

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO 465,340	12 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 22-12-77	

PATENTE 2 DE JUNIO 1978

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 58 562.6	23 de Diciembre de 1976	República Federal Alemana
P 27 26 207.3	10 de Junio de 1977	República Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE AMINO-AZUCAR

71 SOLICITANTE (S)

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Bodo Junge, Hans-Peter Krause, Lutz Müller, Walter Puls, Jürgen Stoltefuss

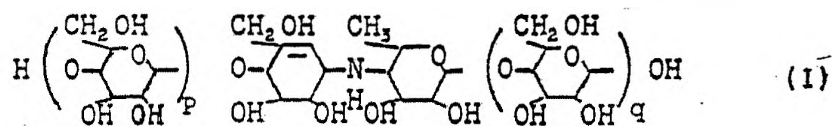
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

Gomez-Acebo

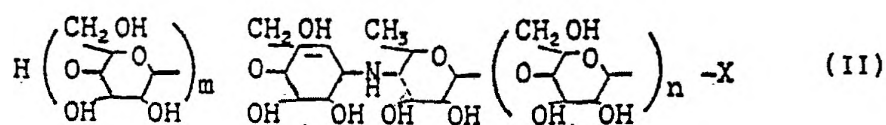
La presente invención se refiere a nuevos derivados de amino-azúcar, a varios procedimientos para su obtención así como a medicamentos, especialmente como medio contra la diabetes, adipositas y hiperlipemia.

5 Una serie de actinomicetos, ante todo las actinoplanaceas, forman inhibidores similares a los oligosacáridos de α -glucosidasas. Los compuestos de peso molecular más alto son inhibidores altamente potentes de la α -amilasa, los de bajo peso molecular fuertes inhibidores de la sacarasa, con una
10 inhibición sorprendentemente alta de la digestión de fécula in vivo. Estos inhibidores se pueden describir por la fórmula general (I)



15 donde p y q significan una cifra de 0 hasta 8 y la suma de p y q muestra un valor de 1 hasta 8 (Publicación alemana DOS 2 347 782 y solicitud de patente alemana P 2 614 393.1).

Dentro del marco de la presente invención se preparan los nuevos derivados de amino-azúcar de fórmula general (II)



En la fórmula (II) significan n y m, independientes entre sí, una cifra de 0 hasta 8, la suma de n + m tiene los valores de 0 hasta 8. X significa un grupo -OR, -SH, -SR, -NH₂, NHR ó NRA₁, donde R significa un resto alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo ó heterocíclico, que puede estar sustituido, y R₁ significa un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo ó arilo, que puede estar sustituido ó R y R₁ juntos, bajo inclusión del átomo de nitrógeno, al cuál estan enlazados, forman un anillo heterocíclico.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (II) son inhibidores altamente eficaces para las glicosidohidrolasas del tracto digestivo.

R, en el significado de alquilo, está preferentemente por alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 a 30, especialmente con 1 a 18 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-octilo, octilo- (2), dodecilo, laurilo, cetilo y estearilo.

Los restos alquilo pueden llevar uno ó varios, preferentemente 1 hasta 5, sustituyentes iguales ó diferentes. Como sustituyentes sean mencionados, como ejemplo, hidroxilo, alcoxi, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metoxi y etoxi; amino, monoalquilamino, y dialquilamino, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono por resto alquilo, especialmente monometilamino, monoetilamino, dimetilamino y dietilamino, mercapto, alquiltio, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metiltio, y etiltio; halógeno, preferentemente fluor, cloro y bromo; alquilcarbonilo, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, en el resto alquilo; carboxi, nitro, ciano, la función aldehído y el grupo ácido

sulfónico.

Sea mencionado que R, en el significado del resto alquilo sustituido, también tiene especial interés, dentro del marco de la presente invención, cómo resto derivado de los derivados del azúcar, tales cómo los polialcoholes ó ácidos sacáridos,

5 R, en el significado de alqueno está preferentemente por restos alqueno, de cadena recta ó ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono, que pueden llevar ulteriores sustituyentes tales cómo hidroxí, alcoxi, con 1 a 4 átomos de carbono, mercapto, alquiltio, con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro
10 y otros.

R, en el significado de cicloalquilo, está preferentemente por un resto carbocíclico, preferentemente con 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar sustituido, entrando en consideración, cómo sustituyentes, los grupos y átomos mencionados
15 en los restos de hidrocarburo de cadena abierta.

R, en el significado de arilo está preferentemente por restos aromáticos con 6 a 10 átomos de carbono, en la parte arilo especialmente fenilo, que pueden estar sustituidos.

Los restos arilo, pueden llevar uno ó varios, preferentemente con 1 a 3 sustituyentes iguales ó diferentes. Cómo
20 sustituyentes sean mencionados, cómo ejemplo: alquilo, con 1 a 10 átomos de carbono, que a su vez, pueden estar sustituidos, por ejemplo, por cloro, nitro ó ciano; restos alqueno, en caso dado sustituidos, con 1 a 10 átomos de carbono; hidroxí, alcoxi,
25 preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono; amino, monoalquil- y dialquilamino, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono por resto alquilo; mercapto, alquiltio, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono; carboxi, carbalcoxi, preferentemente con

1 a 4 átomos de carbono.

5 El grupo ácido sulfónico, alquilsulfonilo, preferen-
 temente con 1 a 4 átomos de carbono, arilsulfonilo, prefen-
 temente fenilsulfonilo; aminosulfonilo, alquilamino, dialquil-
 aminosulfonilo, con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo,
 preferentemente metilaminosulfonilo, y dimetilaminosulfonilo;
 10 nitro, ciano ó el grupo aldehido; alquilcarbonilamino, prefe-
 rentemente con 1 a 4 átomos de carbono; alquilcarbonilo con
 1 a 4 átomos de carbono; benzoilo, bencilcarbonilo y feniletil-
 carbonilo, donde el alquilo, mencionado en último lugar, a su
 vez, puede estar sustituido, por ejemplo, por cloro, nitro ó
 hidroxí, así cómo los restos derivados de azucares.

15 R, en el significado de aralquilo, está por un resto
 aralquilo, preferentemente con 6 ó 10, especialmente 6 átomos
 de carbono en la parte arilo y, preferentemente, 1 a 4, especial-
 mente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo, por ejemplo,
 bencilo ó feniletilo. Cómo sustituyentes para la parte arilo
 del resto aralquilo entran preferentemente en consideración los
 sustituyentes mencionados anteriormente para los restos arilo.

20 Restos heterocíclicos R preferentes están derivados de
 anillos heteroparafínicos, heteroaromáticos, ó heteroolefínicos
 de 5 ó 6 miembros, preferentemente con 1 a 3 heteroátomos
 iguales ó diferentes. Cómo heteroátomos están: oxígeno, azufre,
 ó nitrógeno. Estos sistemas de anillo pueden llevar ulteriores
 25 sustituyentes, tales cómo, por ejemplo, grupos hidroxí, amino
 ó C₁-C₄-alquilo, ó estar anillados a núcleos bencenicos ó
 ulteriores anillos heterocíclicos, preferentemente de 6 miembros,
 de la clase mencionada.

Aquí se realiza el enlace del resto heterocíclico R a

través de un átomo de carbono del sistema heterocíclico ó del núcleo bencénico anillado. Restos heterocíclicos especialmente preferentes se derivan, por ejemplo, del furano, pirano, pirrolidina, piperidina, pirazol, imidazol, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirrol, piridina, benzimidazol, quinolina, isoquinolina ó purina. Bajo restos heterocíclicos se entienden también aquellos que estan enlazados a través de un puente $-CH_2-$ que se encuentra fuera del anillo, tal cómo, por ejemplo, del resto furfurilo.

R_1 esta preferentemente por un resto alquilo de cadena recta ó ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, el resto bencilo ó fenilo, donde los restos mencionados pueden estar sustituidos, preferentemente, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino, C_1-C_4 -monoalquil- y C_1-C_4 -dialquilamino, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, mercapto, C_1-C_4 -tioalquilo, el grupo ácido carboxílico ó sulfónico, y en el caso de que R_1 signifique fenilo, también por C_1-C_4 -alquilo.

