivos indicados anteriormente y de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se expone un proceso para la síntesis de

REPRODUCCION OFICIAL No. 20040030
MIGA AGUILERA DE PIEDRAHITA

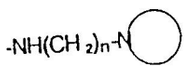
NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.

derivados de monosacáridos y los derivados mismos, que tienen la estructura de la Fórmula I:



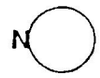
Fórmula I

en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R_1 es fenilo, o, - m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula $-NHR_3$ en donde R_3 es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III:

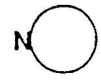


Fórmula III

En donde n es un número entero hasta 5 y



Es un anillo heterocíclico de cinco-, seis- o siete- miembros que contiene uno o más heteroátomos, y en donde preferiblemente



es parte de pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino

Los compuestos preferidos son aquellos en donde R_1 y R_2 no son H al mismo tiempo. También se incluye en la invención la adición de sales ácidas a los

REPRODUCCION OFICIAL No: ...
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE
L
RES No 323 DEL ... DE ...

compuestos anteriores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se expone una lista de compuestos como la que se muestra más adelante en la sección de la descripción de la invención.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se exponen métodos de prevención, inhibición, o supresión de 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 los compuestos anteriormente descritos a dicho animal.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se exponen métodos de tratamiento en 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 los compuestos anteriormente descritos a dichos animales.

De acuerdo con otro 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 los compuestos antes descritos.

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

De acuerdo con otro 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 los compuestos anteriormente descritos.

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

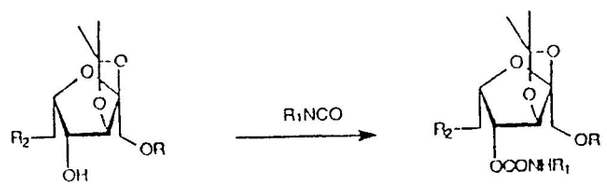
COPIA DE BOGOTA, D.C.
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

ensayo *in vitro* de adhesión celular mediada por VLA_4 y prueba *in vitro* de la hinchazón de la oreja en ratones. Los compuestos que fueron encontrados activos en la prueba *in vitro* fueron probados *en vivo*. Algunos de los compuestos de la presente invención resultaron ser potentes antagonistas del VLA_4. Consecuentemente, la presente invención ofrece las composiciones farmacéuticas para el posible tratamiento del asma bronquial, 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 estado de la técnica 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 los grupos R, R_1, R_2 preferidos.

ESQUEMA 1



FORMULA II FORMULA I

En el esquema 1, los compuestos de Fórmula II 2,3-O-isopropil-1-O-alquilo o arilalquilo-6-deoxi-6-aminosubstituido-L-xilo-2-hexulofuranosa, fueron preparados según el método descrito en la Patente Norteamericana No. 5,637,570 y son los intermedios para la síntesis de los compuestos de Fórmula I de la presente invención. Así, los siguientes intermedios fueron preparados según el proceso descrito en la patente norteamericana No. 5,637,570:

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenimino-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-

REPRODUCCION OFICIAL No.
MILDA ARIZPE DE PIEDRAHITA
13 MAR 2000

hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenimino-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenimino-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
3 MAR 2000

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolodinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolodinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolodinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Así, el compuesto de Fórmula II es tratado con un isocianato apropiado en un solvente adecuado a baja temperatura, preferiblemente a 0-10°C para conseguir los compuestos de Fórmula I de la presente invención. Se incluye una lista ilustrativa de compuestos particulares de acuerdo con la invención que pueden ser producidos por medio del Esquema I:

No. del Compuesto	**Nombre Químico**
01	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
02	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
03	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

13 MAR 2000

170 42

No. del Compuesto	Nombre Químico
04	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
05	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
06	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
07	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
08	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
09	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
10	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
11	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
12	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
13	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
14	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
15	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
16	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
17	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
18	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-

TRADUCCION OFICIAL No. 2626/050
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE GOBIERNO

NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C.
RECTIFICACION
13 MAR. 2000
FIEL COPIA FOTOSTATICA FIDEDIGNAMENTE TOMADA DEL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

No. del Compuesto	Nombre Químico
	morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
19	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
20	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
21	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
22	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
23	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
24	2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
25	2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
26	2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
27	2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
28	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
29	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
30	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
31	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
32	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAM
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CORRESPONDE FIELMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

172 199

No. del Compuesto	Nombre Químico
33	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
34	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
35	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
36	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
37	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
38	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
39	2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
40	2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
41	2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
42	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
43	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
44	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
45	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
46	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
47	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-

2 cuyos

NOTARIA JOSE ROBERTO CHAVEZ RAMIREZ
NOTARIA (E)
13 MAR 2008
GUATEMALA, C.A.

No. del Compuesto	Nombre Químico
	6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
48	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
49	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
50	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
51	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
52	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
53	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
54	2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
55	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
56	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
57	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
58	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
59	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
60	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
61	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2 ccy/so

NOTARIA 13 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

No. del Compuesto	Nombre Químico
62	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
63	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
64	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
65	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
66	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
67	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
68	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
69	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
70	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
71	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
72	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
73	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
74	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
75	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
76	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-

13 MAR 2000

No. del Compuesto	Nombre Químico
	deoxi-6- (2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
77	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
78	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
79	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
80	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
81	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
82	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
83	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
84	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
85	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
86	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
87	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
88	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
89	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
90	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 D... BOGOTA, D.C.
13 MAR 2000

No. del Compuesto	Nombre Químico
91	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
92	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
93	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
94	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
95	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
96	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
97	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
98	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
99	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
100	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6- (2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
101	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
102	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
103	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
104	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
105	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6- (2-

3 MAR 2000

No. del Compuesto	Nombre Químico
	etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
106	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metcxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
107	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
108	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
109	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
110	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
111	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidino) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
112	2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
113	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
114	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
115	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
116	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
117	2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
118	2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
119	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA DE BOGOTA, D.C.
13 MAR 2000

No. del Compuesto	Nombre Químico
120	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
121	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa
122	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
123	2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

Los derivados de azúcar de la presente invención exhiben varias propiedades farmacológicas y son útiles para el tratamiento de animales, el término animal que aquí se define incluye humano o mamífero, con varias afecciones inflamatorias y autoinmunes, tales como el asma bronquial, la artritis reumatoide, la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple, el rechazo de aloinjerto, y la psoriasis.

Los compuestos amino libres de la presente invención son básicos y forman sales ácidas orgánicas e inorgánicas. Las sales resultantes son útiles por si mismas y en la composición terapéutica y en el método de utilización. Estas sales pueden ser preparadas por las técnicas usuales del estado de la técnica anterior, tales como la suspensión del compuesto en agua y luego adición de un equivalente del ácido orgánica o mineral deseado. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, sulfúrico, nitrico, maleico, benzoico, tartárico, acético, p-aminobenzoico, oxálico, succínico y glucorónico.

La solución neutral de la sal resultante es sometida a evaporación rotatoria 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 la amina libre en un solvente orgánico adecuado, añadiendo exactamente un equivalente del ácido deseado al mismo solvente y agitando la solución a 0-5°C causa la precipitación de la sal de amina, la cual es luego filtrada, lavada con el solvente y secada. Las sales de amina son frecuentemente preferidas para ser usadas en la formulación de composiciones terapéuticas dado que son cristalinas y relativamente más estables y no-higroscópicas. Las sales de amina tambien se adaptan mejor que las aminas libres para la inyección intramuscular.

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 vía parenteral. Cuando la composición terapéutica sea 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 saborizado para la administración oral. Una sal del ácido libre normalmente se prefiere cuando el compuesto se administra por vía 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 la sal básica fisiológicamente aceptable del mismo. La posología puede variarse dentro de limites 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

NOTARIA DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH [illegible]
13 MAR 2000

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 también incluye dentro de su alcance de aplicación también prodrogas de los compuestos de la Fórmula I. 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, polimorfos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, tanto como metabolitos que tienen el mismo tipo de actividad. Esta invención además incluye composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de la Fórmula I o prodrogas, enantiómeros metabolitos, diastereómeros, N-óxidos, polimorfos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con portador farmacéuticamente aceptable y excipiente incluido opcionalmente.

Los ejemplos mencionados mas adelante demuestran el proceso sintético general así como la preparación especifica del compuesto preferido. Los ejemplos se exponen con el fin de ilustrar los detalle 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, éter, 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 instrumento Perkin Elmer Paragon. Los datos (H,C) de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se registraron en un instrumento Varian XL-300 MHz utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Se obtuvieron Espectros de Masa de

NOTARIA DE BOGOTA, D.C. ELIZABETH VELEZ R. NOTARIA (E) 13 MAR. 2000 ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

Ionización Química (CIMS -por su sigla en Inglés "Chemical Ionization Mass Spectra") 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 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparada según el método reportado en la Patente Norteamericana No. 5,637,570) (2.0 gm) se disolvió en cloruro de metileno seco (20 ml). A ésta solución se le agregó isocianato de fenilo (0.64 gm) por gotas a 0-10°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Luego se lavó con agua (2 veces 5 ml) y salmuera (2 veces 5 ml). La capa orgánica fue secada y el solvente fue removido. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía de columna y eludido con etilacetato en hexano al 50%. Rendimiento del producto puro: 61%

Los siguientes compuestos fueron sintetizados en forma similar por medio de reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
FIEL EXACTAMENTE

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 2

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el Ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con pirrolidina en la posición 6) (1.9 gm) se disolvieron en cloruro de metileno (20 ml). A ésta se le añadió isocianato de fenilo (0.56 gm) por gotas a 0-10°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces, 10 ml), secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada. El solvente fue removido con evaporación rotatoria. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía de columna instantánea usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexano al 30%. Rendimiento del producto puro: 53.80% (1.0 gm).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
MAR 2000

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 3

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el Ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con el grupo morfolina en la posición 6) (2.0 gm) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml). A ésta solución se le añadió isocianato de fenilo (1.0 gm) por gotas a 0-10°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces, 10 ml), secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada. El solvente fue removido con evaporación rotatoria. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía instantánea usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexano al 30%. Rendimiento del producto puro: 54.6% (1.20 gm).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
13 MAR 2000

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 4

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el Ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con el grupo piperidino en la posición 6) (2.0 gm) se disolvieron en cloruro de metileno (20 ml). A ésta solución se le agregó isocianato de fenilo (0.58 gm) por gotas a 0-10°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción se supervisó con cromatografía de capa delgada (TLC). La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces, 10 ml), secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada. El solvente fue removido con evaporación rotatoria. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía instantánea usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexano al 30%. Rendimiento del producto puro: 35.1% (0.90 gm).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-

NOTARIA 16 DE BOGOTÁ
13 MAR 2000

hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 5

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el Ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con el grupo 2-etilpirrolidinilo en la posición 6) (1.5 gm) se disolvieron en cloruro de metileno (20 ml). A ésta solución se le añadió isocianato de fenilo (1.0 ml) por gotas a 0-10°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción se supervisó con TLC. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces, 10 ml), secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada. El solvente fue removido con evaporación rotatoria. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía instantánea usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexano al 30%. Rendimiento del producto puro: 60.2% (1.1 gm).

NOTARIA 16 DE BOGOTA
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA(E)
13 MAR 2000
COPIA QUE COINCIDE EXACTAMENTE

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 6

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el Ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con el grupo 2-etilmorfolinilo en la posición 6) (2.0 gm) se disolvieron en cloruro de metileno (20 ml). A ésta solución se le añadió isocianato de fenilo (0.56 ml) por gotas a 0-10°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción se supervisó con TLC. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces, 10 ml), secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada. El solvente fue removido con evaporación rotatoria. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía instantánea usando sílica gel y

NOTARIA 29 BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO QUE TUVO A LA VISTA

eludido con etilacetato en hexano al 30%. Rendimiento del producto puro: 30.4% (0.75 gm).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 7

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 58%

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
FIEL Y EXACTAMENTE TOMADO DE SU ORIGINAL

pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 8

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 61%

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 9

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 69%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deóxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato))-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 10

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 74%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 11

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpirrolidilino)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidilino)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 74%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidilino)-α-L-xilo-2-

NOTARIA 10 BOGOTA D.C.
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

EJEMPLO 12

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6- (2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 72%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
13 MAR 2000

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2 etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 13

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 85.4%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
FIEL COPIA FIDELMENTE TOMADO DE LA VISTA

piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 14

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 79%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 15

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIA (E)
3 MAR 2000

194 -fg46

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 91%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6- hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 16

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 47.6%.

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
2000

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 17

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 68%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 18

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. Rendimiento del producto puro: 75.8%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6- (2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

HILDA AGUILERA DE PEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE HACIENDA

NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA ES FIEL COPIA TOMADA DE LA QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

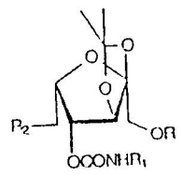
Aunque se ha discutido la presente invención en términos de sus incorporaciones específicas, ciertas modificaciones y equivalentes serán evidentes para aquellos que entienden de la materia y se tiene por objeto que sean incluidos dentro del alcance de la presente invención, la cual será limitada únicamente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

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
MAR 2003
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

193/200

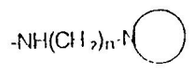
REIVINDICACIONES

1. Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I:



Fórmula I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, metabolitos o polimorfos, en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R_1 es fenilo, o-, m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula $-NHR_3$ en donde R_3 es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III:



Fórmula III

En donde n es un número entero hasta 5 y

Es un anillo heterocíclico de cinco-, seis- o siete- miembros que contiene uno o más heteroátomos.

2. Los compuestos de la reivindicación 1, en donde

es pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino

REPRODUCCION OFICIAL No:
HILDA ACUÑA DE PIEDRAHITA
NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

3.Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados del grupo que consiste de :

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

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

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
15 MAR 2000
EXACTAMENTE
DE LA VISTA

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA DE BOGOTA, D.C.
... 2000
... DE EXACTAMENTE
... A LA VISTA

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
MAR 2000
FIEL Y FIDEDIGNO
COTEJADO FIELMENTE
CON LA VISTA

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
03 MAR 2000

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidino) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
EXACTAMENTE
FUE PUESTO A LA VISTA

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

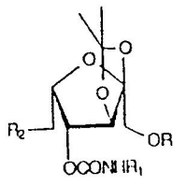
2,3-O-isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto como el definido en las reivindicaciones 1, 2 o 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

NOTARIA 30 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
13 MAR 2000
ESTE FOTOCOPIA CORRESPONDE EXACTAMENTE AL QUE TUVE A LA VISTA

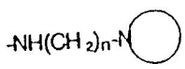
TRADUCCION OFICIAL No. 2000/050
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE JUSTICIA

5. Un proceso de acuerdo con la reivinidicación 1, para preparar los compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

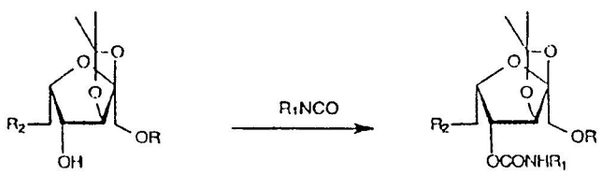
y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, metabolitos o polimorfos, en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R_1 es fenilo, o-, m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula $-NHR_3$ en donde R_3 es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III:



Fórmula III

En donde n es un número entero hasta 5 y

Es un anillo heterocíclico de cinco-, seis- o siete- miembros que contiene uno o más heteroátomos, por medio del tratamiento del compuesto de la Fórmula II con un isocianato adecuado y un solvente adecuado a baja temperatura como sigue:

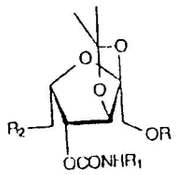


Fómula II Fórmula I

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

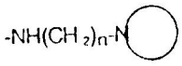
es pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino

7. El método de prevención, inhibición. o supresión de la adhesión celular en un animal, que consisten en la administración a dicho animal de los compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I:



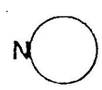
Fórmula I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, metabolitos, polimorfos, en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R_1 es fenilo, o,-m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula -NHR_3 en donde R_3 es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III:



Fórmula III

En donde n es un número entero hasta 5 y



Es un anillo heterocíclico de cinco-, seis- o siete- miembros que contiene uno o

A 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZALETH RAMIREZ R.
MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

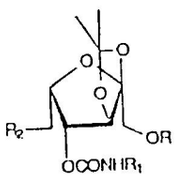
REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/050

más heteroátomos.

8. El método de la reivindicación 7, en donde

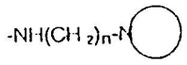
es pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino

9. El método de tratamiento para 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 consisten en administración a dicho animal de los compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I:



Fórmula I

en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R_1 es fenilo, o, -m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula $-NHR_3$ en donde R_3 es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III:



Fórmula III

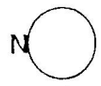
En donde n es un número entero hasta 5 y

Es un anillo heterocíclico de cinco-, seis- o siete- miembros que contiene uno o

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

más heteroátomos.

10. El método de la reivindicación 9, en donde



es pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametileniminо

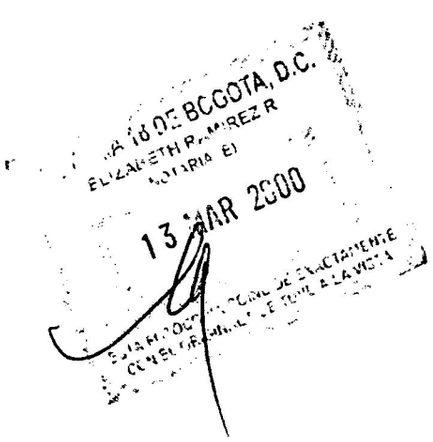
11. El método para prevenir, inhibir o suprimir la adhesión celular en un animal que comprende el paso de administrar a dicho animal la composición farmacéutica según la reivindicación 4.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 7 en donde dicho método es usado para prevenir, inhibir o suprimir la inflamación asociada con adhesión celular.

13. . El método de acuerdo con la reivindicación 7 en donde dicho método es usado para prevenir, inhibir o suprimir la respuesta inmune o autoinmune asociada con la adhesión celular .

14. . El método de acuerdo con la reivindicación 7 o 9 en donde dicho método es usado para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en el asma, la artritis, la psoríais, el rechazo de trasplante, la esclerosis múltiple, la diabetes y la enfermedad intestinal inflamatoria.

2020/050



212

RESUMEN

La presente solicitud se refiere en general a compuestos y a procesos para la síintesis de los derivados de ácido 2,3-isopropilideno-α-L-xilo-2-hexulofuranosonico. Los compuestos de esta invención son útiles, entre otras cosas, para la inhibición y la prevención de la adhesión celular y las patologías ocasionadas por dicha adhesión, incluyendo las enfermedades inflamatorias y autoinmunes , como lo son el asma bronquial, la artritis reumatoidea, la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple, el rechazo de aloinjertos y la psoriasis. Esta invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los derivados de ó ácido 2,3-isopropilideno-α-L-xilo-2-hexulofuranosonico y los métodos de tratamiento para las patologías mencionadas anteriormente.

(Fotocopias reducidas de 3 hojas de Formularios de Declaración para Solicitud de Patente de Utilidad o Diseño)

EN ESPAÑOL: Certificación del Consulado de Colombia No. 092 de Enero 12 del 2000. Pagado el Impuesto de Timbre y Derechos Consulares US$ 22.oo.

Legalización de la firma del Cónsul por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, No. 014163 de Febrero 9 del 2000.

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

Santafé de Bogotá, Marzo 3 del 2000.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/USO
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
DE BOGOTA
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
MAR 2000

Government Of India
Patent office Branch
Municipal Market Building, IIIrd Floor,
Karol Bagh, New Delhi-110005.

I the undersigned being an officer duly authorised in accordance with the provision of the Patents Act,1970 hereby certify that annexed hereto is the photocopy of the complete specification and Drawing sheets filed in connection with application for Patent No. **86/Del/99** dated

Witness my hand this **1st** day of **February 2000**

(H.C.Baksi)
Dy.Controller of Patents & Designs.

FICCI Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
New Delhi

ATTESTED
Addl./Joint/Dy./Asstt./Secretary/Admn. Officer
FICCI Chamber of Commerce and Industry
New Delhi

NOTARIA 10
DE SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA ES FIEL Y EXACTA DEL DOCUMENTO QUE TUVE A LA VISTA
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2005/083
GACETA OFICIAL

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US$ 7=
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US$ 15=

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
Guillermo
32865
Becerra
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 373 DEL MIN. DE JUSTICIA

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR -9 A M: 40

JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES BOGOTA D.C.

CONSULADO DE COLOMBIA
NEW DELHI

No. 151/2000

El suscrito Consul de Colombia CERTIFICA que el señor KISHAN SWARUP ..... que autoriza el presente documento, ejercia legalmente, en la fecha alli expresada, las funciones de Secretario Oficial ..... (OI) Min. Rel. Ext. ..... y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

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

1 .....

35 PAGS.

Luis Guillermo Becerra Torres
Ministro Consejero
Encargado de las Funciones Consulares

NEW DELHI - INDIA

18 FEB 2000

ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
10 ABR 2000

FORM 3 A

The Patents Act, 1970

COMPLETE SPECIFICATION

(See Section 10)

A PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF MONOSACCHARIDES AS NOVEL CELL ADHESION INHIBITORS

RANBAXY LABORATORIES LIMITED
19, NEHRU PLACE, NEW DELHI - 110019

A Company incorporated under the Companies Act, 1956.

The following specification particularly describes and ascertains the nature of this invention and the manner in which it is to be performed:

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ES FOTOCOPIA QUE COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

Office of Commerce & Industry
17 FEB 2000

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. OF INSTRUC

invention relates to a process for the synthesis of novel derivatives of 2-3-O-isopropylidene L-xylo-2-hexulofurano- sonic acid. The compounds of this invention are useful for inhibition and prevention of cell adhesion and cell adhesion mediated pathologies including inflammatory and autoimmune diseases such as bronchial asthma, rheumatoid arthritis, type I diabetes, multiple sclerosis and psoriasis.

This invention also relates to pharmacological composition containing the compounds of the present invention and the methods of treating bronchial asthma, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, type I diabetes, psoriasis, allograft rejection, and other inflammatory and/or autoimmune disorders using the compounds of the present invention.

Cell adhesion is a process by which cells associate with each other, migrate towards a specific target or localize within the extra-cellular matrix. These interactions are mediated by specialized molecules called cell adhesion molecules (CAM). CAMs have been demonstrated to participate in various cell-cell, cell-extracellular matrix, and platelet interactions. They influence the adhesion of leukocytes to the vascular endothelium, their transendothelial migration, retention at extravascular sites and activation of T cells and eosinophils. These processes are central to the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. Therefore, adhesion molecules are considered as potential targets to treat such disorders.

CAMs can be classified into three groups - integrins, selectins and the immunoglobulin super family. Out of these, integrins are key mediators in the adhesive interactions between hemopoietic cells and their microenvironment. They comprise of alpha-beta heterodimers and integrate signals from outside of the cells to inside and vice versa. Integrins can be classified on the basis of the beta subunits they contain. For example, beta 1 subfamily contains beta-1 subunit noncovalently linked to one of the 10 different alpha subunits.

The alpha-4 beta-1 integrin, also known as VLA_4 (very late activation antigen 4), is a member of beta 1 integrin family and consists of alpha-4 and beta-1 subunits. It interacts with two specific ligands - the vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and the the CS1 region of fibronectin. Adhesion mediated by VLA_4 is central to the process of transendothelial migration of leukocytes. Ligation of VLA_4 is followed by gross rearrangement of the cytoskeleton leading to flattening of cells along the blood vessel wall followed by expression of specific molecules which digest the endothelial cell wall and diapedesis. Once in the extraluminal region, the interactions of VLA_4 with extracellular fibronectin play a crucial role in migration to the site of inflammation, T cell proliferation, expression of cytokines and inflammatory mediators. In addition, VLA_4 ligation provides costimulatory signal to the leukocytes resulting in enhanced immunoreactivity. Therefore, it is expected that VLA_4 antagonists would ameliorate the immune response through twofold actions - inhibition of T cell recruitment at the site of inflammation and inhibition of costimulatory activation of immune cells.

In support of this concept, inhibitors of VLA_4 interactions have demonstrated beneficial therapeutic effects in several animal models of inflammatory, and allergic diseases including sheep allergic asthma (Abraham et al, J. Clin. Invest., 93, 776 (1994)), arthritis (Wahl et al, J. Clin. Invest. 94, 655 (1994)); experimental allergic encephomyelitis (Yednock et al, Nature (Lond), 356, 63 (1992) and Baron et al, J. Exp. Med., 177, 57 (1993)); contact hypersensitivity (Chisolm et al, Eur J. Immunol., 23,682 (1993)); type I diabetes (Yang et al, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 90, 10494 (1993)) and inflammatory bowel disease (Podolsky et al, J. Clin. Invest., 92, 372)(1993).

Region of CS1 moiety of fibronectin involved in the interaction with VLA_4 was identified as the tripeptide Leu-Asp-Val. also known as LDV (Komoriya et al, J. Biol. Chem. 266, 15075(1991)). Taking a lead from this, several peptides containing the LDV sequence were synthesised which have shown to inhibit the *in vivo* interaction of VLA_4 to its ligands. (Ferguson et al, Proc. Natl.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIFORANITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

d. Sci.,(USA), 88, 8072 (1991); Wahl et al, J. Clin. Invest., 94, 655(1994); Nowlin et al, J. Biol. em., 268(27), 20352(1993) and PCT publication WO91/4862).

Despite these advances, there remains a need for small and specific inhibitors of VLA_4 dependent cell adhesion molecules. Ideally such inhibitors should be water soluble with oral efficacy. Such compounds would provide useful agents for treatment, prevention or suppression of various inflammatory pathologies mediated by VLA_4 binding.

Isopropylidene and benzylidene groups are the most commonly used protective groups in carbohydrate chemistry.These groups are introduced into a molecule under similar conditions; however, the location of the protection can be quite different. The reason for this difference is directly related to the stability of each protected molecule. Since protection normally occurs under conditions which allow reversibility, reaction proceeds until equilibrium is reached. The distribution of products at equilibrium is determined by their relative thermodynamic stabilities. In other words, these reactions are thermodynamically controlled. Benzylidene groups prefer to be part of six-membered ring acetals, while the ketals resulting from acetonation generally are 5-membered rings. The difference is attributed to the effect of the methyl and phenyl substituents on the stability of the particular ring systems. These blocking methods are described in the U.S. Pat. Nos. 2,715,121, 4,056,322, 4,735,934, 4,996,195, and 5,010,058, the disclosures of which are incorporated herein by reference. Other blocking methods are also described in J. Carbohydr. Chem., 4,227(1985); 3,331(1984); Methods in Carbohydr. Chem.1, 191 (1962); 1, 107 (1962); Can J. Chem., 62, 2728 (1984); 47, 1195, 1455 (1969) ; 48, 1754 (1970) all incorporated herein by reference. Literature reveals that in the case of D-glucose, which is blocked at 1,2;5,6-positions with isopropylidene or cyclohexylidene blocking group with the 3-position left open to undergo derivatization. The therapeutic activity of hexoses and their derivatives are also disclosed in some of the above patents.

An object of the present invention is to provide a process for synthesizing a new class of compounds that exhibit significant activity as VLA_4 antagonists. These compounds are expected to be useful for inhibition, prevention and suppression of allergic, autoimmune and chronic inflammatory disorders in which VLA_4 mediated adhesion plays an important pathophysiological role.

Most of the compounds described in US Patent No. 5,637,570 have shown significant anticancer activities and were devoid of any anti-cell adhesion activities. Therefore, the compounds of the present invention were designed and synthesized so as to enhance their anti-cell adhesion properties. It was discovered that for a compound to be active as a cell adhesion inhibitor, the sugar must have a carbamate moiety alongwith other functionalities.

It is further object of this invention is to provide a process for the preparation of novel carbohydrate based water soluble compounds which exhibit significant activity to be used as cell adhesion antagonists. There is no example available in the literature wherein the compounds of the present invention containing sugar nucleus coupled with carbamate moiety are used as therapy for inhibition, prevention and suppression of VLA_4 mediated cell adhesion and pathologies associated with that adhesion.

The present invention also includes within its scope prodrugs of the compounds of Formula I. In general, such prodrugs will be functional derivatives of these compounds which readily get converted *in vivo* into the defined compounds. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrugs are known.

The invention also includes the enantiomers, diastereomers, N-oxides, polymorphs and pharmaceutically acceptable salts of these compounds as well as metabolites having the same type of activity. The invention further includes pharmaceutical composition comprising the

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
SILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Patent Office of Commerce & Industry
17 FEB 2000
NOTARIA
10 ABR 2000
FOTOCOPIA CON DE EXACTAMENTE IGUAL AL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

ecules of Formula I, or prodrugs, metabolite, enantiomers, diastereomers, N-oxides, ymorphs or pharmaceutically acceptable salts thereof, in combination with pharmaceutically ceptable carrier and optionally included excipient.

The compounds of the present invention were screened for inhibitory activity in VLA_4 mediated cell adhesion assay and the classical murine hypersensitivity assay in mice. Several compounds exhibited significant inhibitory activity in both these tests. The salts of these compounds could be easily solubilized in water and used in treatment of chronic, cell adhesion mediated, allergic, autoimmune and inflammatory disorders such as bronchial asthma and rheumatoid arthritis. Some of the prior art describes development of peptide derivatives as cell adhesion antagonists for treatment of these diseases. However, because treatment of chronic diseases requires prolonged (mid term to long term) administration of drugs, development of specific, orally available inhibitors of cell adhesion would be very beneficial.

Other objects and advantages of the intevention will be set forth in the description which follows, and in part will be apprarent from the description, or may be learned by the practise of the invention. The objects and the advantages of the invetntion may be realised and obtained by means of the mechanisms and combinations pointed out in the appended claims.

In order to achieve the above mentioned objects and in accordance with the purpose of the invention as embodied and broadly described herein there is provided a process for the synthesis of monosaccharide derivatives having the following general Formula I (as shown in the accompanied drawings), wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne (straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl and R_1 is phenyl , o,- m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H, pyrrolidinyl, piperidinyl, morphilinyl or hexamethyleneimino or a radical of the formula - NHR_3 wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight chain or branched) or a radical of the Formula III (as shown in the accompanied drawings) in which n is a whole number upto 5 and is a five membered, six-membered or a seven membered heterocyclic ring containing one or more hetero atoms, preferably is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino moieties.

Preferred compounds are those wherein R_1 and R_2 are not H at the same time. Acid addition salts of the above compounds are also included in the invention.

The compounds of the present invention are novel and exhibit significant potency in terms of their activity which was determined by *in vitro* VLA_4 mediated cell adhesion assay and *in vivo* mouse ear swelling test. The compounds which were found active in *in vitro* assay were tested for *in vivo*. Some of the compounds of the present invention were found to be potent VLA_4 antagonists. The present invention also provides the pharmaceutical compositions for the possible treatment of bronchial asthma, inflammatory and autoimmune disorders. Also the compounds of the above invention can be administered orally or parenterally.

The compounds of Formula I as shown in the accompanied drawings, of the present invention may be prepared by techniques well known in the art and familiar to the average synthetic organic chemist. In addition, the compounds of the present invention may be prepared by following the novel and inventive reaction sequence (Scheme I) as shown in the accompanied drawings, which also show preferred R, R_1 and R_2 groups.

TRADUCCION OFICIAL No: 2000/063
BELDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
DES Ob 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Philippine Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
NOTARIAL
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

Scheme I, 2,3-O-Isopropyl-1-O-alkyl or arylalkyl-6-deoxy-6-aminosubstituted-L-xylo-2-hexulofuranose compounds of Formula II, as shown in the accompanied drawings, are prepared following the procedure as described in US Patent No. 5,637,570 and are the intermediates for the synthesis of the compounds of Formula I of the present invention. Thus, the following intermediates were prepared following the process as described in US Patent No.5,637,570 :

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-1-O-decyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-1-O-heptyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-morphilinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-morphilinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-morphilinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-piperidinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-piperidinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-piperidinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl-1-O-dodecyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl-1-O-decyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

2,3-O-Isopropylidene-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl-1-O-heptyl-α-L-xylo-2 -hexulofuranose.

Thus the compound of Formula II is treated with suitable isocyanate in a suitable solvent at low tempterature, preferably, at 0-10°C to afford the compounds of Formula I of the present invention.

An illustrative list of particular compounds according to the invention and capable of being produced by the Schme I include :

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
MILDA AGUILERA DE PIEDRARITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE JUSTICIA

PHDC Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

29 777

01. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

02. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

03. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

04. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

05. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

06. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α–L- xylo-2-hexulofuranose.

07. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

08. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl -α–L-xylo-2-hexulofuranose

09. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

10. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

11. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

12. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

13. 2,3-O-Isopropylidene-I-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy- 6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

14. 2,3-O-Isopropylidene-I-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

15. 2,3-O-Isopropylidene-I-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

16. 2,3-O-Isopropylidene-I-O-heptyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose

17. 2,3-O-Isopropylidene-I-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
GILDA AGUILERA DE PIEDRARITA
INTERPRETE OFICIAL

Philippine Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

19. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

20. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

21. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

22. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

23. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

24. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

25. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

26. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

27. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

28. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

29. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamatee)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

30. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

31. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

32 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

33. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

34. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

35. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 823 DEL MIN DE JUSTICIA

Panama Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
NOTARIO
CIRCUITO SANTO
OTTO BARRIOS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

224
222

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

37. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

38. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α L-xylo-2-hexulofuranose.

39. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α L-xylo-2-hexulofuranose.

40. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

41. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxy phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

42. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

43.. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

44. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chloro phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α- L-xylo-2-hexulofuranose.

45. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

46. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

47. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

48. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α- L-xylo-2-hexulofuranose.

49. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α L-xylo-2-hexulofuranose.

50. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

51. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

52. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

53. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRARITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
NEW DELHI
10 APR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

225
223

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α L-xylo-2-hexulofuranose.

55. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

56. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

57. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α L-xylo-2-hexulofuranose.

58. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

59. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α L-xylo-2-hexulofuranose.

60. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

61. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

62. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.

63. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidiny)l-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

64. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidiny)l-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

65. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidiny)l-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

66. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidiny)l-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

67. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidiny)l-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

68. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

69. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

70. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

71. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

PRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
963 No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

FHDA Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
10 ABR. 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidiny)l-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

73. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

74. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

75. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidiny)l-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

76. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

77. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

78. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

79. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

80. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

81. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

82. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

83. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

84. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

85. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

86. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

87. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

88. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

89. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/065
BILDA AGUILERA DE PIEDRARITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE INSTRUC

Dept. of Commerce & Industry
17 FEB 2000
New Delhi

NOTARIA 16
CIRCULO SANTA ELENA
OTR. BARRIO
10 ABR 2000

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

225 227

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

91. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

92. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylpiperidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

93. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

94. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

95. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

96. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

97. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitroyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

98. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

99. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

100. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

101. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

102. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

103. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

104. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

105. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

106. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

107. 2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-(2-ethylmorphilinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

Ministry of Commerce & Industry
17 FEB 2000
16 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

109. 2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

110. 2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

111. 2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrroldinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

112. 2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

113. 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

114. 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

115. 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

116. 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

117. 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

118. 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

119. 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

120. 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose

121. 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

122. 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

123. 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose

The sugar derivatives of the present invention exhibit various pharmacological properties and are, useful for treating animals and mammals with various inflammatory and autoimmune disorders such as bronchial asthma, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, type I diabetes, psoriasis, and allograft rejection.

17 FEB 2000
NOTARIA 16
18 ABR. 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No: 2000/063
SILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

free amino compounds of the invention are basic and form organic and inorganic acid salts. e resulting salts are useful by themselves, and in the therapeutic composition and method of e, etc. These salts may be prepared by the usual prior art techniques, such as suspending the compound in water and then adding one equivalent of the desired organic acid or mineral acid. Examples of preferred acids include hydrochloric acid, sulphuric acid, nitric acid, maleic acid, benzoic acid, tartaric acid, acetic acid, p-aminobenzoic acid, oxalic acid, succinic acid, and glucoronic acid, etc. The neutral solution of the resulting salt is subjected to rotary evaporation under diminished pressure to the volume necessary to ensure precipitation of the salt upon cooling, which is then filtered and dried. The salts of the present invention may also be prepared strictly under non-aqueous conditions. For example, dissolving the free amine in organic solvent and adding exactly one equivalent of the desired acid in the same solvent and stirring the solution at O - 5°C causes the precipitation of the amine salt which is filtered, washed with solvent and dried. The amine salts are oftenly preferred for use in formulating the therapeutic compositions as they are crystalline and relatively more stable and non-hygroscopic. The amine salts are also better adapted for intramuscular injection than are the free amines.

Because of their valuable pharmacological properties, the compounds of the present invention may be administered to a human patient or an animal to be treated either orally, topically, rectally, internasally, or by parenteral route. When the therapeutic composition is to be administered orally, it is preferred that the compounds of the present invention is admixed with a prior art filler and/or binder such as starch and a disintegrator. The admixture may be pressed into a tablet of a size convenient for oral administration. Capsules may be filled with the powdered therapeutic composition and administererd orally. Alternatively, a water solution of the amine salt or suspension of the therapeutic composition may be admixed with a flavored syrup and administered orally. A salt of the free acid is usually preferred where the compound is administered by parenteral route.