Cómo más arriba se ha indicado, R y R_1 pueden formar también un anillo heterocíclico, bajo inclusión del átomo de nitrógeno al cuál están enlazados.

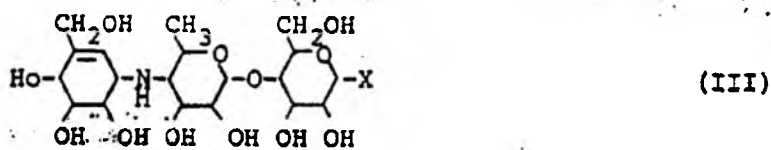
Este anillo puede estar saturado ó insaturado, así cómo contener 1 hasta 3, preferentemente 1, posteriores átomos de oxígeno, azufre ó nitrógeno, y cómo heterogrupos preferentemente un grupo SO_2 , ó N-alquilo, conteniendo el alquilo del grupo N-alquilo, preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Cómo alquilo sean mencionados, metilo, etilo, n- e i-propilo y n-, i- y t-butilo. El anillo heterocíclico contiene 5 hasta 7, preferentemente, 5 ó 6 miembros de anillos. El anillo heterocíclico de 6 miembros contiene preferentemente el hetero-

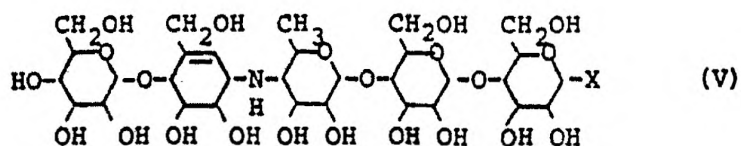
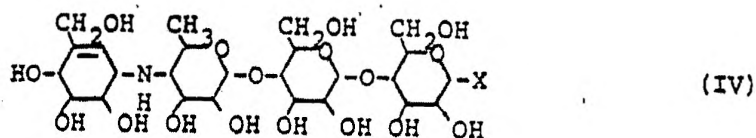
átomo o el heterogrupo en la posición para con respecto al átomo de nitrógeno. Como ejemplos del anillo heterocíclico, sean mencionadas, pirrolidina, piperidina, piperazina, hexametilamina, morfolina y n-metilpiperazina.

5

Inhibidores especialmente valiosos son aquellos en los cuales n es 1 ó 2, teniendo dentro del margen de la presente invención una importancia especial los derivados de amino-azúcar de fórmulas (III), (IV) y (V).



10

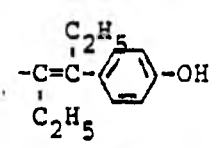


Para X se desprenden los siguientes significados especialmente preferentes:

15

X significa un grupo $-OR$, $-SH$, $-SR$, $-NH_2$, NHR ó $-NRR_1$, donde R significa un resto alquilo con 1 a 18 átomos de carbono.

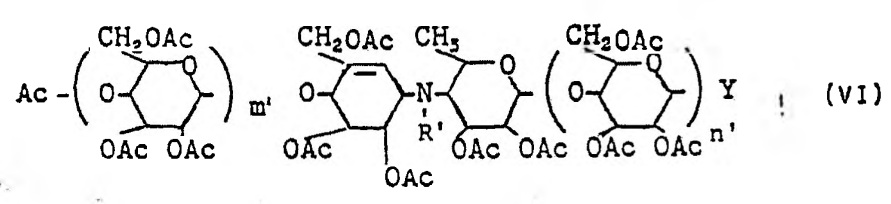
que puede estar sustituido por 1 hasta 5 grupos hidroxí ó C₁-C₄-
 -alcoxi; un resto fenilo, en caso dado sustituido por 1 a 3
 restos C₁-C₄-alquilo, OH, C₁-C₄-alcoxi, amino, C₁-C₄-alquilamino,
 C₁-C₄-dialquilamino, carboxi, metoxicarbonilo, nitro, gluco-
 5 piranilo, benzoilo, p-hidroxifeniletílcarbonilo, C₁-C₄-alquil-
 aminosulfonilo, C₁-C₄-dialquilaminosulfonilo ó por un resto



un resto bencilo ó un resto 2-benzotiazolilo y R₁ significa
 C₁-C₄-alquilo, ó juntos forman un anillo morfolino ó piperidino

10 Sorprendentemente muestran los compuestos de la pre-
 sente invención, un efecto inhibitor más elevado para las
 α-glicosidasas de los cuerpos básicos no derivados y representan
 por lo tanto, un enriquecimiento de la medicina.

Asímismo se ha descubierto que los compuestos de la
 15 presente invención se obtienen si derivados de acilhalógeno de
 fórmula (VI)



20 donde m' y n', independientes entre sí, significan una cifra
 de 0 hasta 8, y la suma de n'+ m' tienen valores de 0 hasta 8,
 Ac significa un resto $\begin{array}{c} -\text{C}-\text{R}'' \\ | \\ \text{O} \end{array}$,
 donde R'' significa un resto alquilo, alquenilo, cicloalquilo,
 aralquilo ó arilo, en caso dado sustituido y R' significa

hidrógeno ó el resto Ac, cómo arriba indicado, e Y significa halógeno preferentemente cloro ó bromo,

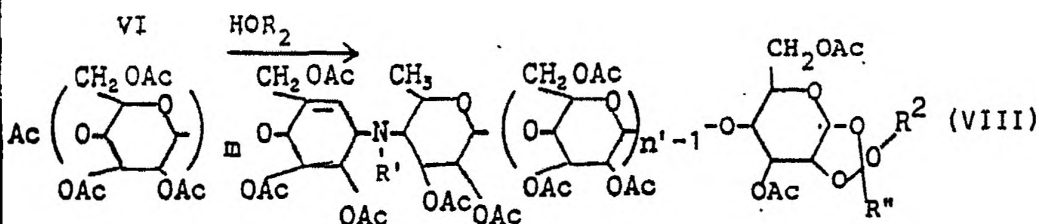
1. se hace reaccionar con compuestos de fórmula (VII)



5 donde X tiene significado arriba indicado, ó sus sales, en las cuales H, está sustituido por un metal preferentemente Na ó K, en caso dado, en presencia de aceptores de ácido.

Preferentemente se emplean los compuestos de O-acil-halógeno, es decir, los derivados de fórmula (VI) en los cuales
10 R' significa hidrógeno, así cómo los derivados en los cuales R'' significa un resto C₁-C₆-acilo ó aroilo, preferentemente, sin embargo, acetilo.

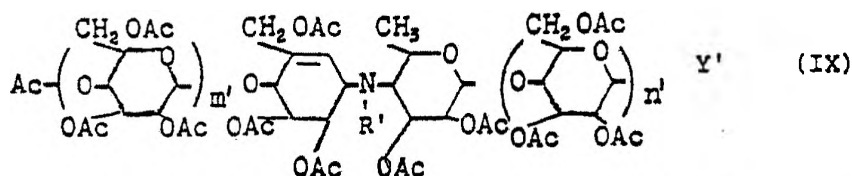
2. Otra forma de obtención parte de los ortoésteres de fórmula (VIII) que se obtienen de los compuestos de acil-halógeno (VI) por su reacción con alcoholes de fórmula HOR₂,
15 donde R₂ significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, ó fenilo, preferentemente sin embargo, metilo ó t-butilo:



20 En la fórmula (VIII) tiene Ac, m' n', R₂ y R'', el significado arriba indicado. Los ortoésteres (VIII) se hacen reaccionar a continuación según el método de Kochetkov [R. L. Whistler, J. N. BeMiller, Methods in Carbohydrate, Chemistry, Volumen VI.

página 480, Academic Press, New York y Londres con compuestos de fórmula (VII).

3. Para la obtención de los derivados de azúcar de la presente invención, se pueden transformar también los compuestos de acilhalógeno (VI), primeramente, por reacción con H_2O , H_2S , NH_3 ó NH_2R_1 , donde R_1 tienen el significado arriba indicado, en los compuestos de fórmula (IX)



donde m , n' , Ac y R' tienen el significado arriba indicado e Y' significa $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, ó NHR_1 , teniendo R_1 el significado arriba indicado, y estos se reaccionan a continuación con los compuestos de fórmula (X)

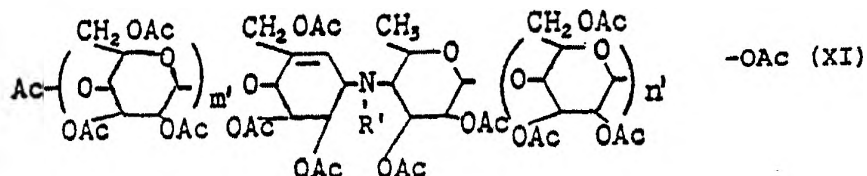


donde R_3 , tiene el significado de R arriba indicado, y, adicionalmente también puede significar arilo- $N=N$ - y Z significa un resto de ácido, preferentemente el resto de un ácido fuerte, tal como $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-HSO_4$ ó SO_3H . Este procedimiento es especialmente bien adecuado para la obtención de los tioésteres.

Los ésteres ó bien amidas de los compuestos de fórmula (VI), que se obtienen en los procedimientos 1 - 3, se transforman a continuación, según procedimientos conocidos, por ejemplo con cantidades catalíticas de sódio en metanol [G. Zemplen, Ber. 56, 1705 (1923)] ó bien por saponificación en lejías alcalinas acuosas, en los compuestos de fórmula (VI) de la pre-

sente invención.

4. También se ha descubierto que los compuestos de fórmula (II) se obtienen, si los derivados acílicos, preferentemente los derivados de O-acilo de fórmula (XI)



5

donde m' , n' , Ac y R' tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (VI') y, a continuación, se retiran los restos $-C-R''$ según procedimientos conocidos.

10

5. También se ha descubierto que los compuestos de fórmula (II) de la presente invención se obtienen, si los mismos cuerpos básicos de fórmula (I) se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (VII), en caso dado bajo catálisis ácida, bajo disociación de agua.

15

La obtención de los compuestos de partida de fórmula (I), donde $p=0$ y $q=1-7$ ya es conocido [Publicación alemana DOS 2 347 782].

20

Los compuestos de partida de fórmula (I), donde p y q significan las cifras 0-8 y la suma de $n + m$, puede asumir un valor de 1 hasta 8, son objeto de la Solicitud de Patente alemana P 2 614 393.1. La obtención de los compuestos mencionados en último lugar se efectúa por cultivo de cepas de microorganismos del orden de los actinomicetales, especialmente de la familia de las actinoplanaceas, en forma conocida, y por separación y aislamiento, a continuación, de los distintos compuestos, asimismo

en forma conocida.

Los compuestos de fórmula (VI), empleados como producto de partida, no son hasta ahora conocidos, pero se pueden obtener según procedimientos usuales en la química de los azúcares.

5 Por ejemplo, para la obtención de los compuestos de fórmula (VI) con $Y = Br$, $Ac =$ acetilo y $R' = H$, se hacen reaccionar los compuestos de O-acetilo de fórmula (XI), con HBr en ácido acético glacial a temperaturas entre unos -10° y temperatura ambiente, preferentemente $0^{\circ}C$. El tiempo de reacción asciende desde 15

10 minutos hasta 4 horas, preferentemente aproximadamente a 1 hora. Los productos de reacción se aislan diluyendo la mezcla de reacción con cloroformo, retirando el ácido acético por lavado con agua, secando la fase clorofórmica y evaporando a presión reducida en el evaporador rotativo hasta sequedad. El producto

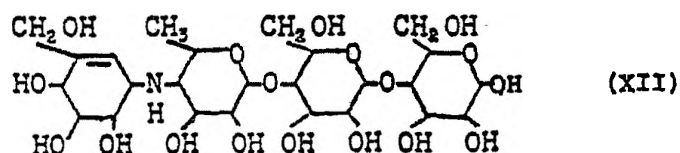
15 en bruto del compuesto acetobrómico obtenido se puede emplear sin ulterior purificación para las reacciones mencionadas.

Los compuestos de fórmula (XI) se obtienen de los compuestos de fórmula (I) según procedimientos conocidos, por ejemplo, por reacción con cloruros o anhídridos de ácido carbó-

20 xílico. En la O-acetilación se ha acreditado la reacción con anhídrido acético/piridina durante 12 horas hasta 48 horas a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XI) donde $m' = 0$ y $n' = 0$ y R' significa hidrógeno ó Ac y Ac está por el resto acetilo, se

25 obtiene, por ejemplo, por acetólisis del derivado de amino-azúcar de fórmula (XII)



Aquí se calienta el derivado de amino-azúcar (XII) con anhídrido acético/ácido acético glacial (1 : 1) en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico, presentándose la disociación de las dos unidades de glucosa y la acilación simultánea del derivado de azúcar residual.

Asímismo son nuevos ~~orto~~ortoésteres de fórmula (VIII). Estos se pueden obtener, sin embargo, fácilmente de los compuestos de fórmula (VI) y alcoholes de fórmula (R_2OH). Los alcoholes R_2OH , se emplean preferentemente en exceso. La reacción se puede realizar con y sin diluyentes, preferentemente se emplea nitrometano como diluyente. Como aceptor de ácido se emplea preferentemente 2,6-lutidina. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente y presión normal.

Los compuestos de fórmula (IX), donde Y' significa el grupo mercapto, se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos [M. Cerny, D. Zorchystalova, J. Pacak, *Collection Czechoslov. Chem. Commun* 26, 2206 (1961)] de compuestos de acetobromo de fórmula (VI) por reacción con tiourea en acetona ó hidrólisis a continuación de los productos de reacción en medio débilmente alcalino ($NaHCO_3/NaHSO_3$ en $H_2O/CHCl_3$).

Los alcoholes, polialcoholes, derivados del azúcar, fenoles, mercaptanos, tiofenoles, y aminas de la fórmula general (VII) ya son conocidos. A continuación se señalan, en detalles como ejemplos, algunos compuestos de fórmula (IV):

Séase expresamente acentuado que, en los compuestos mencionados, los compuestos polifuncionales también se pueden emplear en la reacción, en caso dado, en forma de derivados parcialmente protegidos, adecuados. Los grupos protectores se han de seleccionar aquí, en caso dado, de manera que se puedan retirar de nuevo del producto de reacción sin que sean atacados

los enlaces glicosídicos ó los enlaces dobles.

Cómo ejemplos de los compuestos de fórmula IV, sean mencionados:

5 metanol,
etanol,
propanol,
isopropanol,
terc. -butanol,
n-butanol,
10 alcohol alílico,
ciclopentanol,
n-hexanol,
alcohol n-octílico,
octanol-2,
15 alcohol laurílico,
alcohol estílico,
1-dimetilamino-2-propanol,
alcohol bencílico,
alcohol furfurílico,
20 tricloroetanol,
etilenglicol,
etilenglicolmonometiléter,
butandiol-1-4,
D-glucosa,
25 D-sorbita,
meso-inosita,
fenol,
p-nitrofenol,

m-clorofenol,
2,4-diclorofenol,
6-cloro-3-hidroxi-tolueno,
4-hidroxi-1-terc.butil-benceno,
5 ácido-3-hidroxi-benzoico,
ácido-4-hidroxi-benzoico,
ácido-salicílico,
resorcina,
hidroquinona,
10 floroglucina,
p-acetamidofenol,
diestilbestrol,
floretilina,
florizina,
15 8-hidroxi-quinolina,
metilmercaptano,
etilmercaptano,
n-propilmercaptano,
iso-propilmercaptano,
20 n-hexilmercaptano,
ciclohexilmercaptano,
bencilmercaptano,
1,3-dimercaptopropano,
tiofenol,
25 m-tiocresol,
p-bromotiofenol,
 β -tionaftol,
tiohidroquinona,
metilamina,
30 dimetilamina,

etilamina,
propilamina,
dipropilamina,
isopropilamina,
5 terc. -butilamina,
n-etil-n-propilamina,
n-hexilamina,
dodecilamina,
estearilamina,
10 alilamina;
etilendiamina,
putrescina,
3-amino-1-dimetilaminopropano,
2-aminoetanol,
15 2-metilaminoetanol,
bis-(2-hidroxi-etil)-amina,
etil-(3-amino-propil)-éter,
4-amino-2-butanol,
ciclohexilamina,
20 bencilamina,
pirrolidina,
piperidina,
morfolina,
piperazina,
25 anilina,
n-metilanilina,
p-tuluidina,
o-cloroanilina,
m-anisidina;
30 p-nitroanilina,

m-aminofenol,
4-cloro-3-nitro-anilina,
p-fenilendiamina,
3-trifluormetil-anilina,
5 α -naftilamina,
benzidina,
furfurilamina,
3-aminosulfolano,
benzimidazol,
10 hipoxantina,
adenina,
uracila,
citosina,
2-desoxiestreptamina.