The pharmaceutical compositions of the invention are preferably produced and administered in dosage units, each unit containing a certain amount of at least one compound of the invention and/or at least one physiologically acceptable base salt addition thereof. The dosage may be varied over extremely wide limits as the compounds are effective at low dosage levels and relatively free of toxicity. The compounds may be administered in the low micromolar concentration which is therapeutically effective, and the dosage may be increased as desired upto the maximum dosage tolerated by the patient.

The examples mentioned below demonstrate the general synthetic procedure as well as the specific preparation for the preferred compounds. The examples are given to illustrate the details of the invention and should not be considered to limit the scope of the present invention.

EXPERIMENTAL DETAILS

Various solvents used were dried employing a variety or drying agents following the procedure as described in the literature. Wet solvents gave poor yields of the products. IR spectra were recorded as nujol mulls or a thin neat film on a Perkin Elmer Paragon instrument. NMR (H, C) were recorded on a varian XL-300 MHz instrument using tetramethylsilane as an internal standard. CIMS were obtained on a Finnigan MAT-4510 mass spectrometer equipped with an INCOS data system. Generally, a direct exposure probe was used and methane was used as a reagent gas (0.33 mm Hg, 120°C source temp.)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

FHD Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

228 230

EXAMPLE - 1

Preparation of 2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α,L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 48)

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α,L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in US Patent No. 5,637,570) (2.0 gm) was dissolved in dry methylene chloride (20 ml) and to this solution was added phenylisocyanate (0.64 gm) dropwise with stirring at 0-10°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for a period of 2 hrs. It was then washed with water (2 x 5 ml) and brine (2 x 5 ml). The organic layer was dried and removed the solvent. The crude product so obtained was purified by column chromatography and eluted with 50% ethylacetate in hexane. The yield of the purified product was 61%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α,L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate:

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 49)
2.3.O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 50)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 51)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 52)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 108)

EXAMPLE - 2

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 08)

To a solution of 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-n
nose (prepared as described in example 1 by replacing he
at position 6, 1.9g) in methylene chloride (20 ml
at 0-10° C and stirred the mixture at the
washed with water (2x10ml), a
layer was dried over anhydro
evaporator. The crude product s
and eluted with 30% ethylacetate

The following compounds were
1-O-dodecyl-6-deoxy-6-pyrrol

2,3,O-isopropylidene-1-O-dode
pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofur
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodec
pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofura
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-
pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranc
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4
pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranos

-6-deoxy-6-

-xylo-2-hexulofuranose
amethyleneimino group with
ethylene chloride (20 mL). To this
-10° C and stirred the mixture at the
by tlc. The organic layer was washed

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 223 DEL MIN DE JUSTICIA

NOTARIA 16
CIRCULO DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 02)

EXAMPLE - 3

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 23)

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in example 1 by replacing hexamethyleneimino group with morpholine group at position 6, 2.0g) was dissolved in methylene chloride (20 mL). To this solution was added dropwise phenyl isocyanate (1.0mL) at 0-10° C and the stirred mixture at the same temperature for 2 hours. The organic layer was washed with water (2x10ml) followed by saturated solution of sodium chloride (2x10mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and removed solvent using rotary evaporator. The crude product so obtained was purified by flash chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. The yield of the pure product was 1.20g (54.6%).

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate;

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 19)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 20)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 21)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 22)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 109)

EXAMPLE - 4

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 33)

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose described in example 1 by replacing hexamethyleneimino group with morpholine group at position 6, 2.0g) was dissolved in methylene chloride (20 mL). To this isocyanate dropwise (0.58g) at 0-10° C and stirred the mixture at the same temperature for 2 hours. The reaction was monitored by tlc. The organic layer was washed followed by saturated solution of sodium chloride (2x10mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and removed solvent using rotary evaporator. The crude product so obtained was purified by flash chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. The yield of the pure product was 0.90g (35.1%).

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
SILBA ABUNDERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE RELACIONES

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 34)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinol-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 35)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 36)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 37)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 110)

EXAMPLE - 5

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 68)

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in example 1 by replacing hexamethyleneimino group with 2-ethylpyrrolidinyl group at position 6, 1.5g) was dissolved in methylene chloride (20 mL). To this solution was added phenyl isocyanate (1.0mL) dropwise at 0-10° C and stirred the mixture at the same temperature for 2 hours. The reaction was monitored by tlc. The organic layer was washed with water (2x10mL) followed by saturated solution of sodium chloride (2x10mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and removed solvent using rotary evaporator. The crude product so obtained was purified by flash chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. The yield of the pure product was 1.1g (60.2%).

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate;

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 64)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 65)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 66)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 67)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrroldinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 111)

EXAMPLE - 6

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholiny)l-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 93)

2,3-O-isopropylidene-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (prepared as described in example 1 by replacing hexamethyleneimino group with 2-ethylmorpholino group at position 6, 2.0g) was dissolved in methylene chloride (20 mL). To this solution was added phenyl isocyanate (0.56g) dropwise at 0-10° C and stirred the mixture at the same temperature for 2 hours. The reaction was monitored by tlc. The organic layer was washed

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILBA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO MARIO GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

with water (2x10mL) followed by saturated solution of sodium chloride (2x10mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and removed solvent using rotary evaporator. The crude product so obtained was purified by flash chromatography using silica gel and eluted with 30% ethylacetate in hexane. The yield of the pure product was 0.75g (30.4%)

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene 1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with a suitable isocyanate;

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 94)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 95)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 96)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 97)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 112)

EXAMPLE - 7

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 08)

This compound was prepared similarly as described in Example 2 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 58%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene 1-O-decyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate;

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 09)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 10)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 11)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 12)
2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 01)

Controller of Commerce & Industry
17 FEB 2000
Delhi

EXAMPLE - 8

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 23)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 61%.

TRADUCCION OFICIAL No: 00001063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
DES No 923 DEL MES DE ENERO

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 24)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 25)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 26)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 27)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 113)

EXAMPLE - 9

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 53)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 69%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 54)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 55)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 56)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 57)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 114)

EXAMPLE - 10

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 38)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 74%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 39)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
SILOA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

17 FEB 2000
NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 40)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 41)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 42)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 115)

233 235

EXAMPLE - 11

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 68)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 74%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 69)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 70)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 71)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 72)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 116)

EXAMPLE - 12

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 98)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 72%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 99)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 100)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 101)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILBA AGUILERA DE PIEDRABUITA
INTERPRETE OFICIAL
DES Dc. 523 DEL MIN. DE JUSTICIA

17 FEB 2000
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 102)
2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 117)

234 256

EXAMPLE - 13

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 13)

This compound was prepared similarly as described in Example 2 by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 85.4%

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate;

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 14)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 15)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 16)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 17)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 118)

EXAMPLE - 14

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 28)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 79%

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-decyl-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 29)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 30)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 31)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 32)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 119)

NOTARIA 16 CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. OTTO BARRIOS GALVIS 10 ABR 2000

17 FEB 2000 NOTARIA 16 New Delhi

10 ABR 2000

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/663
SILVIA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
Res. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

235 237

EXAMPLE - 15

Preparation of 2,3-,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 58)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 91%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene 1-O-heptyl-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 59)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 60)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 61)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 62)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 120)

EXAMPLE - 16

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 43)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reactin 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phen isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 47.6%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene 1-O-heptyl-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose ((Compound No. 44)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 45)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 46)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-piperidinylα-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 47)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 121)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Internal Commerce & Industry
17 FEB 2000
NOTARIA
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

EXAMPLE - 17

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 73)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 68%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 74)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 75)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 76)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 77)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 122)

EXAMPLE - 18

Preparation of 2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 103)

This compound was prepared similarly as described in Example 3 above by reacting 2,3-O-isopropylidene-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with phenyl isocyanate at 0-10° C The yield of the pure product was 75.8%.

The following compounds were synthesised similarly by reacting the 2,3-O-isopropylidene- 1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose with the desired isocyanate

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 104)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 105)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 106)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 107)
2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 123)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

PHD Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
NOTARIA
10 ABR 2000
FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE

237 239

WE CLAIM:

1. A process for preparing a compound of the Formula I (as shown in the accompanied drawings) and its pharmaceutically acceptable salts, esters, enantiomers, diastereomers, N-oxides, amides, prodrugs, or metabolites, or polymorphs wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne(straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl and R_1 is phenyl o-, m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino or a radical of the formula-NHR_3 wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight claim or branched) or a radical of the Formula III, as shown in the accompanied drawings, in which n is a whole number upto 5 and

N◯ is a five membered, six-membered or a seven membered heterocyclic ring containing one or more hetero atoms, preferably N◯ is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino, by treating the compound of Formula II with a suitable isocyanate and in a suitable solvent at low temperature (Scheme I) as shown in the accompanied drawings.

2. A process according to claim 1, for preparing the following compounds :

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(methyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 01)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl- α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 02)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 03)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 04)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 05)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 06)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 07)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl -α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 08)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 09)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 10)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
Res. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
NOTARIA
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS
ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 11)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 12)

2,3-O-Isopropylidene-I,O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy- 6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 13)

2,3-O-Isopropylidene-I,O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 14)

2,3-O-Isopropylidene-I, O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 15)

2,3-O-Isopropylidene-I, O-heptyl-4-(p-methoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 16)

2,3-O-Isopropylidene-I, O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 17)

2,3-O-Isopropylidene-1,O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 18)

2,3-O-Isopropylidene-1,O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 19)

2,3-O-Isopropylidene-1,O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 20)

2,3-O-Isopropylidene-1,O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 21)

2,3-O-Isopropylidene-1,O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 22)

2,3-O-Isopropylidene-1,O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 23)

2,3-O-Isopropylidene-1,O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 24)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 25)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 26)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morpholinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 27)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 28)

PRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 923 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA 17
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamatee)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 29)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 30)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 31)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-morphilinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 32)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 33)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 34)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 35)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 36)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 37)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 38)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 39)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 40)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxy phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 41)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 42)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 43)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chloro phenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 44)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 45)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 46)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE JUSTICIA

Dept. of Commerce & Industry
NOTARIA 16
CIRCUNSCRIPCION DE SAN LUIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-piperidinyl-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 47)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 48)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 49)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 50)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 51)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 52)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 53)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 54)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 55)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 56)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 57)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 58)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 59)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 60)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 61)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-hexamethyleneimino-α–L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 62)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 63)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose. (Compound No. 64)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Chamber of Commerce & Industry
NOTARIA 15
10 ABR 2000

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 65)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 66)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 67)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 68)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 69)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 70)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 71)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 72)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 73)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 74)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 75)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 76)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 77)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 78)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 79)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 80)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 81)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 82)

PRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Chamber of Commerce & Industry
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
FEB 2000
ESTA FOTOCOPIA ES FIEL Y EXACTAMENTE IGUAL AL ORIGINAL

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound Nó. 83)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 84)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 85)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 86)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 87)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 88)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 89)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 90)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 91)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylpiperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 92)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 93)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 94)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 95)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 96)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitroyphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 97)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 98)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-chlorcphenyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 99)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy
-6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 100)

Commerce & Industry
17 FEB 2000
Delhi

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

28
NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

243 245

2,3-O-Isopropylidene-1-O-decyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 101)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 102)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(phenyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 103)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 104)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-tolyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 105)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-mehtoxyphenyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 106)

2,3-O-Isopropylidene-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenyl carbamate)-6-deoxy -6-ethylmorphilinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose.(Compound No. 107)

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methyl carbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 108)

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 109)

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 110)

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrroldinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 111)

2,3,O-isopropylidene-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 112)

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 113)

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 114)

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 115)

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 116)

2,3,O-isopropylidene-1-O-decyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 117)

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 118)

NOTARIA 16
CIRCULO DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

...berol Commerce & Industry
17 FEB 2000
...e Detail

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE RELACIONES

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-morpholinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 119)

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-hexamethyleneimino-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 120)

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-piperidinyl-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 121)

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 122)

2,3,O-isopropylidene-1-O-heptyl-4-(methylcarbamate)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)-α-L-xylo-2-hexulofuranose (Compound No. 123)

3. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound as defined in claim 1 or 2 and a pharmaceutically acceptable carrier.

4. A method of preventing, inhibiting or suppressing cell adhesion in a mammal comprising administering to said mammal a compound having the structure of Formula I as shown in the accompanied drawings and its pharmaceutically acceptable salts, esters, enantiomers, diastereomers, N-oxides, amides, prodrugs, or metabolites, or polymorphs wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne (straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl and R_1 is phenyl , o,- m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H, pyrrolidinyl, piperidinyl, morphilinyl or hexamethyleneimino or a radical of the Formula - NHR_3 wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight claim or branched) or a radical of the Formula III, as shown in the accompanied drawings, in which n is a whole number upto 5 and N◯ is a five membered, six-membered or a seven membered heterocyclic ring containing one or more hetero atoms, preferably N◯ is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino moieties.

5. A method for treating a mammal suffering from bronchial asthma, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, type I diabetes, psoriasis, allograft rejection, and other inflammatory and/or autoimmune disorders in a mammal comprising administering to said mammal a compound of the structure of Formula I, as shown in the accompanied drawings, wherein R is C_1 to C_{15} alkyl, alkene, alkyne (straight chain or branched), aryl, substituted aryl or alkylaryl and R_1 is phenyl , o,- m- or p-chlorophenyl, tolyl, methoxyphenyl or nitrophenyl and R_2 is H, pyrrolidinyl, piperidinyl, morphilinyl or hexamethyleneimino or a radical of the formula - NHR_3 wherein R_3 is C_1 to C_{15} alkyl, alkene or alkyne (straight claim or branched) or a radical of the Formula III, as shown in the accompanied drawings, in which n is a whole number upto 5 and N◯ is a five membered, six-membered or a seven membered heterocyclic ring containing one or more hetero atoms, preferably N◯ is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or hexamethyleneimino.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PIEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

17 FEB 2000
NOTARIA 16
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

245 247

6. A method of preventing, inhibiting or suppressing cell adhesion in a mammal comprising the step of administering to said mammal, the pharmaceutical composition according to claim 3.

7. The method according to claim 4 wherein said method is used for preventing, inhibiting or suppressing cell adhesion-associated inflammation.

8. The method according to claim 4wherein said method is used for preventing, inhibiting or suppressing a cell adhesion-associated immune or autoimmune response.

9. The method according to claim 4 or 5 wherein said method is used to treat or prevent a disease selected from the group consisting of asthma, arthritis, psoriasis, transplantation rejection, multiple sclerosis, diabetes and inflammatory bowel disease.

10. The process for the preparation of the compounds of Formula I substantially as herein described and illustrated by the examples herein.

FOR RANBAXY LABS LTD.

Dharamvir

(DR. DHARAM VIR)

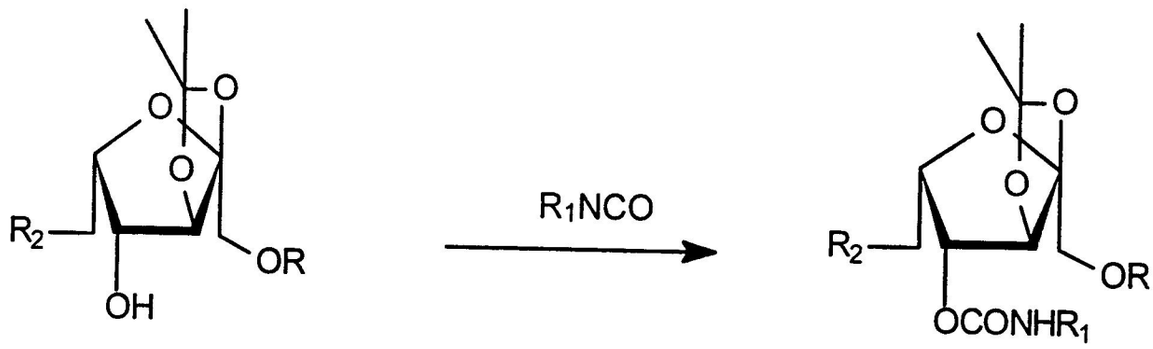
SENIOR RESEARCH SCIENTIST

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BELDA AGUILERA de PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Commerce & Industry
17 FEB 2000
New Delhi

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

SCHEME - I

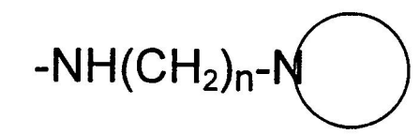


FORMULA II **FORMULA I**

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN OF JUSTICE

Commerce & Industry
17 FEB 2000
New Delhi

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA



Formula III

ATTESTED

Add./Joint/Dy /Sr. Asstt./ Secretary/Admn. Officer
PHD Chamber of Commerce and Industry
New Delhi

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE [illegible]

PHD Chamber of Commerce & Industry
17 FEB 2000
New Delhi

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

249 250

137855

18FEB

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No 923 DEL MIN DE HACIENDA

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCIÓN OFICIAL No.2000/063 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por resolución número 323 de 1980.

FORMATO 3 A

Ley de Patentes, 1970

ESPECIFICACIÓN COMPLETA

(Ver Sección 10)

PROCESO PARA LA SINTESIS DE LOS DERIVADOS DE MONOSACARIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR NOVEDOSOS

RANBAXY LABORATORIES LIMITED

19, NEHRU PLACE, NUEVA DELHI - 110019

Una Compañía constituida bajo la Ley de Compañías, 1956.

La especificación a continuación describe particularmente y comprueba la naturaleza de la presente invención y la forma en que se debe desarrollar:

Esta invención se relaciona con un método para la síntesis de derivados novedosos de ácido 2-3-O-Isopropilideno-α-L-xilo-2-hexulofuranosonico. Los compuestos de esta invención son útiles para la inhibición y la prevención de la adhesión celular y las patologías ocasionadas por dicha adhesión, incluyendo las enfermedades inflamatorias y autoinmunes , como lo son el asma bronquial, la artritis reumatoidea, la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple y la psoriasis.

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención y los métodos de tratamiento

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
Res. No. 323 DEL 1980 DE MINISTERIO

NOTARIA 10 DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRERA GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

252

para el asma bronquial, la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple, la diabetes tipo I, la psoriasis, el rechazo a aloinjertos, y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes usando los compuestos de la presente invención.