15 La reacción de los compuestos de fórmula VI, con los compuestos de fórmula VII se puede efectuar con y sin diluyentes. Se realiza preferentemente bajo las condiciones de una reacción según Königs-Knorr ó según a una de sus variantes más modernas. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes
20 inertes tales como benceno, cloroformo, éter, nitrometano, ó también disolventes básicos, tales como piridina ó quinolina. La reacción se efectúa, en caso dado, en presencia de aceptores de ácido, ácidos Lewis y agentes secadores. Preferentemente se emplean las sales de plata ó de mercurio y drierita.

25 La reacción se efectúa, por lo general, a temperaturas entre 0° y 100°C, preferentemente a presión normal.

En la reacción se pueden emplear cantidades equimolares de los compuestos VI y VII y de las sales de plata ó de mercurio, en caso dado, sin embargo, también es favorable

5 para la reacción, un mayor exceso de los compuestos VII. La reacción se puede realizar también empleando las sales metálicas de los compuestos VII, por ejemplo, las sales alcalinas de VII. En caso dado, se pueden utilizar también los derivados sililados de los compuestos VII.

10 La reacción se puede efectuar, en caso dado, sin embargo también en disolventes práticos, tales como alcoholes, agua ó en unamezcla de agua/acetona. Este variante es especialmente adecuado cuando en los compuestos de fórmula VII, se trata de fenoles. Como aceptores de ácido se emplean, en este caso, preferentemente hidroxidos alcalinos ó carbonatos alcalinos.

15 Si la obtención de los compuestos de fórmula II se efectúa según el segundo de los procedimientos, entonces se emplea en la reacción de los ortoésteres VIII con los compuestos de fórmula VII, preferentemente, nitrometano como disolvente y bromuro de mercurio-II como catalizador, cuando R_2 es metilo. Si R_2 es terc. -butilo entonces se emplea como disolvente, preferentemente, clorobenceno y como catalizador 2,6-lutidinium-perclorato. La reacción se efectúa preferentemente a presión normal y a temperatura de ebullición, y por separación por destilación de los productos de reacción volátiles se produce un desplazamiento del equilibrio en dirección hacia los productos de reacción deseados.

20 Si la obtención de los compuestos de fórmula II se efectúa según la variante (3) a través de los productos intermedio IX, entonces la reacción de los compuestos IX con los compuestos de fórmula X se puede efectuar, por ejemplo, en los siguientes disolventes: acetona, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, alcohol, agua, cloroformo, benceno, ácido acético

6 mezclas de estos disolventes. Como aceptores de ácido se emplean en esta reacción preferentemente los carbonatos alcalinos ó hidroxidos alcalinos. La reacción se puede realizar con cantidades equimolares de los compuestos X, en caso dado, también con un exceso de X. La reacción se efectúa a temperaturas entre 0°C y 140°C, preferentemente entre 20°C y, 80°C y, preferentemente a presión normal.

La reacción de los compuestos de fórmula XI con los compuestos de fórmula VII se puede efectuar con y sin diluyente. Una variante preferente de éste procedimiento es la reacción de XI con fenoles de fórmula VII, en fusión, en caso dado, con un exceso de fenol. La reacción se cataliza por protones ó ácidos Lewis. Catalizadores preferentes son, el ácido p-toluenolsulfónico ó $ZnCl_2$. La reacción se efectúa a temperaturas entre 60 y 200°C, preferentemente entre 80 y 140°C.

Para la reacción de aminas de fórmula VII, preferentemente de aminas aromáticas, con compuestos de fórmula XI, se trabaja preferentemente con alcoholes inferiores, como disolventes bajo adicción de ácido acético, en caso dado, con un exceso de la amina.

La reacción se efectúa a temperaturas entre 20 y 80°C, preferentemente a temperatura ambiente y, preferentemente a presión normal.

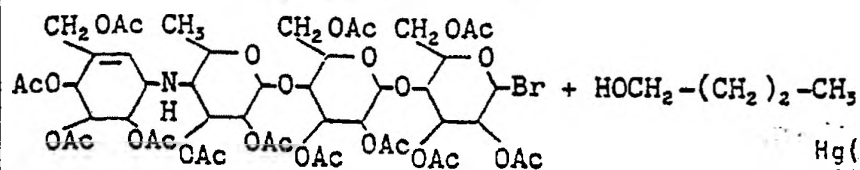
La reacción de los compuestos de fórmula I, ó los compuestos de fórmula VII, se puede efectuar con y sin disolventes. Una variante de éste procedimiento es la reacción de los compuestos I con exceso de alcoholes inferiores, anhidros, de fórmula VII, bajo catálisis por ácidos minerales ó intercambiadores de cationes. La reacción se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición del alcohol, pero en caso dado,

se puede efectuar también a temperaturas más bajas.

Si en los compuestos de fórmula VII se trata de aminas, preferentemente de aminas aromáticas, entonces la reacción se efectúa con compuestos de fórmula I, preferentemente por calentamiento en poca agua, como disolvente, ó en ácido acético al 50% o en alcoholes, como disolvente, a un pH de 3-4. La reacción se puede efectuar también por calentamiento de ambos componentes sin diluyentes. Se trabaja a temperaturas entre 25 y 200°C, preferentemente entre 60 y 120°C.

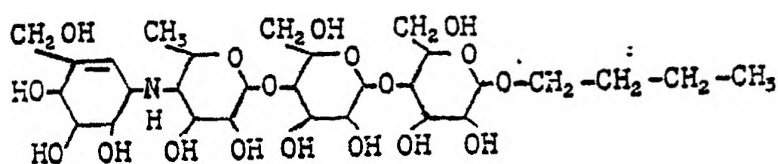
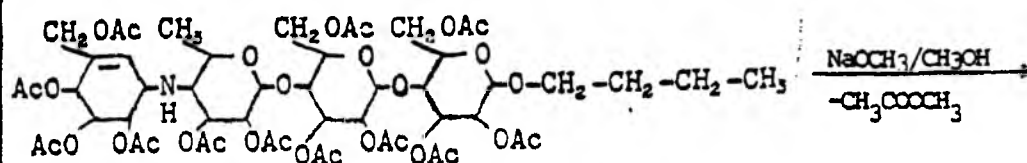
Los compuestos de fórmula II se obtienen en la mayoría de los procedimientos primeramente como derivados O-acílicos. La disociación de los grupos protectores acilo se efectúa preferentemente por reesterificación bajo catálisis de Na en metanol ó con trietilamina en metanol, por saponificación con hidróxidos alcalinos en alcohol/ agua ó por reacción con aminas, por ejemplo con amoníaco en metanol.

Los distintos procedimientos para la obtención de los nuevos derivados de amino-azúcar se explican a continuación: Empleando como productos de partida n-butanol y el compuesto de fórmula VI, donde Y = Br, m' = 0, n' = 2, Ac = acetilo y R' = H, entonces el desarrollo de la reacción según la variante (1) se puede formular como sigue [Modifizierende Koenig-Knorr-Synthese según R. H. Whistler, J. N. BeMiller, Metodos in Carbohidrate Chemistry, Volumen VI, página 474, Academic Press, New York y Londres].