La adhesión celular es un proceso mediante el cual las células se asocian entre sí, migran hacia un objetivo específico localizado dentro de la matriz extracelular. Estas interacciones son mediadas por moléculas especializadas llamadas moléculas de adhesión celular (CAMs- por su sigla en inglés "cell adhesion molecules"). Se ha demostrado la participación de las CAMs en varias interacciones célula-célula, célula-matriz extracelular, y plaquetas. Ellas influyen sobre la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular, sobre su migración transendotelial, sobre la retención entre los sitios extravasculares, y sobre la activación de las células T y eosinófilos. Estos procesos son fundamentales para la patogénesis de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes . Por lo tanto, las moléculas de adhesión sen consideran objetivos potenciales en el tratamiento de tales afecciones.

Las CAMs pueden clasificarse en tres grupos -integrinas, selectinas y la superfamila 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 e integran señales desde el exterior al interior de las células, y viceversa. Las integrinas pueden clasificarse con base en las sub-unidades beta que contienen. Por ejemplo, la sub-familia beta 1 contiene la sub-unidad beta-1 ligada en forma no covalente a una de las 10 diferentes sub-unidades alfa.

La integrina alfa-4 beta-1, también conocida como VLA_4 (antígeno de activación muy tardía 4), es un miembro de la familia de las integrinas beta-1 y consiste de las sub-unidades alfa-4 y beta-1. Interactúa con dos ligandos específicos -la molécula vascular de la adhesión celular (VCAM-1) y la región CS1 de la

NOTARIA 16 ... BOGOTA D.C ... 10 ... 2000 ... FOTOCOPIA CONFORME EXACTAMENTE AL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063 ... MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA ... INTERPRETE OFICIAL

fibronectina. La adhesión mediada por VLA_4 es fundamental para el proceso de la migración transendotelial de los leucocitos. El enlace de VLA_4 es seguido por una reagrupación global del citoesqueleto, que conduce al aplanamiento de las células a lo largo de la pared del vaso sanguíneo, seguido de la expresión de moléculas específicas que digieren la pared de la célula endotelial y diapédesis. Una vez dentro de la región extraluminal, las interacciones de VLA_4 con la fibronectina extracelular juegan un papel principal en la migración de leucocitos al sitio de inflamación, en la proliferación de células T, en la expresión de citoquinas y de mediadores inflamatorios. Adicionalmente, el enlace de VLA_4 provee señales coestimulatorias a los leucocitos, resultando en una inmunoreactividad mejorada. Consecuentemente, se espera que los antagonistas de VLA_4 mejoren la respuesta autoinmune mediante una doble acción -inhibición del reclutamiento de células T en el sitio de la inflamación e inhibición de la activación coestimulatoria de las células inmunes.

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

La parte de la región CS1 de la fibronectina asociada en la interacción con VLA_4 fue identificada como el tripéptido Leu-Asp-Val también conocido como LDV (Komoriya et. al., J. Biol. Chem.,266,15075 (1991)). Guiándose en esto, se sintetizaron varios péptidos que contienen la secuencia LDV, los cuales

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

demostraron que inhiben la interacción *en vivo* de VLA_4 con sus ligandos. (Ferguson et al, Proc. Natl. Acad. Sci., (USA), 88,8072 (1991); Wahl et al, J. Clin. Invest.,94,655 (1994); Nowlin et al, J. Biol. Chem.,268(27), 20352 (1993); y la publicación PCT WO91/4862).

A pesar de estos avances, permanece la necesidad de pequeños inhibidores específicos de moléculas de adhesión celular VLA_4 dependientes. Idealmente, tales inhibidores deben ser 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 VLA_4.

Los grupos de Isopropilideno y bencilideno son los grupos más comúnmente utilizados como grupos protectores 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 está directamente relacionada con la estabilidad de cada molécula protegida. Puesto que la protección ocurre normalmente 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 seis miembros, mientras que los cetales que resultan de la acetonación son generalmente cadenas cerradas de cinco 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 en las Patentes de los Estados Unidos 2,715,121, 4,056,322, 4,735,934, 4,996,195 y 5,010,058,cuyas divulgaciones se incorporan aquí como referencia. Otros métodos de bloqueo también se describen en J. Carbohydr. Chem., 4,227 (1985); 3,331 (1984); Methods in Carbohydr. Chem.,

REDUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PITORAINTA
INTERPRETE OFICIAL
DES No. 323 DEL MIN. DE ...
10 DIC 2000
FOTOCOPIA QUE ES EXACTAMENTE IGUAL AL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

191 (1962); 1,107 (1962); Can J. Chem., 62, 2728 (1984); 47, 1195, 1455 (1969); 48, 1754 (1970) todos incluidos aquí como referencia. La literatura revela que en el caso de la D-glucosa, la cual es bloqueada en las posiciones 1,2;5,6 con el grupo bloqueador Isopropilideno o ciclohexilideno con la posición 3 dejada abierta para pasar por derivación. La actividad terapéutica de las hexosas y sus derivados también son revelados en algunas de las patentes anteriores.

Un objetivo de la presente invención es el de suministrar un proceso para la síntesis de una nueva clase de compuestos que exhiban una actividad importante como antagonistas de VLA_4. Se espera que estos compuestos sean útiles para la inhibición, prevención y supresión de enfermedades alérgicas, autoinmunes e inflamatorias crónicas en las cuales la adhesión mediada por VLA_4 juega un papel patofisiológico importante.

La mayoría de los compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,637,570 han mostrado una actividad significativa en contra del cáncer y fueron desprovistos de cualquier actividad de adhesión anti-celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención fueron designados y sintetizados para mejorar sus propiedades de adhesión anti-celular. Se descubrió que para un compuesto que sea activo como inhibidor de adhesión celular, el azúcar debe tener una parte de carbamato junto con otras funcionalidades.

Un objeto adicional de esta invención es el de proveer un proceso para la preparación de compuestos novedosos basados en carbohidratos solubles en agua, los cuales exhiben una actividad importante para ser usados como antagonistas de adhesión celular. No existe un ejemplo disponible en la literatura en donde los compuestos de la presente invención, que contienen un núcleo de azúcar acoplado con una parte de carbamato, sean utilizados como terapia para la inhibición, prevención y supresión de la adhesión celular mediada por VLA_4 y las patologías relacionadas con dicha adhesión.

10 ABR 2006

La presente invención también incluye dentro de su alcance prodrogas de los compuestos de Fórmula I. En general, dichas prodrogas serán derivados funcionales de estos compuestos los cuales ya se han convertido a los compuestos definidos *en vivo*. Se conocen los procedimientos convencionales para la selección y preparación de prodrogas apropiadas.

La invención también incluye los enantiomeros, diastereomeros, N-Oxidos, polimorfos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, así como metabolitos que tienen el mismo tipo de actividad. La invención además incluye composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de Formula I, o prodrogas, metabolitos, enantiomeros, diastereomeros, N-Oxidos, polimorfos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un excipiente incluido opcionalmente.

Los compuestos de la presente invención fueron investigados para la actividad inhibitoria en ensayo de adhesión celular mediada por VLA_4 y la prueba clásica de hipersensibilidad murina en ratones. Varios compuestos exhibieron una 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 el asma bronquial y la 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 mediano a largo plazo) de drogas, el desarrollo de moléculas pequeñas, es decir inhibidores específicos de adhesión celular disponibles oralmente, sería muy benéfico.

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

NOTARIA 6
CIRCULO DE BOGOTA D.C
OTTO GALVIS
ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA

poniendo en practica la invención. Los objetos y ventajas de la invención podrán ser realizados y obtenidos mediante los mecanismos y combinaciones indicados en la reivindicaciones anexas.

A fin de alcanzar los objetivos indicados anteriormente y de acuerdo con el propósito de la invención tal y como es enmarcado y ampliamente descrito aquí se provee un proceso para la síntesis de derivados de monosacáridos que tienen la siguiente Fórmula I general (tal y como lo demuestran los dibujos anexos), en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} , alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo y R_1 es fenilo, o, - m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula -NHR_3 en donde R_3 es alquilo de C_1 a C_{15} , alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III (Tal como se muestra en los dibujos anexos), en donde n es un número entero hasta 5 y es un anillo heterocíclico de cinco-, seis- o siete- miembros que contiene uno o más heteroátomos, preferiblemente es una parte de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o hexametilenimino.

Se prefieren aquellos compuestos donde R_1 y R_2 no son H al mismo tiempo. La adición de sales ácidas de los compuestos anteriores también se incluye en la invención.

Los compuestos de la presente invención son novedosos y exhiben una potencia considerable en términos de su actividad, la cual se determinó por medio de ensayo *in vitro* de adhesión celular mediada por VLA_4 y prueba *in vivo* de la tumefacción de la oreja en ratones. Los compuestos que fueron encontrados activos en la prueba *in vitro* fueron probados *en vivo*. Algunos de los compuestos de la presente invención resultaron ser antagonistas potentes del VLA_4. La presente invención también ofrece las composiciones farmacéuticas para el posible tratamiento del asma bronquial, y afecciones inflamatorias y autoinmunes.

NOTARIA 70 DE BOGOTA D.C.
CIRCULO OTTO BARRIOS VIS
30 2000
COPIA FOTOCOPIA QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

Además, los compuestos de la invención mencionada pueden ser administrados por vía oral o parenteral.

Los compuestos de Fórmula I tal y como se muestra en los dibujos anexos, de la presente invención, pueden prepararse mediante técnicas bien conocidas en el estado de la técnica y con las cuales el químico típico en química orgánica sintética está familiarizado. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados siguiendo las-siguiente secuencia de reacción novedos e innovadora (Esquema I), tal y como se muestra en los dibujos anexos, las cuales también muestran los grupos R, R_1, R_2 preferidos.

En el esquema 1, los compuestos de la Fórmula II, 2,3-O-isopropil-1-O-alquilo o arilalquilo-6-deoxi-6-aminosubstituido-L-xilo-2-hexulofuranosa, tal y como se muestra en los dibujos anexos, fueron preparados según el método descrito en la Patente Norteamericana No. 5,637,570 y son los productos intermedios para la síntesis de los compuestos de Fórmula I de la presente invención. Así, los siguientes productos intermedios fueron preparados según el proceso descrito en la patente Norteamericana No. 5,637,570:

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenimino-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenimino-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenimino-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

NOTARIA 16 CIRCULO DE BOGOTA D.C. CALLE SANTAFE DE BARRIO GALVIS 10 ABR 2000 LA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063 HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA INTERPRETE OFICIAL RES. No. 324 DEL MINISTERIO

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolodinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolodinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolodinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinilo-1-O-dodecilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinilo-1-O-decilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinilo-1-O-heptilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Así, el compuesto de Fórmula II es tratado con un isocianato apropiado en un solvente adecuado a baja temperatura, preferiblemente a 0-10°C para conseguir los compuestos de Fórmula I de la presente invención.

Se incluye una lista ilustrativa de compuestos particulares de acuerdo con la invención que pueden ser producidos por medio del Esquema I:

No. del Compuesto	Nombre Químico

NOTARIA 16 CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. ANTE BARRIOS GALVIS 10 AGO 2000 ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063 HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA

01 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

02 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

03 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

04 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

05 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

06 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

07 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

08 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

09 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

10 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

11 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

12 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

13 2,3-O-Isopropilideno-l-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

14 2,3-O-Isopropilideno-l-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

15 2,3-O-Isopropilideno-l-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

16 2,3-O-Isopropilideno-l-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-

NOTARIA 16
SANTAFE DE BOGOTA D.C
ARIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL
HILDA AGUILERA DE PEDRAZA
INTERPRETE OFICIAL
DES No 323 DEL MIN DE TRAB
2000/663

deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

17 2,3-O-Isopropilideno-l-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

18 2,3-O-Isopropilideno-l-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

19 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

20 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

21 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

22 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

23 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

24 2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

25 2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

26 2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

27 2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

28 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

29 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

30 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

31 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. OTTO BARRIOS G.
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
MESA ASESORA DE PATENTES
INTERPATENT OFICIAL

260 262

32 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

33 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

34 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

35 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

36 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

37 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

38 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

39 2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

40 2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

41 2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

42 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

43 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

44 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-cloro fenil carbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

45 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

46 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

47 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-

NOTARIA 16 CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. OTTO MORRIOS GALVIS SEP 2000 FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063 NILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA INTERPRETE OFICIAL

6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

48 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

49 2,3-O-Iscpropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

50 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

51 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

52 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

53 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

54 2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

55 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

56 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

57 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

58 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

59 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

60 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

61 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

62 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

NOTARIA 16 BOGOTA D.C
CIRC. DE BARRIOS UNIDOS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA

63 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

64 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

65 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

66 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

67 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

68 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

69 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

70 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

71 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

72 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

73 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

74 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

75 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

76 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

77 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

78 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-

NOTARIA 16
DE BOGOTA D.C
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CORRESPONDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA ACUÑA DE PIPPARITA

etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

79 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

80 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

81 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

82 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

83 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

84 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

85 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

86 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6- (2-etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

87 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

88 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

89 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

90 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

91 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

92 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpiperidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

93 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

NOTARIA 16 CIRCULO DE BOGOTA D.C. OTTO BARRIOS GALVIS 10 ABR 2000 ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL 2000/063 HILDA ROCIO PARADA DE PIEDRAHITA INTERPRETE OFICIAL DES No 3[illegible]

94 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

95 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

96 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

97 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

98 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

99 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

100 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6- (2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

101 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

102 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

103 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

104 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

105 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

106 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

107 2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

108 2,3O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

109 2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-

NOTARIA 16 ... 10 ABR 2000 ... ESTA FOTOCOPIA ES FIEL Y EXACTAMENTE CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063 ... HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA

morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

110 2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

111 2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidino) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

112 2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

113 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

114 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

115 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

116 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

117 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

118 2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

119 2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

120 2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

121 2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa

122 2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

123 2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO MARRIOS GALVIS
15 SEP 2000
FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/065
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
DES No 3/3 101 Bajo la Gestión

Los derivados de azúcar de la presente invención exhiben varias propiedades farmacológicas y son útiles para el tratamiento de animales y mamíferos con

varias afecciones inflamatorias y autoinmunes, tales como el asma bronquial, la artritis reumatoide, la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple, la psoriasis y el rechazo de aloinjerto.

Los compuestos amino libres de la invención son básicos y forman sales ácidas orgánicas e inorgánicas. Las sales resultantes son útiles por sí mismas, y en la composición terapéutica y en el método de utilización, etc. Estas sales pueden ser preparadas por las técnicas usuales del estado de la técnica anterior, tales como la suspensión del compuesto en agua y luego adición de un equivalente del ácido orgánica o mineral deseado. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido maleíco, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido acético, ácido p-aminobenzoico, ácido oxálico, ácido succínico y ácido glucorónico, etc. La solución neutral de la sal resultante es sometida a evaporación rotatoria 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 la amina libre en un solvente orgánico adecuado y añadiendo exactamente un equivalente del ácido deseado al mismo solvente y agitando la solución a 0-5°C causa la precipitación de la sal de amina, la cual es luego filtrada, lavada con el solvente y secada. Las sales de amina son frecuentemente preferidas para ser usadas en la formulación de composiciones terapéuticas dado que son cristalinas y relativamente más estables y no-higroscópicas. Las sales de amina también se adaptan mejor que las aminas libres para la inyección intramuscular.

NOTARIA 1
CIRCULO DE BOGOTA D.C
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA ES IGUAL EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

Por sus valiosas propiedades farmacológicas, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a un paciente humano o animal para tratamiento por vía oral, tópica, rectal, internasal, o por vía parenteral. Cuando la composición terapéutica sea administrada por vía oral, se prefiere que los

REPRODUCCION OFICIAL No. 2005/063
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN

compuestos de la presente invención sean mezclados con un relleno y/o aglutinante anterior, 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 saborizado para la administración oral. Una sal del ácido libre normalmente se prefiere cuando el compuesto se administra por vía 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 la sal básica fisiológicamente aceptable del mismo. La posología puede variarse dentro de limites 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 concentración micromolar baja, la cual es terapéuticamente eficaz, y se puede incrementar la dosis a gusto, hasta la máxima dosis tolerada por el paciente.

Los ejemplos mencionados más adelante demuestran el proceso sintético general así como la preparación especifica de los compuestos preferidos. Los ejemplos se exponen con el fin de ilustrar los detalle de la invención y no deben ser restringidos de modo que limiten el alcance de la presente invención.

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
C. BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

DETALLES EXPERIMENTALES

Varios solventes fueron secados utilizando una variedad o agentes secantes según el proceso descrito en la literatura. Los solventes húmedos dieron rendimientos deficientes de los productos. Los espectros IR se registraron como nujol mulls o una película delgada y clara en un instrumento Perkin Elmer

TRADUCCION OFICIAL
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL 2000/063

270
268

Paragon. Los datos (H,C) de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se registraron en un instrumento Varian XL-300 MHz utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Se obtuvieron Espectros de Masa de Ionización Química (CIMS -por su sigla en Inglés "Chemical Ionization Mass Spectra") en 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 fuente).

EJEMPLO - 1

Preparación de 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 48)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α,L-xilo-2-hexulofuranosa (preparada según el método informado en la Patente Norteamericana No. 5,637,570) (2.0 gm) se disolvió en cloruro de metileno seco (20 ml) y a ésta solución se le agregó isocianato de fenilo (0.64 gm) por gotas con agitación a 0-10°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante un periodo de 2 horas. Luego se lavó con agua (2 veces x 5 ml) y salmuera (2 veces x 5 ml). La capa orgánica fue secada y el solvente fue removido. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía de columna y eludido con etilacetato en hexano al 50%. Rendimiento del producto puro: 61%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados en forma similar por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α,L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

NOTARIA 16
CIRCULO DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS CALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 49)

REDUCCION OFICI... No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIÑANIETA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL ...

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa(Compuesto No. 50)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 51)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 52)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 108)

EJEMPLO - 2

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 08)

A una solución de 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparada como se describe en el ejemplo 1 mediante el remplazo del grupo hexametileimino con pirrolidina en la posición 6, 1.9 g) en cloruro de metileno (20 mL), se le añadió isocianato de fenilo (0.56 gm) por gotas a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces x 10 ml), y con una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y el solvente se removió con un evaporador rotatorio. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía de columna instantánea usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexanos al 30%. El rendimiento del producto puro fue 1.0g (53.80%).