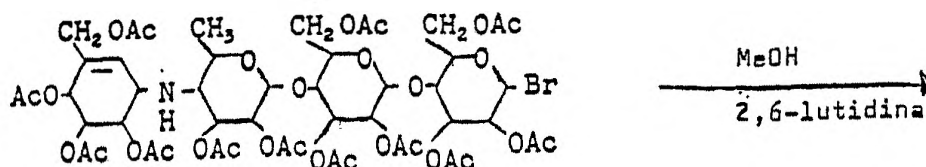
Hg(CN)₂, drierita/nitrometano/benceno

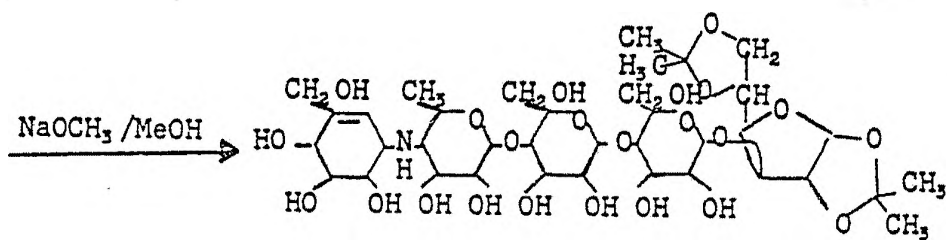
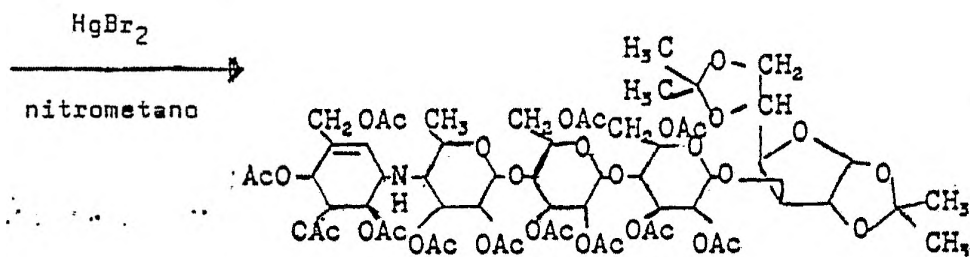
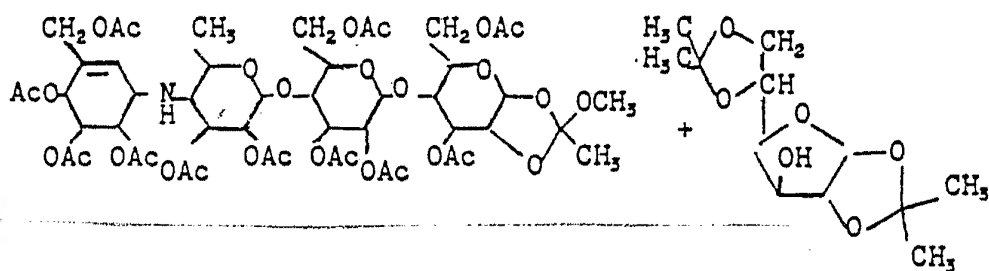
-HBr



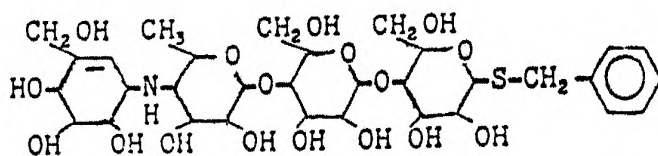
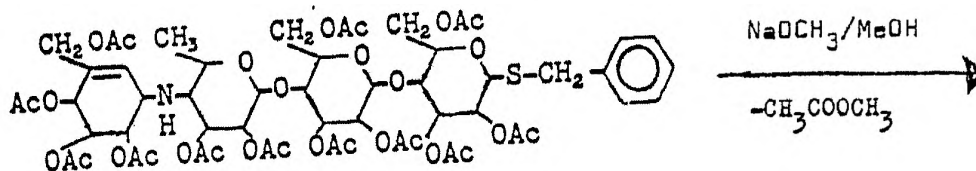
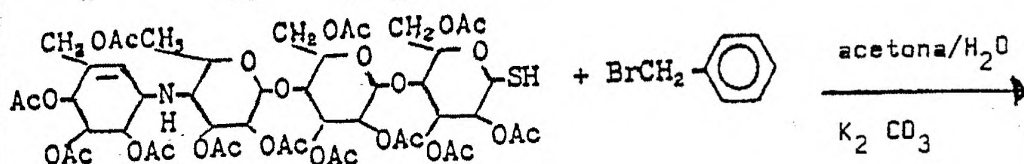
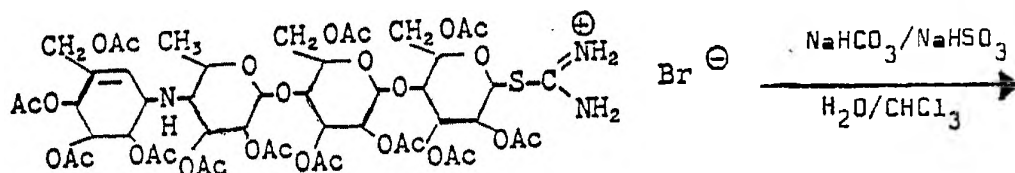
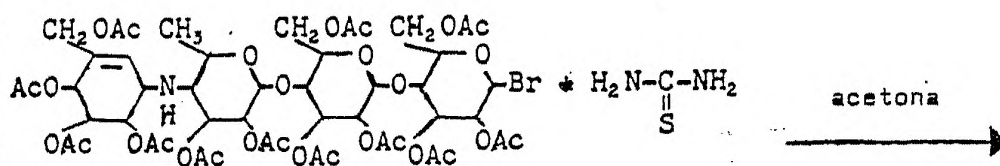
5 Con fenol como reactante de fórmula VII se da preferencia a una forma de ejecución de la variante (1) en la que se trabaja con AgD y drierita, como agentes auxiliares, y quinolina, como disolvente, ó una forma de ejecución en la que se emplea acetona/H₂O, como medio de reacción y KOH como aceptor de ácido.

10 Con 1,2-, 5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucopiranosas como componente alcohol de fórmula VII y trabajando según la variante del procedimiento (2) se formula la reacción, por ejemplo como sigue [Metodo de Kochetkov según R. L. Whistler, J. N. BeMiller, Methods in Carbohydrate Chemistry, Volumen VI, página 480, Academic Press, New York y Londres].



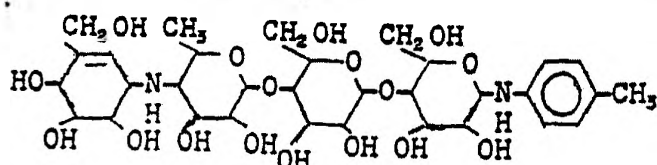
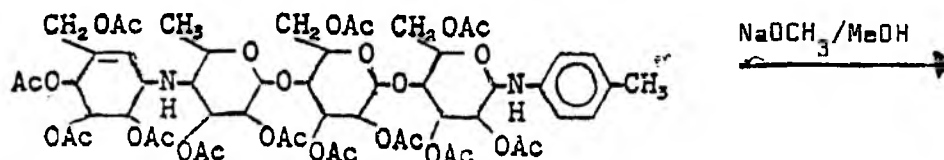
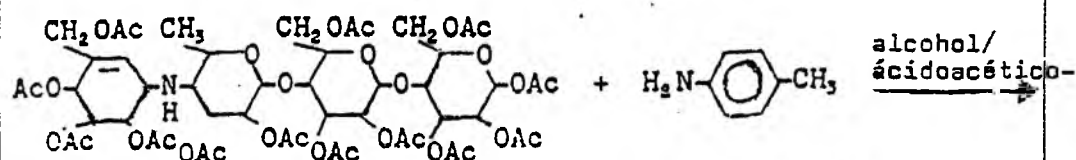


Según la variante de procedimiento (3) se puede describir la
 5 obtención de un compuesto de fórmula (II), donde X significa,
 por ejemplo, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, de un compuesto de fórmula (VI),
 donde por ejemplo $\text{Y} = \text{Br}$, $m' = 0$, $n' = 2$, $\text{Ac} = \text{acatilo}$ y $\text{R}' = \text{H}$,
 mediante el siguiente esquema de fórmulas Metodo de M. Cerny,
 según, M. Cerny, J. Pacak, Collection Czechoslov. Chem.
 10 Commus 24, 2566 (1959) y M. Cerny, J. Vrkoč, H. Stanek, ibid.
 24, 64 (1959)7.