10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2000/065

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 04)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 05)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 06)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 07)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 02)

EJEMPLO - 3

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 23)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con el grupo morfolina en la posición 6, 2.0 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL). A ésta solución se le añadió isocianato de fenilo (1.0 mL) por gotas a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces, 10 ml), secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y el solvente fue removido usando un evaporador rotatorio. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía instantánea

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA 6 ABR 2000

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/663 MILDA AGUILERA DE PROSPERITA

usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexano al 30%. El rendimiento del producto puro fue 1.20 g (54.6%).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 19)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 20)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 21)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 22)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 109)

EJEMPLO - 4

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 33)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con el grupo piperidino en la posición 6, 2.0 g) se disolvieron en cloruro de metileno (20 mL). A ésta solución se le agregó isocianato de fenilo (0.58 gm) por gotas a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante

NOTARIA 10 DE BOGOTA D.C. CIRCULO DE OTTO ARRIOS GALVIS ABR 2000 ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVO A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2003/663 MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA INTERPRETE OFICIAL RES. No. 323 DEL

2 horas. La reacción se supervisó con cromatografía de capa delgada (TLC). La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 mL), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces, 10 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y el solvente fue removido usando un evaporador rotatorio. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía instantánea usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexano al 30%. El rendimiento del producto puro fue 0.90 g (35.1%).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado;

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 34)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 35)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 36)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 37)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 110)

NOTARIA 15
CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REDUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PROHARITA
INTERPRETE OFICIAL
DES No 323 DEL MIN OF HACIENDA

EJEMPLO - 5

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 68)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con el grupo 2-etilpirrolidinilo en la posición 6, 1.5 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL). A ésta solución se le añadió isocianato de fenilo (1.0 mL) por gotas a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción se supervisó con TLC. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 mL), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces 10 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y el solvente fue removido usando un evaporador rotatorio. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía instantánea usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexano al 30%. El rendimiento del producto puro fue 1.1 g (60.2%).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 64)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 65)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 66)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-

NOTARIA 16
DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/065
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 67)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 111).

EJEMPLO - 6

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 93)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado como se describe en el ejemplo 1 por medio de remplazar el grupo hexametileimino con el grupo 2-etilmorfolinilo en la posición 6, 2.0 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL). A ésta solución se le añadió isocianato de fenilo (0.56 g) por gotas a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción se supervisó con TLC. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 mL), seguido por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces 10 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y el solvente fue removido usando un evaporador rotatorio. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía instantánea usando sílica gel y eludido con etilacetato en hexano al 30%. El rendimiento del producto puro fue 0.75g (30.4%)

Los siguientes compuestos fueron sintetizados en forma similar mediante la reacción de 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato adecuado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 94)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
ALVARO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
BOLSA AGRICOLA DE PEDRARITA
INTERPRETE OFICIAL

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 95)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 96)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 97)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 112)

EJEMPLO - 7

Preparación de 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 08)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 58%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado;

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 09)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 10)

NOTARIA 16 CIRCULO DE BOGOTA D.C. DR. CARLOS GALVIS 10 ABR 2000 ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063 HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA INTERPRETE OFICIAL RES. No 373 DEL MIN. DE JUSTICIA

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 11)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 12)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 01)

EJEMPLO - 8

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 23)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 61%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 24)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 25)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 26)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
DES No 323 DEL MIN DE ...

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 27)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 113)

EJEMPLO - 9

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 53)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 69%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados en forma similar por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 54)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 55)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 56)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 57)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO MORRIOS G LUIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

DIRECCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato))-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 114)

EJEMPLO - 10

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 38)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 74%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 39)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 40)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 41)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 42)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 115)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BIBIA AGUILERA DE PEDRANTA
INTERPRETE OFICIAL

EJEMPLO - 11

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidilino)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 68)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidilino)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 74%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidilino)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 69)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 70)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 71)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 72)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 116)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

EJEMPLO - 12

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 98)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 72%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 99)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 100)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 101)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 102)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 117)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D C
OTONIARDOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. OF JUSTICIA

EJEMPLO - 13

281

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6- pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 13)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 85.4%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 14)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 15)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 16)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 17)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 118)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

EJEMPLO - 14

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6- morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 28)

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/183
HILDA AGUILERA DE PILONIETA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No 323 DEL MIN. OF JUSTICIA

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6- morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 79%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 29)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-tolilocarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 30)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 31)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 32)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 119)

EJEMPLO - 15

Preparación de 2,3-,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6- hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 58)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
ESCRIBANO RIOS GALVIS
10 ABR 2000
FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

6- hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 91%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 59)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 60)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 61)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 62)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 120)

EJEMPLO - 16

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 43)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 de arriba, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 47.6%.

NOTARIA 16
SANTAFE DE BOGOTA D.C
CIRCULO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2001063
REDA AGUILERA DE PHORABITA
INTERPRETE OFICIAL

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa ((Compuesto No. 44)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 45)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 46)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 47)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 121)

EJEMPLO - 17

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 73)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 68%.

10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 74)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 75)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 76)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 77)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 122)

EJEMPLO - 18

Preparación de 2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 103)

Este compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 anterior, por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenilo a 0-10°C. El rendimiento del producto puro fue 75.8%.

ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
2000

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE RELACIONES

Los siguientes compuestos fueron sintetizados similarmente por medio de hacer reaccionar 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 104)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 105)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 106)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 107)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 123)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA 16
CIRCULO DE BOGOTA D.C
OTTO ARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

287 299

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar compuestos de Fórmula I (como los que muestran las figuras anexas), y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas o metabolitos o polimorfos, en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R_1 es fenilo, o-, m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula $-NHR_3$ en donde R_3 es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III, como los que se muestran en los dibujos anexos, en donde n es un número entero hasta 5 y N◯ es un anillo heterocíclico de cinco miembros, seis miembros o siete miembros que contiene uno o más heteroátomos, preferiblemente N◯ es pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino, por medio de tratar el compuesto de Formula II con un isocianato adecuado y en un solvente adecuado a baja temperatura (Esquema I) tal y como se muestra en los dibujos anexos.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de los siguientes compuestos:

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 01)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 02)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 03)

NOTARIA 16 CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. OTTO BARRIOS GALVIS 10 ABR 2000 ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063 BILDA AGUILERA DE PEDRARIA INTERPRETE OFICIAL DES No 823 DEL MIN. DE JUSTICIA

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 04)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 05)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 06)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 07)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo - α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 08)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 09)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 10)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 11)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 12)

2,3-O-Isopropilideno-l,O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 13)

2,3-O-Isopropilideno-l,O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 14)

2,3-O-Isopropilideno-l,O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 15)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
LA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/663
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No 323 DEL MIN. DE HACIENDA

2,3-O-Isopropilideno-l,O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 16)

2,3-O-Isopropilideno-l,O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 17)

2,3-O-Isopropilideno-l,O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 18)

2,3-O-Isopropilideno-1,O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 19)

2,3-O-Isopropilideno-1,O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 20)

2,3-O-Isopropilideno-1,O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 21)

2,3-O-Isopropilideno-1,O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 22)

2,3-O-Isopropilideno-1,O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 23)

2,3-O-Isopropilideno-1,O- decilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 24)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 25)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 26)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 27)

NOTARIA 36
CIRCULO DE BOGOTA D.C
OTTO GARCIA GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
ANDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
Res No 323 DEL MIN DE JUSTICIA

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 28)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 29)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6- morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 30)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 31)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 32)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 33)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 34)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 35)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 36)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 37)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 38)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 39)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
DR. BARRIOS GALVIS
10 ABR. 2000
FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/663
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE RELACIONES

291-295

2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 40)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 41)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 42)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 43)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-cloro fenil carbamato)-6-deoxi -6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 44)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6- piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 45)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 46)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 47)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 48)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 49)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 50)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 51)

NOTARIA 3
10 ABR 2008
LA COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
RUDA AGUILERA DE PEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
ART. 32 DEL MIN. DE INTERIOR

292294

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 52)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 53)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- decilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 54)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 55)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 56)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 57)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 58)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 59)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6- hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 60)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 61)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 62)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 63)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
LUIS ALBERTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 64)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 65)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 66)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 67)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 68)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 69)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 70)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 71)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 72)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 73)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 74)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 75)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO MORALES RIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE RELACIONES

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 76)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 77)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 78)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 79)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 80)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 81)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 82)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 83)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 84)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 85)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 86)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 87)

10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA ES IGUAL A LA QUE TUVE A LA VISTA
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 88)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 89)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 90)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 91)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilpiperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 92)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 93)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 94)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 95)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 96)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 97)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 98)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 99)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
SILBA AGUILERA DE PEDRARITA
INTERPRETE OFICIAL

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 100)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 101)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 102)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(fenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 103)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-clorofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 104)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-tolilo carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 105)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-metoxifenil carbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 106)

2,3-O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(p-nitrofenil carbamato)-6-deoxi -6-etilmorfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa. (Compuesto No. 107)

2,3O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metil carbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 108)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 109)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 110)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidino) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 111)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
MESA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL

2,3,O-Isopropilideno-1-O-dodecilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilmorfilinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 112)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 113)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 114)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 115)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2- etilpirrolidinilo) -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 116)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-decilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 117)

2,3,O-Isopropilideno-1-O-heptilo-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinilo-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 118)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 119)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenimino -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 120)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinilo -α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 121)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 122)

2,3,O-Isopropilideno-1-O- heptilo -4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinilo)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (Compuesto No. 123)

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BILDA AGUILERA DE PEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL

NOTARIA 16
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
10 ABR 2000
FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto como el definido en las reivindicaciones 1 o 2 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

4. Un método de prevención, inhibición, o supresión de la adhesión celular en un animal, que incluye la administración a dicho animal, de los compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I tal y como se muestra en los dibujos anexos y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, prodrogas, o metabolitos o polimorfos, en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R_1 es fenilo, o-, m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula $-NHR_3$ en donde R_3 es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III, tal y como se muestra en los dibujos anexos, en donde n es un número entero hasta 5 y es un anillo heterocíclico de cinco miembros, seis miembros o siete miembros que contiene uno o más heteroátomos, preferiblemente es partes de pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino.

5. Un método de tratamiento para 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 consiste en la administración a dicho animal de los compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I, tal y como se muestran en los dibujos anexos, en donde R es alquilo de C_1 a C_{15} ,alqueno, alquino (cadena recta o ramificada), arilo, arilo sustituido o alquilarilo, R_1 es fenilo, o-,m- o p-clorofenilo, tolilo, metoxifenilo o nitrofenilo y R_2 es H, pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino o un radical de fórmula $-NHR_3$ en donde R_3 es alquilo de C_1

NOTARIA 5 ... 10 ABR 2000 ... ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

REPRODUCCION OFICIAL No. 20001065 ... EMBAJADA AGUILERA DE PIEDRAHITA ... INTERPRETE OFICIAL

a C_{15} ,alqueno o alquino (cadena recta o ramificada) o un radical de Fórmula III, tal y como se muestra en los dibujos anexos, en donde n es un número entero hasta 5 es un anillo heterocíclico de cinco miembros, seis miembros o siete miembros que contiene uno o más heteroátomos, preferiblemente es pirrolidinilo, piperidinilo, morfilinilo o hexametilenimino.

6. El método de prevención, inhibición, o supresión de la adhesión celular en un animal, que consiste en la administración a dicho animal de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con al reivindicación 3.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho método es usado para prevenir, inhibir o suprimir la inflamación asociada con adhesión celular.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho método es usado para prevenir, inhibir o suprimir la respuesta inmune o autoinmune asociada con la adhesión celular.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 en donde dicho método es usado para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en el asma, la artritis, la psoríais, el rechazo de trasplante, la esclerosis múltiple, la diabetes y la enfermedad intestinal inflamatoria.

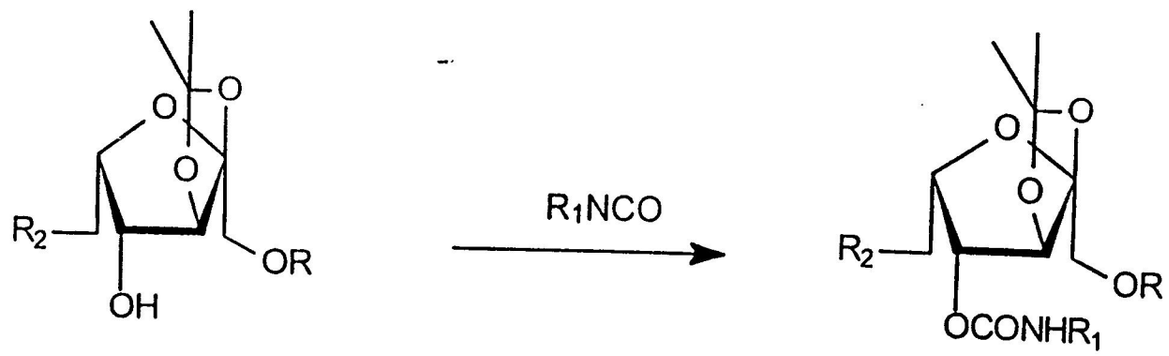
10. El proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula I substancialmente tal y como aquí se describen y se ilustran por medio de los ejemplos.

Para RANBAXY LABS LTD.
(Firma)
(Dr. DHARAM VIR)
CIENTÍFICO SENIOR DE INVESTIGACIÓN

NOTARIA 6
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

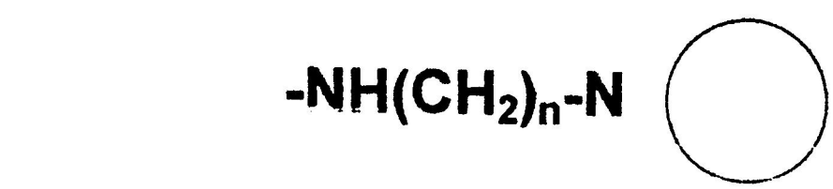
REPRODUCCION OFICIAL No. 2000/063
BLIDA ARMERA DE PERMANTA
INTERPRETE OFICIAL

ESQUEMA I



FORMULA II

FORMULA I



FORMULA III

(Sello a Tinta: CERTIFICADO, (Firma Ilegible), Oficina Administrativa, Secretario, Asistente de la Cámara de Comercio e Industria, Nueva Delhi)

(Legalización:Sellos a Tinta: 1137855 Oficina Administrativa, Secretario, Asistente de la Cámara de Comercio e Industria, Nueva Delhi, Febrero 18, 2000)

(Legalización: Sello a Tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores, Nueva Delhi)

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 MAR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
BOLSA AGRICOLA DE PRODUCTIVA
INTERPRETE OFICIAL

351 303 220

Gobierno de la India

División de la Oficina de Patentes

Municipal Market Building, Piso III

Karol Bagh, Nueva Delhi - 110005

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de conformidad con lo estipulado en la Ley de Patentes, 1970, por el presente certifico que adjunto al presente se encuentra una fotocopia de la especificación completa y Hojas de Dibujos presentadas en relación con la Solicitud de Patente No. 86/Del/99

Da fé mi firma hoy, 1ero de Febrero del 2000.

(Firmado)

(H.C. Bakshi)

Contralor Encargado de Patentes y Diseños)

(Nota: en todas las páginas del documento aparece el Sello a Tinta de la Cámara de Comercio e Industria de Nueva Delhi, con fecha Febrero 17, 2000)

(Sello a Tinta: CERTIFICADO, (Firma Ilegible), Oficina Administrativa, Secretario, Asistente de la Cámara de Comercio e Industria, Nueva Delhi)

(Sello de Oblea)

(Legalización: Sellos a Tinta: 1137856 Oficina Administrativa, Secretario, Asistente de la Cámara de Comercio e Industria, Nueva Delhi, Febrero 18, 2000)

(Legalización: Sello a Tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores, Nueva Delhi)

EN ESPAÑOL: Legalización de la firma del Secretario de la Oficina del Ministerio de Relaciones Exteriores, Nueva Delhi, Kishan Swarup, por el Consulado de Colombia en Nueva Delhi No. 151/2000. Pagado el Impuesto de Timbre y Derechos Consulares US$ 22.oo.

NOTARIA 6 CIRCULO DE BOGOTA D.C. OTORGADA EL 18 FEB 2000 ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCION OFICIAL No. 000063 DEBA ANGELA DE PEDRANITA INTERPRETE OFICIAL

Legalización de la firma del Cónsul por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, No. 132865 de Marzo 9 del 2000.

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

Santafé de Bogotá, Marzo 31 del 2000.

TRADUCCION OFICIAL No. 2000/063
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 372 DEL MIN.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
APR 3 2000 12:59
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
039625
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
10 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

323 305

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001575 00000002 Folios: 59
Fecha (AMD): 2000-04-14 15:17:13
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. 00001575
Solicitud para la Patente de Invención denominada "Derivados de Monosacáridos Como Inhibidores de Adhesión Celular"
Solicitante: Ranbaxy Laboratories Limited

Prioridades
Solicitudes de Patente Nos. 09/276,368 presentada ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos de América el día 25 de Marzo de 1.999, y No. 86/Del/99 presentada ante la Oficina de Patentes de la India el 15 de Enero de 1.999

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. 0066 notificado por estado el 2 de Marzo de 2.000 y al Concepto Técnico No. 268.

Prioridad

Las copias auténticas de las solicitudes de Patente Nos. 09/276,368 presentada ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos de América el día 25 de Marzo de 1.999, y No. 86/Del/99 presentada ante la Oficina de Patentes de la India el 15 de Enero de 1.999, 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.

Poder

A efectos de presentar nuevamente el poder a mí conferido por **Ranbaxy Laboratories Limited**, solicito al Despacho una prórroga del término concedido mediante el Auto No. 0066 notificado el 2 de Marzo de 2.000. Para tal efecto adjunto el recibo oficial de caja No. por valor de $50.000.oo por concepto de los gastos adminstrativos correspondientes.

Documentación / Anexos

Adjunto a este escrito los siguientes documentos:

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Nuevo capítulo descriptivo.
3. Nueva tarjeta de archivo temático.
4. Nueva tarjeta de archivo de propietarios.
5. Nuevo extracto para la publicación.
6. Arte final del dibujo característico según las exigencias legales.
7. Nuevos dibujos correctos, según las exigencias legales.
8. Recibo oficial de caja No. 19,579 por valor de **$68.000.oo** por concepto de modificación de la solicitud.
9. Recibo oficial de caja No. 7,759 por valor de $50.000.oo por concepto de los gastos adminstrativos correspondientes a la prórroga del término para la nueva presentación del poder a mí conferido por **Ranbaxy Laboratories Limited.**

305 307

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

AMR/d:/modelos/memorial/respauto.doc/

VENCE 31-05-02

306 305

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO OFICIAL DE CAJA . 7,757
FECHA : FEBRERO 2 DE 2000

CONCEPTO	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LICENCIAS Y CERTIFICADOS ASOCIACIONACION	CHEQUE CORRIENTE	BANCO				

CANT.	IDENTIFICACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	51005 01 08	FOTOCOPIA DE TERMINOS	5
		TOTAL	5

SON: CINCO MIL PESOS

FIRMA Y SELLO

RECIBIDO EN CAJA ANEXADO AL EXPEDIENTE No. 00001575

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

307 309

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 19,579
FECHA : MARZO 23 DE 2000

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

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

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	$ 60,000.00
		TOTAL :	$ 60,000.00

SON: SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____ 00001575

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DATOS DEL SOLICITANTE

2

(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. NAWAL KISHORE
3. JANG B. GUPTA 4. VISHWAS D. JOSHI

Dirección y Domicilio 1. B-5/5 DLF PHASE-I, QUTAB ENCLAVE, GURGAON, HARYANA 122 001 INDIA.
2. C/O 1534, SECTOR 13, KURUKSHETRA, HARYANA 136 118 INDIA
3. 349, SECTOR-14, GURGAON, HARYANA 122 001 INDIA
4. RANBAXY RESEARCH LABS 220, A1, PHASE 1, OKHLA INDUSTRIAL AREA, NEW DELHI 110 020 INDIA

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

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

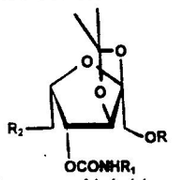
PRIORIDAD REIVINDICADA **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
INDIA	ENERO 15, 1999	86/Del/99
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MARZO 25, 1999	09/276,368

(51) **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2 Este invento se relaciona en general a compuestos por ejemplo el contenido en la estructura de la Fórmula I:



y sus sales, ésteres, enanciómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, pro-medicamentos, metabólicos o poliformos que sean famarcológicamente aceptables, en los que R sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene, alkyne (cadena recta o ramificada), aril, substitución de aril o álcaliaril y R_1 sea fenil o-, m- or p-clorofenil, tolil, metoxifenil o nitrofenil y R_2 sea H, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o hexametilenoimino o una radical de la fórmula NHR_3, en la que R_3 sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene o alkyne (cadena recta o ramificada), y procesos para sintetizar derivados del ácido hexulofuranosónico 2-3-O-isopropilideno-α-L-xilo-2. Los compuestos de este invento son útiles, entre otras aplicaciones, para la inhibición y prevención de la adhesión celular y patologías en las que interviéne la adhesión celular, que incluyen enfermedades inflamatorias y auto-inmunes, tales como asma bronquial, artritis reumática, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, rechazo a injertos alopáticos y psoriasis. Este invento también se relaciona con los compuestos farmacológicos que contienen derivados de ácido hexulofuranosónico 2-3-O-isopropilideno-α-L-xilo-2 y los métodos para tratar las patologías que se han anotado anteriormente.

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	X
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	X
Traducción oficial	X
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	X
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para resumen o para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms.	X

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

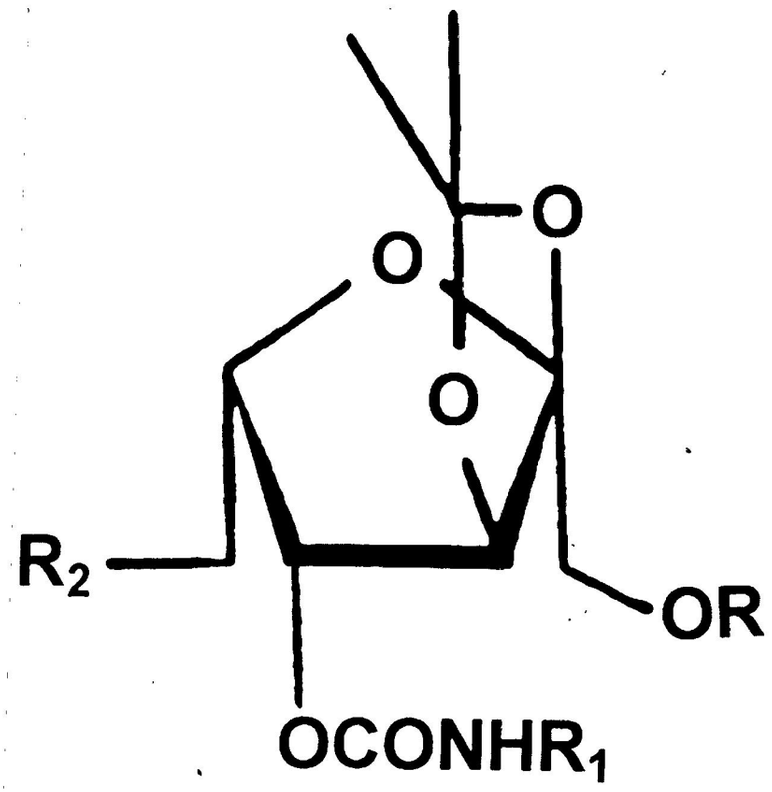
FIRMA DEL APODERADO **C.C.** **TP No.**

313
310

OBSERVACIONES:

Se retiró tarjeta para el archivo temático (folio 313).
tarjeta de propietarios : folio 314
Arte final tamaño 12 x 12 cm : folio 315
Extracto para publicación : folio 312

202039
7 marzo 102


O
O
O
R2
OR
OCONHR1

DERIVADOS DE MONOSACÁRIDOS COMO INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR

CAMPO DEL INVENTO

Este invento se relaciona en general con compuestos y procesos para sintetizar derivados de del ácido hexulofuranosónico 2-3-O-isopropilideno-α-L-xilo-2. Los compuestos de este invento son útiles, entre otros, debido a la inhibición y prevención de adhesión celular y patologías en las que media la adhesión celular, incluyendo enfermedades inflamatorias y auto-inmunes, tales como asma bronquial, artritis reumática, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, rechazo al injerto alopático y psoriasis. Este invento también se relaciona con compuestos farmacológicos que contengan derivados del ácido hexulofuranosónico 2-3-O-isopropilideno-α-L-xilo-2 y los métodos para tratar patologías tales como las anotadas anteriormente.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

La adhesión celular constituye un proceso mediante el cual las células se asocian unas con otras y emigran hacia metas específicas ubicadas dentro de la matriz extracelular. Moléculas especializadas, denominadas moléculas de adhesión celular (CAMs), median en estas reacciones. Se ha demostrado que las CAMs participan en varias interacciones de célula a célula, de célula a matriz extracelular, y de plaqueta a plaqueta. Las CAMs influyen sobre la adhesión de leucocitos al endotelio vascular, su migración transendotelial, retención en sitios extravasculares, así como en la activación de células T y células eosinófilas. Estos procesos son de extrema importancia dentro de la

integrales desde el exterior de las células hacia el interior de las células, y vice-versa. Las integrales pueden clasificarse sobre la base de las sub-unidades beta que contengan. Por ejemplo, la subfamilia beta-1 contiene una subunidad beta-1 que está enlazada sin covalencia a una de las 10 diferentes subunidades alfa.

La integral alfa-4 beta-1, también conocida como VLA4 (antígeno 4 de activación muy retardada), es un miembro de la familia integral beta-1 y comprende subunidades alfa-4 y beta-1. La VLA4 interactúa con dos ligantes específicos - la molécula vascular de adhesión celular (VCAM-1) y la región CS1 de la conexión fibrosa de proteína. La adhesión asistida por la VLA4 es de gran importancia para el proceso de migración transendotelial de los leucocitos. La ligación de VLA4 es seguida por una redistribución gruesa del citoesqueleto, lo cual conduce a un aplanamiento de las células a lo largo de las paredes de la vena, seguida por la expresión de moléculas específicas que digieren la pared celular del endotelio y el diapédesis. Una vez ubicada en la región extraluminal, las interacciones de VLA4 con la conexión fibrosa extracelular desempeñan una función crucial para la migración de leucocitos hacia el sitio de la inflamación, con la proliferación de células T, expresándose como citocinéticos y mediadores inflamatorios. Además, el enlace de VLA4 proporciona señales co-estimulativas a los leucocitos, lo cual trae como resultado una mejor inmuno-reactividad. Por ende, los antagonistas VLA4 --apropiados en teoría -- mejorarían la respuesta inmunológica a través de una doble acción—la inhibición del reclutamiento de células T en el sitio de la inflamación y la inhibición de la activación co-estimulante de las células inmunes.

A este respecto, se ha demostrado que los inhibidores de interacciones VLA4 exhiben efectos terapéuticos benéficos en varios modelos animales de enfermedades inflamatorias y alérgicas, incluyendo el asma alérgica en ovejas (Abraham et al, Revista de investigación clínica *J. Clin. Invest.* 1994;93:776); artritis (Wahl et al, J. Clin. Invest. 1994;94:655); encefalomielitis alérgica experimental (Yednock et al, Nature (Londres), 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, (Academia Nacional de la ciencia) *Proc.*

Natl. Acad. Sci. (Estados Unidos) 1993;90:10494); y enfermedad inflamatoria de los intestinos (Podolsky et al, J. Clin. Invest. 1993;92:372).

La región CS1 central de la conexión fibrosa involucrada en la interacción con la VLA4 fue identificada como el tripéptido Leu-Asp-Val (LDV) (Komoriya et al, Revista de Biología Química (*J. Biol. Chem.*_1991;266:15075). Varios péptidos que contienen la secuencia LDV fueron sintetizados y se demostró que inhibían *in vivo* la interacción de VLA4 a sus ligantes (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 publicación WO91/4862 de PCT).

Pese a estos avances, persiste la necesidad de contar con inhibidores pequeños y específicos para las moléculas de adhesión celular que dependen de la VLA4 . Idóneamente, tales inhibidores serían solubles en agua, contando con eficacia oral. Tales compuestos proporcionarán agentes útiles para el tratamiento, prevención o supresión de varias patologías inflamatorias que cuentan con el enlace de medicación de la VLA4 .

Por lo general, se conoce que los grupos de isopropilideno y benzilideno son los grupos protectores que más comúnmente se utilizan dentro de la química de carbohidratos. Aunque ambos grupos se introducen en una molécula bajo condiciones similares, la ubicación de la protección puede diferir mucho, y esta diferencia está directamente relacionada con la estabilidad de cada molécula que se protege. Como la protección se produce normalmente bajo condiciones que permiten una reversibilidad, la reacción prosigue hasta que se alcanza un equilibrio. La distribución de productos al punto de equilibrio queda determinada por sus estabilidades termo-dinámicas relativas. En otras palabras, estas reacciones están termodinámicamente controladas. Los grupos de benzilideno prefieren ser parte de anillos acetales de 6 miembros, mientras que los quetales que resultan de la acetonación son por lo general anillos de 5 miembros. La diferencia se atribuye al efecto que tienen los sustitutos del metil y fenil sobre la estabilidad de los sistemas particulares de anillos. Estos métodos de bloqueo quedan descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 2,715,121, 4,056,322, 4,735,934, 4,996,195 y 5,010,058, cuya divulgación forma parte de

este documento por referencia. Otros métodos de bloque también quedan descritos en la revista Química de Carbohidratos (*J. Carbohydr. Chem.* 1985;4:227 y 1984;3:331; Métodos en Química de Carbohidratos. 1962;1:107 y 1962;1:191; Can J. Chem. 1984;62:2728, 1969;47:1195, 1455, y 1970;48:1754, todas las cuales quedan incorporadas a este documento por referencia. Las técnicas anteriores en esta materia revelan que la D-glucosa se bloquea en las posiciones 1,2; 5,6, ya sea con el grupo de bloqueo de isopropilideno o ciclohexilideno, dejando abierta la posición de tres puntos para que se produzca una derivación. La actividad terapéutica de hexosas y sus derivados también quedan divulgadas en las mencionadas técnicas anteriores.

Los compuestos del presente invento fueron revisados con respecto a su actividad inhibitoria dentro del ensayo de adhesión celular con la mediación de la VLA_4 y el clásico ensayo de hipersensibilidad al murino en los ratones. Varios compuestos exhibieron una importante actividad inhibitoria en ambas pruebas. Las sales de estos compuestos podrían ser fácilmente disueltas en agua y utilizadas en el tratamiento de desórdenes crónicos, alérgicos, auto-inmunes e inflamatorios en los que media la adhesión celular, tales como asma bronquial y artritis reumática. Parte de la técnica anterior describe el desarrollo de derivados péptidos a manera de antagonistas de la adhesión celular para el tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo, debido a que el tratamiento de enfermedades crónicas precisa de la prolongada administración (plazo medio a largo plazo) de medicinas, el desarrollo de inhibidores de adhesión celular que sean específicos e ingeridos oralmente, conllevarían mucho beneficio.

No existe un ejemplo disponible en las técnicas anteriores, en el que los compuestos que contienen un núcleo azucarado combinado con partes de carbamato según el presente invento, se utilicen como terapia para la inhibición, prevención y supresión de la adhesión celular en la que medie la VLA_4 y patologías asociadas con tal adhesión.

316 32

RESUMEN DEL INVENTO

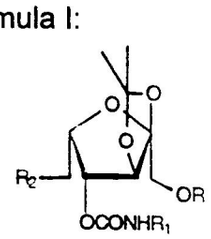
Uno de los objetivos del presente invento es el de proporcionar un proceso para sintetizar una nueva clase de compuestos que exhiban importante actividad como antagonistas VLA4 .

La mayoría de los compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,637,570 han demostrado importantes actividades anti-cancerígenas que estaban desprovistas de cualquier tipo de actividad anti adhesión celular. Por lo tanto, los compuestos del presente invento fueron diseñados y sintetizados de tal manera que afiancen las propiedades celulares anti-adhesivas. Se descubrió que, para que un compuesto sea activo como inhibidor de adhesión celular, es mejor que el azúcar tenga una parte de carbamato, junto con otras funciones.

Otro de los objetivos de este invento es el de proporcionar un proceso para la preparación de innovadores compuestos basados en carbohidratos que sean solubles en agua y que tengan una importante actividad que pueda utilizarse como antagonista de la adhesión celular.

Otros objetivos y ventajas del presente invento serán vertidos en la descripción que sigue, los mismos que serán evidentes al momento de describirlos, y también podrán ser aprendidos a través de la aplicación del invento. Los objetivos y ventajas de este invento pueden plasmarse en realidad y obtenerse a través de los mecanismos y combinaciones que se señalan en las reivindicaciones que se anexan.

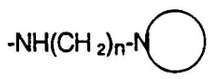
A fin de alcanzar los antes mencionados objetivos, y de conformidad con uno de los aspectos del presente invento, se proporciona un proceso para lograr la síntesis de derivados monosacáridos y sus derivados en sí, que tienen la estructura contenida en la Fórmula I:



FORMULA I

en la que R es C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene, alkyne (cadena recta o ramificada), aril, aril o alquilaril substituido, R_1 es fenil , o,- m- or p-clorofenil, tolil,

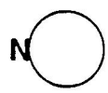
metoxifenil o nitrofenil y R_2 es H, pirrolidinil, piperidinil, morfilinil o hexametilenoimina o una radical de la fórmula - NHR_3 en la que R_3 es C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene o alkyne (cadena recta o ramificada) o una radical de la Fórmula III:



FORMULA III

en la que un constituye un número entero hasta 5 y

es un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros, que contiene uno o más heteroátomos, y donde preferentemente



es en parte pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o hexametilenoimino.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que R_1 y R_2 no son a la vez H. La adición de sales ácidas a los anteriores compuestos también forma parte del invento.

De acuerdo con otro aspecto del presente invento, se proporciona una lista de compuestos según consta a continuación en la descripción de la sección del invento.

De acuerdo con otro aspecto del presente invento se han previsto métodos para prevenir, inhibir o suprimir la adhesión celular en un animal (el término animal según se utiliza aquí incluye a humanos o mamíferos), y comprende la administración de los compuestos anteriormente descritos a dicho animal.

De acuerdo con otro aspecto del presente invento, se ha previsto un método para el tratamiento de un animal que padece de asma bronquial, artritis reumático, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, psoriasis, rechazo a injerto alopático, y otros desórdenes inflamatorios y/o de auto inmunidad, y que comprende la administración de los anteriormente compuestos a dicho animal.

De acuerdo con otro aspecto del presente invento, se ha previsto un método para prevenir, inhibir o suprimir inflamación asociada con la adhesión celular, mediante los compuestos antes descritos en este documento.

De acuerdo con aún otro aspecto del presente invento, se proporciona un método para prevenir, inhibir o suprimir la adhesión celular asociada con respuestas inmunes o auto inmunes, a través de los compuestos anteriormente descritos.

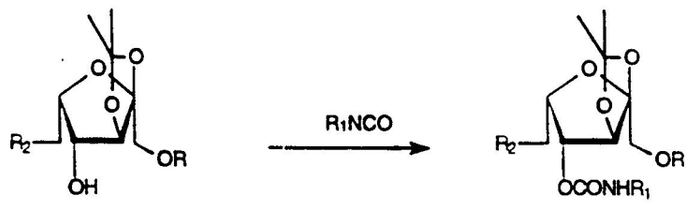
De acuerdo con otro aspecto del presente invento, se prevé un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada de entre el grupo consistente de asma, artritis, psoriasis, rechazo a injerto alopático, arterioesclerosis múltiple, diabetes y enfermedad inflamatoria del intestino, utilizando para ello los compuestos que se han descrito con anterioridad en este documento.

Los compuestos del presente invento son nuevos y exhiben importante potencia en términos de su actividad, lo que ha sido determinado a través de un ensayo de adhesión celular *in vitro* con mediación de la VLA_4 y la prueba *in vivo* de hinchazón de oreja en un ratón. Estos compuestos, que se encontró que eran activos dentro del ensayo *in vitro,* fueron luego comprobados *in vivo*. Se encontró que algunos de los compuestos del presente invento constituían potentes antagonistas VLA_4. Por lo tanto, el presente invento proporciona composiciones farmacéuticas para el posible tratamiento de asma bronquial y otros desórdenes inflamatorios y auto inmunes. Además, los compuestos del anterior invento pueden ser administrados oralmente o intravenosamente.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

Los compuestos del presente invento pueden ser preparados a través de técnicas bien conocidas en el campo y que les son familiares al químico sintético u orgánico común. Además, los compuestos del presente invento pueden ser preparados a través de la siguiente secuencia de reacción que resulta nueva e inventiva, que también ha demostrado ser preferida por los grupos R, R_1 y R_2 .