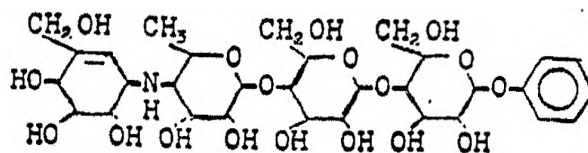
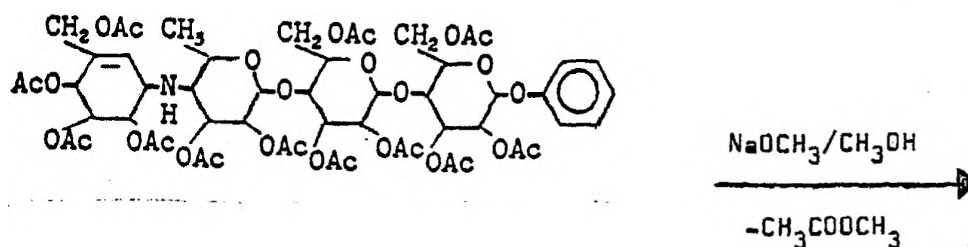
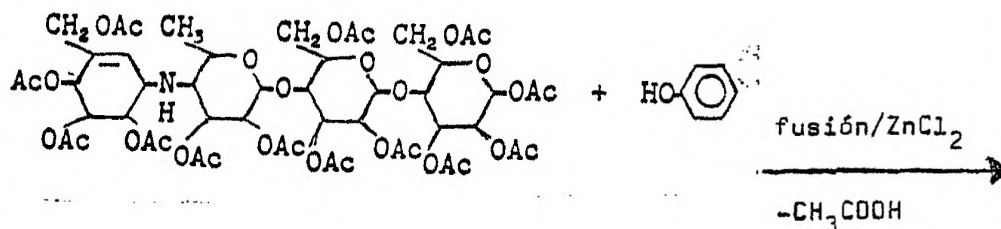


Para la obtención de los compuestos de fórmula (II), donde X, significa arilo, por ejemplo, $-S-\text{C}_6\text{H}_5$, se puede modificar la variante del procedimiento (3) en el sentido de hacer reaccionar en la tercera etapa de reacción, el compuesto S-H, con una sal arildiazónica, por ejemplo, con cloruro fenildiazónico, donde, bajo disociación de HCl y desarrollo de N_2 , se forma el derivado O-acilado de fórmula (II) [Método de Cerny, según M. Cerny. D. Zachystalova, J. Pacak, Collection Czechoslov. Chem. Commun, 26, 2206, (1961)].

Si para la obtención de los compuestos de fórmula (II), como productos de partida, se emplean en la reacción derivados O-acilados de fórmula XI, por ejemplo, el compuesto con $m' = 0$, $n' = 2$, Ac = acetilo y $R' = \text{H}$, y p-toulidina, entonces el desarrollo de la reacción se puede describir como sigue:

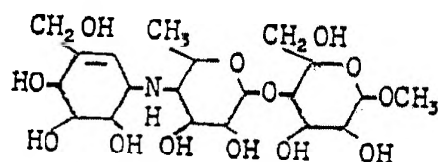
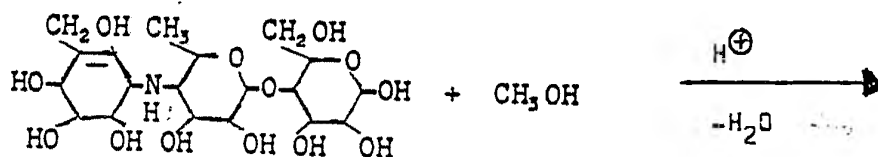


Con fenol como producto de partida de fórmula (VII), se da preferencia a la siguiente forma de realización de la reacción, [Metodo de Helferich según B. Helferich y E. Schmitz-Hillebrecht, Ber. 66, 378 (1933)].

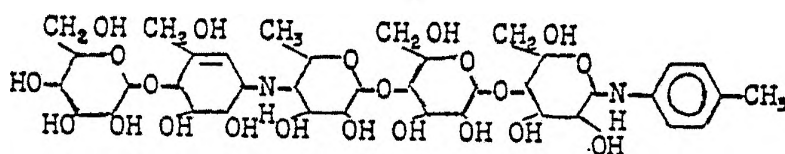
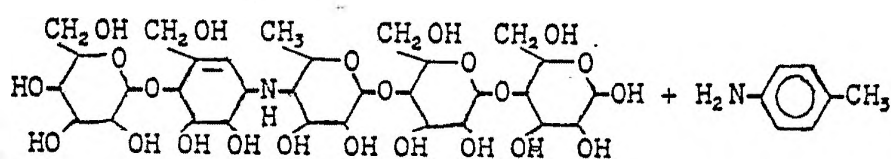


10

Empleando para la obtención de los compuestos de fórmula (II), como productos de partida, los compuestos de fórmula (I), descritos en la Publicación alemana DOS 2 347 782, por ejemplo, el compuesto donde $m = 0$, y $n = 1$ y, por ejemplo, MeOH, entonces se obtiene la siguiente ecuación de reacción [Metodo de Fischer, según E. Fischer, Ber. 28, 1151 (1895)].



5 Seleccinando como producto de partida de fórmula I el compuesto donde $m = 1$ y $n = 2$ y como producto de partida de fórmula VII, p-toluidina, se obtiene el siguiente esquema de reaccin:



La reacción se efectúa entre 0°C y 100°C, preferentemente a temperatura ambiente y a presión normal.

Una purificación de las sustancias activas en bruto de fórmula II se efectúa, en caso dado, por cromatografía de columna. Tiene preferencia una cromatografía con celulosa, con una mezcla de butanol/etanol/agua como eluyente.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas, como ejemplo:

- $$\left\{ \begin{array}{l} \text{C} \equiv 4,6\text{-dideoxi-4-}\left[1\text{S}-(1,4,6/5)\text{-4,5,6-trihidroxi-3-hidroxi-} \right. \\ \left. \text{metilciclohex-2-en-1-ilamino}\right] \text{-}\alpha\text{-D-glucopiranosilo} \end{array} \right\}$$
- 10 fenil- 4,6-dideoxi-4- $\left[1\text{S}-(1,4,6/5)\text{-4,5,6-trihidroxi-3-hidroxi-} \right.$
 metilciclohex-2-en-1-ilamino $\left. \right] \beta\text{-D-glucopiranosido}$
- fenil- 4,6-dideoxi-4- $\left[1\text{S}-(1,4,6/5)\text{-4,5,6-trihidroxi-3-hidroxi-} \right.$
 metilciclohex-2-en-1-ilamino $\left. \right] \beta\text{-D-tiogluopiranosido}$
- 15 metil- 4,6-dideoxi-4- $\left[1\text{S}-(1,4,6/5)\text{-4,5,6-trihidroxi-3-hidroxi-} \right.$
 metilciclohex-2-en-1-ilamino $\left. \right] \alpha\text{-D-glucopiranosido}$
- etil-O- $\{C\}$ -(1→4)--- $\beta\text{-D-glucopiranosido}$
- metil-O- $\{C\}$ -(1→4)--- $\alpha\text{-D-glucopiranosido}$
- bencil-O- $\{C\}$ -(1→4)--- $\beta\text{-D-glucopiranosido}$
- fenil-O- $\{C\}$ -(1→4)--- $\beta\text{-D-glucopiranosido}$
- 20 p-nitrofenil-O $\{C\}$ -(1→4)--- $\beta\text{-D-tiogluopiranosido}$
- N-p-tolil-O- $\{C\}$ -(1→4)--- $\beta\text{-D-glucopiranosilamina}$
- fenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- $\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)$ - $\beta\text{-D-glucopiranosido}$
- p-carbometoxifenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- $\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)$ - $\beta\text{-D-glucopiranosido}$
- 25 p-carboxifenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- $\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)$ - $\beta\text{-D-glucopiranosido}$

piranosido

m-carbometoxifenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

m-carboxifenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

p-hidroxifenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

5 m-hidroxifenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

p-nitrofenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

p-terc.-butilfenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

metil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

etil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- α -D-gluco-
piranosido