ESQUEMA I



FORMULA II **FORMULA I**

Los compuestos 2,3-0-Isopropil-1-0-alquil o arilalquil-6-deoxi-6-aminosubstituido-L-xilo-2-hexulofuranosa de la Fórmula II, según consta en el Esquema I, se preparan de conformidad con el método que consta descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5,637,570 y son los intermediarios para la síntesis de los compuestos de la Fórmula I del presente invento. Por ende, los siguientes intermediarios fueron preparados siguiendo el proceso descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5,637,570:

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenoimino-1-O-dodecil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenoimino-1-O-decil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-hexametilenoimino-1-O-heptil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinil-1-O-dodecil-α-L-xlo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinil-1-O-decil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-pirrolidinil-1-O-heptil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinil-1-O-dodecil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinil-1-O-decil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-morfilinil-1-O-heptil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinil-1-O-dodecil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinil-1-O-decil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-piperidinil-1-O-heptil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-1-O-dodecil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-1-O-decil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

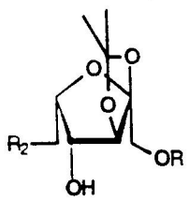
2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-1-O-heptil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinil-1-O-dodecil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinil-1-O-decil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

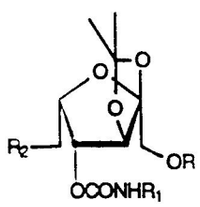
2,3-O-isopropilideno-6-deoxi-6-etilmorfolinil-1-O-heptil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Por ende, el compuesto de la Fórmula II, es decir,



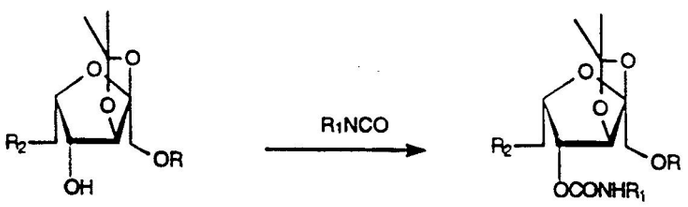
FORMULA II

se trata con un isocianato apropiado, en un disolvente idóneo a baja temperatura, preferentemente a 0–10° C para lograr los compuestos de la Fórmula I, es decir,



FORMULA I

del presente invento. Una lista ilustrativa de compuestos específicos de acuerdo con el invento y capaces de ser producidos según el Esquema I , es decir,



FORMULA II **FORMULA I**

incluye:

Compuesto No.	Nombre Químico
01.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
02.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
03.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
04.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
05.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
06.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L- xilo-2-hexulofuranosa
07.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
08.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
09.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
10.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
11.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
12.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
13.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
14.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
15.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
16.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
17.	2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

18. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
19. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
20. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
21. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
22. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
23. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
24. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
25. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
26. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
27. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
28. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
29. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
30. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
31. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
32. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
33. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
34. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

35. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolylcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
36. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-axilo-2-hexulofuranosa
37. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
38. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
39. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
40. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
41. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
42. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
43. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
44. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
45. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
46. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
47. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
48. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
49. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
50. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
51. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

52. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

53. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

54. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

55. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolylcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

56. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

57. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

58. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

59. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

60. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

61. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

62. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

63. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

64. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

65. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

66. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

67. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

68. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

69. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
70. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
71. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
72. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
73. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
74. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
75. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
76. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
77. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
78. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
79. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
80. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
81. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
82. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
83. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
84. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
85. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

86. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

87. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

88. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

89. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

90. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

91. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

92. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpiperidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

93. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

94. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

95. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinl)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

96. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

97. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

98. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

99. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

100. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

101. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorgilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

102. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

103. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

104. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

105. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

106. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

107. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfilinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

108. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

109. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

110. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

111. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirroldinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

112. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

113. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

114. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

115. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

116. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

117. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

118. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

119. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

120. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
121. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
122. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa
123. 2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Los derivados del azúcar dentro del presente invento exhiben varias propiedades farmacéuticas que resultan útiles para el tratamiento de animales, siendo el término animal tal y como aquí se lo incluye, aplicado a humanos o mamíferos que padecen de varios desórdenes inflamatorios y auto inmunes tales como asma bronquial, artritis reumática, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, rechazo a injertos alopáticos y psoriasis.

Los compuestos de aminos liberados dentro del presente invento son básicos y forman sales ácidas orgánicas e inorgánicas. Las sales resultantes son útiles para sí mismas y dentro de la composición terapéutica y método de utilización. Tales sales pueden prepararse siguiendo las mismas técnicas conocidas en el campo, tales como la suspensión del compuesto en agua y luego la adición de un equivalente del ácido orgánico o mineral que se desee. Ejemplos de los ácidos preferidos incluyen al ácido hidroclórico, sulfúrico, nítrico, maléico, benzóico, tartárico, acético, p-aminobenzóico, oxálico, succínico y glucorónico.

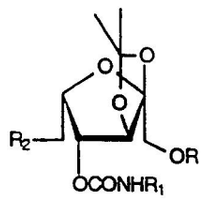
La solución neutral de las sales resultantes se sujeta a evaporación rotativa bajo presión reducida al volumen necesario a fin de asegurar la precipitación de las sales luego de su enfriamiento, las mismas que entonces son filtradas y secadas. Las sales del presente invento podrían también prepararse bajo condiciones estrictamente no-acuosas. Por ejemplo, disolviendo los aminos liberados en un disolvente orgánico idóneo, añadiendo exactamente un equivalente del ácido deseado al mismo disolvente y agitando la solución a 0-5° C lo que ocasiona la precipitación de las sales de amino, que son luego filtradas, lavadas con disolvente y secadas. A menudo se prefieren las sales amino dentro

de la formulación de los compuestos terapéuticos ya que son cristalinas y relativamente más estables y no-hidroscópicas. Las sales de amino también se adaptan mejor para inyección intramuscular que los aminos libres.

Debido a sus valiosas propiedades farmacéuticas, los compuestos del presente invento podrían ser administrados a un animal mediante tratamiento oral, tópico, rectal, internasal o por la ruta parenteral. Cuando la composición terapéutica deba administrarse oralmente, es preferible que los compuestos del presente invento se añadan y mezclen con un agente de complemento y/o ligante, como podría ser un almidón y un desintegrador. La mezcla añadida podría convertirse en una tableta de tamaño conveniente para ser ingerida oralmente. También podrían llenarse cápsulas con el compuesto terapéutico en polvo para administración oral. Como alternativa podría mezclarse por adición una solución en agua de las sales de amino o suspensión del compuesto terapéutico con un jarabe saborizado que se pueda ser administrado oralmente. Usualmente es preferible utilizar una sal del ácido liberado cuando el compuesto se administra por ruta parenteral.

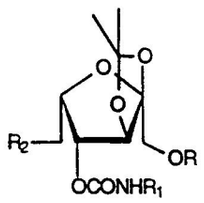
Los compuestos farmacéuticos del presente invento se producen y administran, preferentemente, en unidades dosificadas, siendo que cada unidad contiene una cierta cantidad de por lo menos un compuesto del invento y/o la adición de por lo menos una base de sal que sea fisiológicamente aceptable. La dosificación puede variar, con límites extremadamente amplios, ya que los compuestos son eficaces a bajos niveles de dosificación y relativamente libres de efectos tóxicos. Los compuestos pueden administrarse en bajas concentraciones micro-molares, siendo terapéuticamente eficaces, y la dosificación puede incrementar según se desee hasta alcanzar la máxima dosis tolerada por el paciente.

El presente invento también incluye dentro de su alcance pro-medicamentos de los compuestos de la Fórmula I, es decir,



En general, tales pro-medicamentos constituirán derivados funcionales de estos compuestos, que en condiciones *in vivo* se convierten fácilmente en los compuestos definidos. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de pro-medicamentos idóneos son bien conocidos.

El presente invento también incluye enanciómeros, diastereómeros, N-óxidos, polimorfos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, así como metabólicos que tienen el mismo tipo de actividad. Este invento incluye además compuestos farmacéuticos que comprenden las moléculas de la Fórmula I, es decir,



FORMULA I

o pro-medicamentos, enanciómeros metabólicos, diastereómeros, N-óxidos, polimorfos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con vehículos que sean farmacológicamente aceptables y excipientes que pueden incluirse opcionalmente.

Los ejemplos que se mencionan a continuación demuestran el procedimiento sintético general así como la preparación específica de los compuestos preferidos. Los ejemplos que se dan tienen el propósito de ilustrar los detalles del invento y no deberán considerarse como una limitación del alcance del presente invento.

DETALLES EXPERIMENTALES

Varios disolventes, tales como acetona, metanol, piridina, éter, tetrahidrofurán, hexano y diclorometano, fueron secados utilizando varios agentes secadores según el procedimiento descrito en la literatura de ese campo. Los disolventes húmedos rindieron bajos rendimientos de los productos y sus intermediarios. Se registraron espectros IR tales como muselina suave 'nujol' o una delgada película sobre un instrumento Perkin Elmer paragon. Se registraron datos de Resonancia Nuclear Magnética(NMR), (H, C) utilizando un instrumento

Varian XL-300, utilizando para ello tetrametilsilano a manera de norma interna. El Espectro Masivo de Ionización Química (CIMS) fue obtenido utilizando un espectrómetro Finnigan MAT-4510 con un sistema de datos INCOS. En general, se emplearon: una sonda de exposición directa y metano como gas de reacción (0.33 mmHg, fuente de temperatura de 120° C).

EJEMPLO 1

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexa-metilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado de acuerdo al método descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5,637,570) (2.0 gm) fue disuelto en cloruro de metileno seco (20 ml). A esta solución se añadió isocianato de fenil (0.64 gm), gota a gota, a una temperatura de 0-10°C, y la mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas. Luego fue lavada con agua (2 veces con 5 ml) y salmuera (2 veces en 5 ml). La capa orgánica fue secada y el disolvente retirado. El producto crudo así obtenido fue purificado mediante columna de cromatografía y levigado con 50% de etilacetato en hexano. El rendimiento del producto puro corresponde al 61%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al generar una reacción con 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato idóneo:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 2

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado según se describe en el Ejemplo 1, al reemplazar el grupo de hexametilenoimino con pirrolidina en la posición 6) (1.9 gm) habiéndosela disuelto en cloruro de metileno (20 ml). A esta solución se añadió, gota a gota, y a una temperatura de 0-10° C isocianato de fenil (0.56 gm), habiendo sido la mezcla de reacción agitada a la misma temperatura durante 2 horas. La capa orgánica fue lavada con agua (2 veces en 10 ml), seguida por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces en 10 ml), secada sobre sulfato anhidroso de sodio y filtrada. El disolvente fue retirado mediante evaporación rotativa. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatográfo utilizando gel de sílice , para ser luego levigado con 30% de etilacetato en hexano. El rendimiento del producto puro es del 53.80% (1.0 gm).

Los siguientes compuestos fueron igualmente sintetizados al generar una reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato idóneo:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 3

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado según se describe en el Ejemplo 1; al reemplazar el grupo de hexametilenoimino con el grupo de morfolina en la posición 6) (2.0 gm) se lo disolvió en cloruro de metileno (20 ml). A esta solución se añadió isocianato de fenil, (1.0 ml), gota a gota, a razón de 0–10° C y luego la mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas. Luego la capa orgánica fue lavada con agua (2 veces en 10 ml), seguida por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces en 10 ml), secada sobre sulfato anhidroso de sodio y filtrado. El disolvente fue retirado mediante evaporación rotativa. El producto crudo así obtenido fue purificado mediante cromatógrafo utilizando gel de sílice y levigado con 30% de etilacetato en hexano. El rendimiento del producto puro corresponde al 54.6% (1.20 gm).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al desencadenar una reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato idóneo:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolylcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 4

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado según se describe en el Ejemplo 1 al reemplazar el grupo de hexametilenoimino con el grupo de piperidina en la posición 6) (2.0 gm) habiéndosela disuelto en cloruro de metileno (20 ml). A esta solución se añadió

isocianato de fenil (0.58 gm), gota a gota, a una temperatura de 0–10° C y la mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción fue controlada mediante cromatografía de fina capa (TLC). La capa orgánica fue lavada con agua (2 veces en 10 ml), seguida por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces en 10 ml), secada sobre sulfato anhidroso de sodio, y filtrada. El disolvente fue retirado mediante evaporación rotativa. El producto crudo así obtenido fue purificado mediante cromatografía utilizando gel de sílice y levigado en 30% de etilacetato en hexano. El rendimiento del producto puro corresponde al 35.1% (0.90 gm).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al generar una reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato idóneo:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinol-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 5

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado según se describe en el Ejemplo 1 al reemplazar el grupo de hexametilenoimino por el grupo de 2-etilpirrolidinil en la posición 6) (1.5 gm) siendo disuelta en cloruro de metileno (20 ml). A esta solución se añadió isocianato de fenil (1.0 ml), gota a gota, a razón de 0–10° C y la mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción fue controlada con TLC. La capa orgánica fue lavada con agua (2 veces 10 ml),

seguida por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces en 10 ml), secada sobre sulfato anhidroso de sodio y filtrada. El disolvente fue retirado mediante evaporación rotativa. El producto crudo así obtenido fue purificado mediante cromatógrafo con gel de sílice y levigado con 30% de etilacetato en hexano. El rendimiento del producto puro corresponde a 60.2% (1.1 gm).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al generar una reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato idóneo:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpyrroldinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 6

Preparación de 2,3,O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa (preparado según se describe en el Ejemplo 1 al reemplazar el grupo de hexametilenoimino con el grupo de 2-etilmorpholino en la posición 6) (2.0 gm) habiéndosela disuelto en cloruro de metileno (20 ml). A esta solución se le añadió isocianato de fenil (0.56 gm), gota a gota, a una temperatura de 0–10° C y la mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción fue controlada con TLC. La capa orgánica fue lavada con agua (2 veces en 10 ml), seguida por una solución saturada de cloruro de sodio (2 veces en 10 ml), secada sobre sulfato anhidroso de sodio, y filtrada. El disolvente fue retirado mediante evaporación rotativa. El producto crudo así obtenido fue purificado mediante cromatografía, utilizando para ello gel de sílice y levigado con 30% de

etilacetato en hexano. El rendimiento del producto puro corresponde al 30.4% (0.75 gm).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar, al generar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con un isocianato idóneo:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 7

Preparación de 2,3,O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 2 al generar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil a una temperatura de 0–10° C. El rendimiento del producto puro corresponde al 58%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al generar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 8

Preparación de 2,3,O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3, al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil a una temperatura de 0–10° C. El rendimiento del producto puro corresponde al 61%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al generar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 9

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 1 al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-6-deoxi-6 exametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil

a temperatura de 0–10° C. El rendimiento del producto puro corresponde al 69%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 10

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3, al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil a una temperatura de 0–10° C. Rendimiento del producto puro: 74%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 11

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3, al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil, a 0–10° C. Rendimiento del producto puro: 74%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 12

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto se preparó de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3 propiciando la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil a una temperatura de 0–10° C. Rendimiento del producto puro: 72%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 13

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 2 al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil, a una temperatura de 0–10° C. Rendimiento del producto puro: 85.4%

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 14

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3, al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil a 0–10° C. Rendimiento del producto puro: 79%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar propiciando la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-decil-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 15

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3 al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-

hexametileno-imino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil a 0–10° C. Rendimiento de producto puro: 91%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 16

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3 al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil a temperaturas de 0–10° C. Rendimiento del producto puro: 47.6%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizadosd e manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 17

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3, al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil, a temperatura de 0–10° C. Rendimiento del producto puro 68%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

EJEMPLO 18

Preparación de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Este compuesto fue preparado de manera similar de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 3, al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-

O-heptil-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con isocianato de fenil, a temperaturas de 0–10° C. Rendimiento del producto puro: 75.8%.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de manera similar al propiciar la reacción de 2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa con el isocianato deseado:

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolylcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

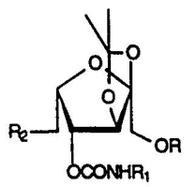
2,3-O-isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

Si bien el presente invento ha sido descrito en términos de sus distintas y específicas presentaciones, ciertas modificaciones y equivalencias serán evidentes para quienes son expertos en este campo, por ende tiene intención de dejar a tales modificaciones y equivalencias incluidas dentro del alcance de este invento, y que se limitarán únicamente por el alcance de las reivindicaciones que se anexan.

350
345

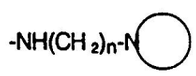
REIVINDICACIONES

1. Compuestos que tengan la estructura de la Fórmula I:



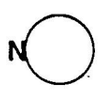
FORMULA I

y sus sales, ésteres, enanciómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, pro-medicamentos, metabólicos o poliformos que sean famarcológicamente aceptables, en los que R sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene, alkyne (cadena recta o ramificada), aril, substitución de aril o álcaliaril y R_1 sea fenil o-, m- or p-clorofenil, tolil, metoxifenil o nitrofenil y R_2 sea H, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o hexametilenoimino o una radical de la fórmula NHR_3, en la que R_3 sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene o alkyne (cadena recta o ramificada) o una radical de la Fórmula III:



FORMULA III

en la que n es un número entero hasta 5 y



es un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que contengan uno o más heteroátomos.

2. Los compuestos de la reivindicación 1, en la que

sea pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o hexa-metilenoimino.

3. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, seleccionados del grupo consistente de:

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-morfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decyl-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa)

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolylcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolylcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolylcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolylcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilpiperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(fenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-clorofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-tolilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-metoxifenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(p-nitrofenilcarbamato)-6-deoxi-6-etilmorfilinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpyrroldinyl)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-dodecil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-decil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-pirrolidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-morfolinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-hexametilenoimino-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-piperidinil-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

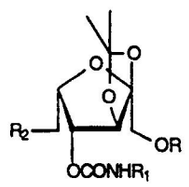
2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilpirrolidinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa

2,3-O-Isopropilideno-1-O-heptil-4-(metilcarbamato)-6-deoxi-6-(2-etilmorfolinil)-α-L-xilo-2-hexulofuranosa.

4. Una composición farmacéutica que comprenda una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto tal y como se lo ha definido en las reivindicaciones 1, 2 ó 3 y un vehículo que sea farmacéuticamente aceptable.

folios 386 y 387

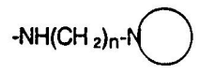
5. Un proceso, según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la Fórmula I:



FORMULA I

y sus sales, ésteres, enanciómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, pro-medicamentos, metabólicos o polimorfos, en los que R sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene, alkyne (cadena recta o ramificada), aril, aril o alquilaril substituido y R_1 sea fenil o-, m- o p-clorofenil, tolil, metoxifenil o nitrofenil y R_2 sea H, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o hexametilenoimino o una radical de la fórmula NHR_3, en la que R_3 sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene o alkyne (cadena recta o ramificada) o una radical de la Fórmula III:

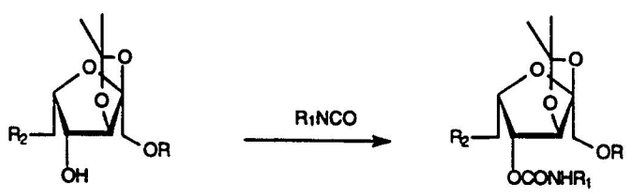
359
54



FORMULA III

en la que n es un número entero hasta 5 y

sea un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros, que contenga uno o más heteroátomos, al tratar el compuesto de la Fórmula II con un isocianato idóneo y dentro de un disolvente idóneo, a baja temperatura, como sigue:

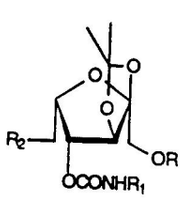


FORMULA II **FORMULA I**

6. Un proceso según la reivindicación 5, en el que

corresponda a pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o hexametilenoimino.

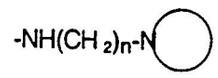
7. El método para evitar, inhibir o suprimir la adhesión celular en un animal, que comprenda de la administración a dicho animal, de un compuesto que tenga la estructura de la Fórmula I:



FORMULA I

y sus sales, ésteres, enanciómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, pro-medicamentos, metabólicos o polifmorfos farmacéuticamente aceptables , en los que R sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene, alkyne (cadena recta o ramificada), aril, substitución de aril o alquillaril y R_1 sea

fenil, o,- m- or p-clorofenil, tolil, metoxifenil o nitrofenil y R_2 sea H, pirrolidinil, piperidinil, morfilinil or hexametilenoimino o una radical de la fórmula NHR_3, en la que R_3 sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene o alkyne (cadena recta o ramificada) o una radical de la Fórmula III:



FORMULA III

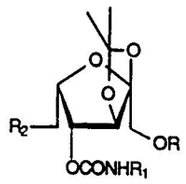
en la que n es un número entero hasta 5 y

sea un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros, que contenga uno o más heteroátomos.

8. El método de la reivindicación 7, en el que

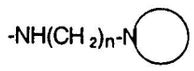
sea pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o contenga partes de hexametilenoimino.

9. Un método para tratar a un animal que adolezca de asma bronquial, artritis reumática, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, psoriasis, rechazo a injertos alopáticos, y otros desórdenes inflamatorios y/o auto inmunes y que comprenda de la administración a dicho animal de un compuesto de la estructura de la Fórmula I:



FORMULA I

en la que R es C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene, alkyne (cadena recta o ramificada), aril, o alquilaril substituido y R_1 sea fenil, o,- m- ó p-clorofenil, tolil, metoxifenil o nitrofenil y R_2 sea H, pirrolidinil, piperidinil, morfilinil o hexametilenoimino o una radical de la fórmula NHR_3, en la que R_3 sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene o alkyne (cadena recta o ramificada) o una radical de la Fórmula III:

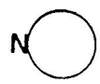


FORMULA III

en la que n sea un número entero hasta 5 y

sea un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que contenga uno o más heteroátomos.

10. El método de la reivindicación 9, en la que



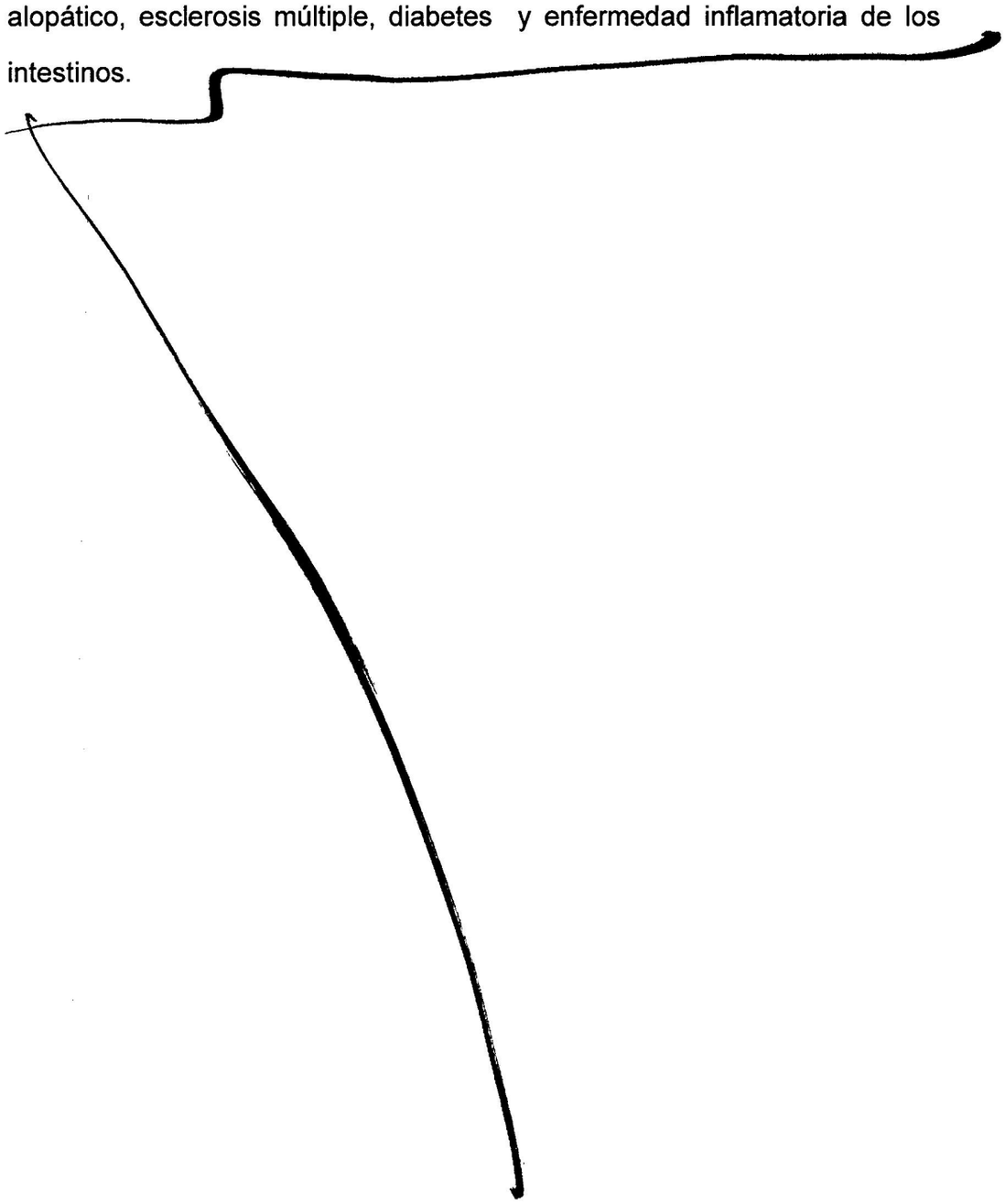
sea pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o hexametilenoimino.

11. El método para prevenir, inhibir o suprimir la adhesión celular en un animal, y que comprenda el paso de administrar a dicho animal un compuesto farmacéutico que corresponda al contemplado en la reivindicación 4.

12. El método según la reivindicación 7 en la que el método es empleado para la prevención, inhibición o supresión de inflamación asociada con la adhesión celular.

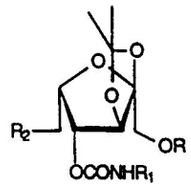
13. El método según la reivindicación 7 en la cual dicho método se utiliza para prevenir, inhibir o suprimir una respuesta inmune o auto-inmune asociada con la adhesión celular.

14. El método según la reivindicación 7 o reivindicación 9 en las que tal método se emplea para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de entre el grupo comprendido por asma, artritis, psoriasis, rechazo a injerto alopático, esclerosis múltiple, diabetes y enfermedad inflamatoria de los intestinos.



EXTRACTO

Este invento se relaciona en general a compuestos por ejemplo el contenido en la estructura de la Fórmula I:



FORMULA I

y sus sales, ésteres, enanciómeros, diastereómeros, N-óxidos, amidas, pro-medicamentos, metabólicos o poliformos que sean famarcológicamente aceptables, en los que R sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene, alkyne (cadena recta o ramificada), aril, substitución de aril o álcaliaril y R_1 sea fenil o-, m- or p-clorofenil, tolil, metoxifenil o nitrofenil y R_2 sea H, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil o hexametilenoimino o una radical de la fórmula NHR_3, en la que R_3 sea C_1 con respecto a C_{15} alquil, alkene o alkyne (cadena recta o ramificada), y procesos para sintetizar derivados del ácido hexulofuranosónico 2-3-O-isopropilideno-α-L-xilo-2. Los compuestos de este invento son útiles, entre otras aplicaciones, para la inhibición y prevención de la adhesión celular y patologías en las que interviene la adhesión celular, que incluyen enfermedades inflamatorias y auto-inmunes, tales como asma bronquial, artritis reumática, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, rechazo a injertos alopáticos y psoriasis. Este invento también se relaciona con los compuestos farmacológicos que contienen derivados de ácido hexulofuranosónico 2-3-O-isopropilideno-α-L-xilo-2 y los métodos para tratar las patologías que se han anotado anteriormente.

354 36

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001575 Folios: 16
Fecha (AMD): 2000-05-24 14:30:45
Tramite : 092 PATENTES D 332 PRESENTAC 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Ref: Expediente No. 00001575
Solicitud para la Patente de Invención denominada "Derivados de Monosacáridos Como Inhibidores de La Adhesión Celular"
Solicitante: Ranbaxy Laboratories Limited

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 adjuntar a este escrito una copia auténtica del poder a mí conferido por dicha sociedad así como de la certificación sobre existencia y representación legal, los cuales se encuentran debidamente legalizados y acompañados de su traducción oficial al español, avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia. De esta manera complemento la documentación requerida mediante el Auto No. 0066 notificado por estado el 2 de Marzo de 2.000, respecto del cual solicité prórroga oportunamente.

Solicito al Despacho reconocerme personería para continuar con el presente trámite.

Atentamente,

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

AMR/d:/modelos/memorial/respauto.doc/

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, D.C
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO PERSONAL

365
360

POWER OF ATTORNEY - Colombia -

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

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

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

THIRD: That for purposes of articles 597 and 643 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extrajudicial attorneys.

SIGNED AT for RANBAXY LABORATORIES LTD. ON _____

BY _____

Company Secretary

NOTARY PUBLIC (Signature)

(To be legalized up to the Colombian Consul)

99/170

ATTESTED

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

ATTESTED TRUE COPY

P. ABBOTT
NOTARY PUBLIC
DELHI (INDIA)

AUTHENTICATED
AFTER EXECUTION BEFORE ME

NOTARY
NEW DELHI (INDIA) 12 OCT 1999

361
360

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

352-354

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

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

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

NOTARY PUBLIC (signature)
Issued and signed in
Dated 7 OCT 1999

(LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED)

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.E.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
ESTA FOTOCOPIA ES FIEL COPIA EXACTAMENTE CON LA QUE TUVE A LA VISTA
19 MAY 2000

ATTESTED
Addl./Joint/Dy./Sr. Asstt./Secretary/Admn. Officer
of the Chamber of Commerce and Industry
New Delhi

Chamber of Commerce and Industry
12 OCT 1999
New Delhi

ATTESTED TRUE COPY
NOTARY PUBLIC
DELHI (INDIA)

O. P. ABBOTT
DELHI (INDIA)

19, Nehru Place
New Delhi
Ranbaxy Labs Ltd

REPRODUCCION OFICIAL No. 71112
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

3

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
19 MAY 2000

99/170

364 369

Co. No. 3479

(STATE EMBLEM)

FRESH CERTIFICATE OF INCORPORATION CONSEQUENT ON CHANGE OF NAME

IN THE OFFICE OF THE REGISTRAR OF COMPANIES, DELHI AND HARYANA

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

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

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

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

REGISTRAR OF COMPANIES SEAL

NOTARIA 18 DE BUENOS AIRES
ELIZABETH RAMREZ
NOTARIA PUBLICA

ATTESTED

Addl./Jt./Dy./Asstt./Secretary/Admn. Officer
Ministry of Commerce and Industry
Sd/-
New (B.K. JAIN)
ASSTT. REGISTRAR OF COMPANIES
DELHI & HARYANA

ATTESTED PHOTO COPY

NOTARY U. T. DELHI

11 OCT 1999

5

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

367151

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 19 A 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

99/170

TRADUCCION OFICIAL No.
HILDA AGUILERA DE PILONIETA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

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

19 NOV 1999

EXACTAMENTE CON LA QUE TUVE A LA VISTA

EXENTO DE IMPUESTO DE TIMBRE 72
Y DERECHOS CONSULARES 15

CONSULADO DE COLOMBIA
NEW DELHI

No. 1021/99

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

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

Maria Clara Betancur

MARIA CLARA BETANCUR
Ambassador of Colombia
Encargado de
Funciones Consulares

3X
366

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA

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

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

_____

CONSUL

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
19 MAY 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICADA QUE TUVE A LA VISTA

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

ATTESTED TRUE COPY
NOTARY PUBLIC
DELHI (INDIA)

12 OCT 1999

7

E 617765

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
19 MAY 2000
FOTOCOPIA QUE CONCUERDA EXACTAMENTE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICADA QUE TUVE A LA VISTA

Officer (O.I.)
External Affairs
DELHI.

TRADUCCION OFICIAL No. 99/170
MILDA ACHILLEA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE No. 1

Consulado de Colombia

Nueva Delhi

No. 41/99

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

C E R T I F I C A:

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

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

EMBASSY OF COLOMBIA ★ NEW DELHI - INDIA ★

NOTARIA 16 DE BOGOTA
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
15 MAY 2000

MARIA CLARA BETANCUR
EMBAJADORA
Encargada de Funciones Consulares

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

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

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

2000 MAY 15 A 9:35

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

REPRODUCCION OFICIAL No. 94170
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No 323 DEL MIN. DE HISTORIA

374
59

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

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

PODER COLOMBIA

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

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

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

SEGUNDO: que en tal calidad otorga por el presente poder especial amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS-NAVAS y/o EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o BERNARDO P. CÁRDENAS-MARTÍNEZ, y/o JAMES VALDIRI-REYES y/o LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ , abogados registrados de la firma

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

10

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

TERCERO: que para fines de los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de

370
371

Comercio, los abogados están facultados para recibir notificaciones y para designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Suscrito en RANBAXY LABORATORIES LTD. El_____.

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

Notario Público (Firma)

(A ser legalizado ante el Cónsul Colombiano)

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

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD.)

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

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

(SELLO NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DESPUÉS DE FIRMADO) 12 de Octubre, 1999

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

Estoy seguro de estos hechos por haber examinado los respectivos documentos de los cuales consta el poder firmado por Ranbaxy Laboratories Ltd., de todo lo cual doy fe.

99/170

12

372

(Firmado), NOTARIO PUBLICO

Dado y firmado en

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

12 de Octubre de 1999

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD.)

(Se requiere legalización por el Cónsul Colombiano)

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

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

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

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

(AL RESPALDO, FIRMA Y SELLO A TINTA DE KISHAN SWARUP, FUNCIONARIO CONSULAR DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICA LA FIRMA DE S. K. PATAWARI)

Co. No. 3479 (EMBLEMA ESTATAL)

CERTIFICADO RECIENTE DE CONSTITUCIÓN Y EXISTENCIA ORIGINADO POR CAMBIO DE NOMBRE

EN LA OFICINA DEL REGISTRADOR DE COMPAÑÍAS, DELHI Y HARYANA

[Bajo la Ley de Compañías, 1956 (1 de 1956)]

NOTARIA 72 DE BOGOTA, D.C. ELIZABETH RODRIGUEZ R. NOTARIA (E) 19 MAY 2000 FIEL COPIA DEL DOCUMENTO QUE TUVO A LA VISTA

BAJO EL ASUNTO DE Ranbaxy Laboratories Private Limited, Okhla, Nueva Delhi

Por el presente certifico que RANBAXY LABORATORIES PRIVATE LIMITED que fue originalmente constituida el Dieciseis de Junio, 1961, bajo la Ley de

TRADUCCION OFICIAL No. 99/130 MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA INTERPRETE OFICIAL RES No. 323 DEL MIN. OF HISTORIA

13

Compañías, y bajo el nombre Lepetit Ranbaxy Laboratories Private Limited, habiendo debidamente tramitado la resolución especial presentada el 26-9-1973 en los términos de la Sección 21/31 de la Ley de Compañías, 1956, el nombre de dicha compañía es cambiada hoy a Ranbaxy Laboratories Limited y este certificado se expide de conformidad con las Sección 23(1) de dicha Ley.

Dado bajo mi firma en NUEVA DELHI hoy 27 de Septiembre de 1973 (Mil Novecientos Setenta y Tres).

(Sello Pre-Impreso del Registrador de Compañías, Nueva Delhi)

Por: Firmado

(Sello A tinta de la Cámara de Comercio e Industria, Nueva Delhi)

Sd/-

(R.K. Jain)

Registrador Asistente de Compañías

DELHI & HARYANA

(Sello de la Cámara de Comercio e Industria, Octubre 11, 1999)

(Sello Notarial a Tinta)

(Sello Notarial de Autenticidad, Firmado, Ilegible, Notario Público)

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R.
NOTARIA (E)
15 NOV 2000
COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

(FIRMA Y SELLO A TINTA DE KISHAN SWARUP, FUNCIONARIO CONSULAR DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA)

En español, certificado No. 1021/99 por el Consulado de Colombia en Nueva Delhi. Pagado el impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de US$22.oo.

374

Legalización de la firma del Cónsul por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, **No. 367151** del 19 de Octubre de 1999.

En Español, Certificación No. 41/99 por la Embajadora Encargada de Funciones Consulares de Colombia en Nueva Delhi, de fecha 12 de Octubre de 1999. Pagados el impuesto de timbre y derechos consulares por US$107.oo.

Legalización de la firma de la Embajadora Encargada de Funciones Consulares por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, **No. 166455** del 15 de Mayo del 2000.

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

Santafé de Bogotá, 16 de Mayo del 2000.

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 17 P 1:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
166455
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO PRESENTADA LAS FORMALIDADES INDICADAS

15

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 380

Radicación no 00-1575

Concepto Técnico no 341 Clasificación Internacional de Patentes A61K 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 [X]	NO [ ]	Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
SI [X]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
SI [X]	NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] 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 [X] 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 [X]	La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
SI [X]	NO [ ]	La prioridad coincide con la materia reivindicada.
SI [X]	NO [ ]	CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

1. Anexa nuevo capítulo descriptivo (folios 317 a 349), nuevo capítulo reivindicatorio (folios 350 a 362)
2. Adjunta nuevo extracto para publicación (folio 312), tarjetas temática (folio 313) y de propietarios (folio 314), arte final (folios 315 y 316).

EXAMINADOR TÉCNICO
202039

Bogotá D. C., 7 marzo 02.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D.C.,

Doctor:
Darío Cárdenas Navas
Apoderado

REFERENCIA:	**Radicación N°**	**00-1575**
	Trámite	**002**
	Evento	**001**
	Actuación	**416**
	Oficio N°	**1005**
	Folios	**001**

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente de invención 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 del Acuerdo de Cartagena, 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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, DC, 13-07-04 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 518 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-07-02 El término hábil señalado por la ley expiró el 25-10-02 y SI ___ NO X se presentaron oposiciones por parte de terceros.

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