10 n-butil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

bencil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

n-octil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

n-hexadecil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

15 m-dimetilaminofenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

p-dimetilaminosulfonilfenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-
glucopiranosido

p-benzoilfenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-gluco-
piranosido

fenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-tiogluco-
piranosido

o-aminofenil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-tiogluco-
piranosido

20 bencil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-tiogluco-
piranosido

n-butil-O- $\{C\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- β -D-tiogluco-
piranosido

- carboximetil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tiogluco-
piranosido
- N-fenil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilamina
- N-p-tolil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilamina
- 5 N-metil-N-fenil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-gluco-
piranosilamina
- N-p-hidroxifenil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-gluco-
piranosilamina
- N-propil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilamina
- 0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilmorfolina
- 0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilpiperidina
- 10 p-aminofenil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido
- m-aminofenil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido
- naringenindihidrochalcon-4'- \overline{O} - $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -
D-glucopiranosido
- naringenindihidrochalcon-2'- β -D-glucopiranosido-4'- \overline{O} - $\{C\}$ -
15 (1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido
- diestilboestrol-4'- \overline{O} - $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-
glucopiranosido
- D-sorbit-4- \overline{O} - $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosido
- 0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- β -D-Glcp(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranososa
- 20 0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-0- β -D-Glcp(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranososa
- p-nitrofenil-0- $\{4,6$ -dideoxi-4- \overline{IS} -(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-
3-hidroximetil-4-0- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-ciclohex-2-en-1-
ilamino $\}$ - α -D-glicopiranosil $\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-gluco-
piranosido
- fenil-0- $\{4,6$ -dideoxi-4- \overline{IS} -(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroxi-
25 metil-4-0- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-ciclohex-2-en-1-ilamino $\}$ -
 α -D-glicopiranosil $\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tiogluco-

piranosido

N-p-tolil-0- $\{4,6\text{-dideoxi-4-}\sqrt{15}\text{-}(1,4,6/5)\text{-}4,5,6\text{-trihidroxi-3-}$
 hidroximetil-4-0- $\alpha\text{-D-glucopiranosil-(1-4)-ciclohex-2-en-1-}$
 ilamino $\}$ - $\alpha\text{-D-glicopiranosil}\}$ - $(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-gluco-}$
 piranosilamina

5 p-nitrofenil-0- $\{C\}\text{-}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-}$
 D-glucopiranosido

fenil-0- $\{C\}\text{-}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-tio-}$
 glucopiranosido

10 p-nitrofenil-0- $\{4,6\text{-dideoxi-4-}\sqrt{15}\text{-}(1,4,6/5)\text{-}4,5,6\text{-trihidroxi-}$
 3-hidroximetil-4- $(0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-glucopiranosil})\text{-}(1\rightarrow4)\text{-}$
 ciclohex-2-en-1-ilamino $\}$ - $\alpha\text{-D-glucopiranosil}\}$ - $(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp-}$
 $(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-tiogluco-piranosido}$

15 p-nitrofenil-0- $\{4,6\text{-dideoxi-4-}\sqrt{15}\text{-}(1,4,6/5)\text{-}4,5,6\text{-trihidroxi-}$
 3-hidroximetil-4- $(0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-}$
 glucopiranosil) $\}$ - $(1\rightarrow4)\text{-ciclohex-2-en-1-ilamino}\}$ - $\alpha\text{-D-gluco-}$
 piranosil $\}$ - $(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-glucopiranosido}$

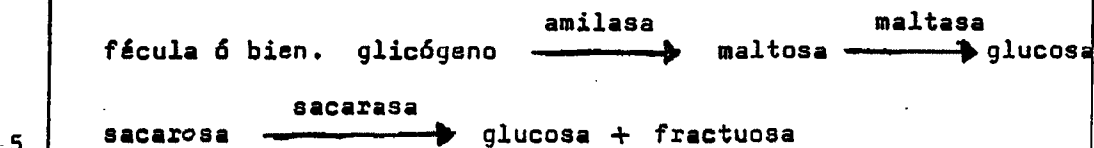
0- $\{C\}\text{-}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-D-glucopiranosilamina}$

0- $\{C\}\text{-}(1\rightarrow4)\text{-}0\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}(1\rightarrow4)\text{-1-tio-D-glucopiranososa}$

20 Los compuestos de la presente invención son inhibi-
 dores de las hidrolasas de glicosido y son, por lo tanto, ade-
 cuados para el tratamiento de enfermedades donde parece dese-
 able una inhibición de éstas enzimas.

25 Es conocido que en los animales y seres humanos,
 después de la indigestión de alimentos y bebidas que contienen
 hidratos de carbono, (por ejemplo, féculas de trigo, de patatas,
 frutas, zumos de fruta, cerveza, chocolate) se presentan hiper-
 glicemias que se producen debido a una rápida disociación de

los carbohidratos por hidrolasas de glicósidos (por ejemplo, amilasas de saliva y páncreas, maltasas, sacarosas), según el siguiente esquema:



10 Estas hiperglicemias se destacan en los diabéticos con especial fuerza y duración. En los adiposos produce la hiperglicemia alimentaria frecuentemente una secreción especialmente fuerte de insulina que, a su vez, conduce a una incrementada síntesis de grasa y más reducida descomposición de grasa. A continuación de una hiperglicemia de éstas se presenta en las personas de metabolismo sano y adiposas, debido a la secreción de insulina, frecuentemente una hipoglicemia. Es conocido que tanto las hipoglicemias como también el quimo, que queda en el estómago, fomentan la producción de jugos gástricos que, a su vez, inician

15 ó favorecen la formación de una gastritis, de un Ulcus ventriculi ó duodeni.

Asímismo es conocido que en la cavidad bucal los carbohidratos, especialmente la sacarosa, se disocian por los microorganismos fomentándose así la formación de la caries.

20 La mala absorción de carbohidratos, por ejemplo, debido a una falta de sacarasa intestinal, produce una diarrea. Dosis adecuadas de un inhibidor de la glucosidasa producen una mala absorción artificial y son por lo tanto adecuados para contrarestar una obstipación.

25 Los inhibidores de la presente invención son, por lo tanto, adecuados como terapéuticos para las siguientes indi-

caciones: adipositas, hiperlipoproteinemia, arterosclerosis, diabetes, prediabetes, hipoglicemia, gastritis, obstipación, caries.

5 Para ampliar el espectro de eficacia puede ser recomendable combinar inhibidores para la glicosidrolasas, que se complementan en su efecto, bien sea una combinación de los inhibidores de la presente invención entre sí ó de combinaciones de los inhibidores de la presente invención con otros ya conocidos.

10 En algunos casos son también ventajosas las combinaciones de los inhibidores de la presente invención con anti-diabéticos orales conocidos (derivados de sulfonilúrea β -citotrópicos y/ó biguanidas de actividad glucémica), así como con sustancias reductores del lípido sanguíneo, tales como por ejemplo, clofibrato, ácido nicotínico, colestiramina y otros.

15 Los compuestos se pueden aplicar sin diluir, por ejemplo, como polvos ó en un revestimiento de gelatina ó en combinación con un excipiente, en una composición farmacéutica.

20 Los preparados farmacéuticos pueden contener una cantidad mayor ó menor del inhibidor, por ejemplo, 0,1% hasta 99,5% en combinación con un excipiente inerte, farmacéuticamente compatible, no tóxico, pudiendo contener el excipiente uno ó varios diluyentes sólidos, semisólidos ó líquidos, materiales de carga y/ó agentes auxiliares de formulación no tóxicos, inertes y farmacéuticamente compatible. Tales preparados
25 farmacéuticos se presentan preferentemente en forma de unidades de dosificación, es decir, unidades físicamente discretas, conteniendo una cantidad determinada del inhibidor, que corresponde a una fracción ó a un múltiplo de la dosis que corresponde para provocar el efecto inhibidor deseado. Las unidades

de dosificación pueden contener 1, 2, 3, 4 ó más dosis individuales ó 1/2, 1/3, 1/4 de una dosificación individual. Una dosis individual contiene preferentemente una cantidad suficiente de sustancia activa para lograr, en una aplicación según un esquema de dosificación previamente determinado de una ó varias unidades de dosificación, el efecto inhibitor deseado, administrándose una dosis total, media, ó 1/3 ó 1/4 de la dosis diaria generalmente 1, 2, 3 ó 4 veces al día. También se pueden ingerir otros medios terapéuticos. Si bien la dosificación y el esquema de dosificación debiera calibrarse cuidadosamente en todos los casos, empleando el juicio del especialista y teniendo en consideración la edad, el peso y el estado del paciente, la clase y la gravedad de la enfermedad, la dosificación se encontrará generalmente en un margen entre unos 30 hasta 3×10^5 AIE/kg y entre 1 hasta 1×10^4 SIE/kg de peso corporal, por día. En algunos casos se alcanzará un efecto terapéutico suficiente con una dosis inferior, mientras en otros casos será necesaria una dosis superior.

La aplicación oral se puede realizar empleando unidades de dosificación sólidas y líquidas, tales como, por ejemplo, polvos, tabletas, grageas, capsulas, granulados, suspensiones, soluciones y similares.

Los polvos se preparan desmenuzando de las sustancias a un tamaño adecuado y mezclandolas con un excipiente farmacéutico asimismo desmenuzado. Si bien para esta finalidad se emplea un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, fécula lactosa, sacarosa, ó glucosa, y que también se puede emplear aquí, es desable utilizar un carbohidrato no metabolizable, tal como por ejemplo, un derivado de celulosa.

También se puede emplear simultáneamente edulcorantes, aditivos, sazonantes, agentes de conservación, agentes de dispersión y colorantes.

Las capsulas se pueden obtener por preparación de la mezcla pulverulenta arriba descrita y llenado en capsulas de gelatina ya formadas. La mezcla pulverulenta se puede mezclar, antes del proceso del llenado, con lubricantes, tales como, por ejemplo, gel de sílice, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio ó polietilenglicol sólido. La mezcla se puede mezclar asimismo con un desintegrador ó facilitador de la disolución, tal como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio ó carbonato sódico, para mejorar, al ingerir las capsulas, la accesibilidad del inhibidor.

La preparación de las tabletas se efectúa, por ejemplo, preparando una mezcla de polvos, basta ó fino, y adicción de un lubricante desintegrador. De ésta mezcla se forman tabletas. Una mezcla pulverulenta se prepara mediante mezcla de la sustancia, que se desmenuzó en forma adecuada, y se complementa con un diluyente u otra sustancia excipiente arriba descrita. En caso dado, se agrega un aglutinante, por ejemplo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatina ó polivinilpirrolidonas, un retardador de la disolución, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/ó un agente de adsorción, tal como, por ejemplo, bentonita, caolina ó fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta se puede granular junto con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de fécula, mucosa de acacia, ó soluciones de materiales de celulosa ó polímeros. Después se pasa el producto a través de un tamiz basto. Como alternativa se puede pasar la mezcla pulverulenta a través de una máquina tableteadora y

desmenuzar los trozos de forma desigual, que se obtienen a una granulometria determinada. Para que los granulos formados no se queden atascados en las toberas formadoras de las tabletas, se pueden dotar de un lubricante, tal como por ejemplo, ácido esteárico, sal de estearato, talco ó aceite mineral. Esta mezcla lubricada se puede prensar entonces a tabletas. Las sustancias activas se pueden reunir también con excipientes inertes de libre fluidez y llevarse directamente a forma de tabletas bajo eliminación de las etapas de granulación y desmenuzación. El producto se puede dotar de un revestimiento claro u opaco, por ejemplo, un revestimiento de laca, un revestimiento de azucar ó sustancias polímeras ó de un revestimiento de cera pulido. A estos revestimientos se les pueden agregar colorantes para poder hacer diferencias entre las distintas unidades de dosificación.

Las formas de preparado a administrar por via oral, tales como por ejemplo, soluciones, jarabes, y elixires, se pueden preparar tambien en unidades de dosificación, de manera que una cantidad de preparado determinada contenga una cantidad determinada de sustancia activa. El jarabe se puede preparar disolviendo la sustancia activa en una solución acuosa que contenga sazonantes adecuados; los elixires se obtienen empleando excipientes alcoholicos no tóxicos. Las suspensiones se obtienen por dispersión del compuesto en un excipiente no tóxico. Tambien se pueden agregar facilitadores de la disolución y agentes de emulsión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearilicos etoxilados y ésteres de sorbita polioxistilada, agentes de conservación, aditivos mejoradores del sabor, tales como por ejemplo, aceite de menta ó sacarina y

similares.

Sobre la cápsula se pueden indicar prescripciones de dosificación. Además, la dosificación se puede asegurar de manera que la sustancia activa sea cedida con retraso, por ejemplo, manteniendo la sustancia activa en sustancias polí-
5 meras, ceras ó similares.

Adicionalmente a las composiciones farmaceuticas arriba mencionadas, se pueden preparar también alimentos con-
10 teniendo estas sustancias activas; por ejemplo, azucar, pan, productos de patata, zumos de frutas, cerveza, chocolate y otros artículos de pasteleria y conservas, tales cómo, por ejemplo, mermeladas, agregándose a estos productos una canti-
15 dad terapéuticamente eficaz de, cómo minimo, uno de los inhi-
bidores de la presente invención.

Los inhibidores de la presente invención muestran, además, la propiedad de influenciar en los animales la propor-
15 ción de la grasa indeseada con respecto a la proporción de la carne magra deseada. Esto es de especial importancia para la cría y mantenimiento de animales útiles en la agricultura, por ejemplo, para el cebado de cerdos, pero también de consi-
20 derable importancia para la cría y el mantenimiento de otros animales útiles y de adorno. El empleo de inhibidores puede conducir, además, a una considerable racionalización de la alimentación de los animales, tanto temporal, cuantitativa, cómo también cualitativamente. Cómo producen un cierto retraso
25 de la digestión se prolonga el tiempo de residencia de los alimentos en el aparato digestivo con lo que es posible una alimentación ad libitum combinada con menos gastos. Además, al emplear los inhibidores de la presente invención, se logra en muchos casos un

ahorro considerable, en proteína alimenticia costosa.

Las sustancias activas se pueden emplear, por lo tanto, practicamente en todos los terrenos de la alimentación animal cómo medio para reducir la formación de grasa, así cómo para ahorrar albúminas alimenticias.

La eficacia de las sustancias activas es aquí ampliamente independiente de la clase y del sexo de los animales. Las sustancias activas demuestran ser especialmente valiosas en las clases de animales que, en general, ó en determinadas etapas de vida tiendan a la formación de grasas.

Cómo animales en los cuales se pueden emplear los inhibidores para la reducción de la formación de grasas y/ó para ahorrar albúminas alimenticias, sean mencionados los siguientes animales, útiles y de adorno: los seres de sangre caliente, tales cómo reses, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos, perros, conejos, animales de piel, tales cómo, por ejemplo, visón, chinchilla, otros animales de adorno tales cómo por ejemplo, cobayas, yhamster, animales de laboratorio y zoológicos, por ejemplo, ratas, ratones, monos, etc, aves, por ejemplo, gallinas, gansos, patos, pavos, palomas, papagayos y canarios y seres de sangre fría, tales cómo peces por ejemplo, carpas y reptiles, por ejemplo, serpientes.

La cantidad de la sustancia activa que se administra a los animales, para alcanzar el efecto deseado se puede variar ampliamente debido a las favorables propiedades de las sustancias activas. Se encuentra, preferentemente entre 0,5 mg, hasta 2,5 g, especialmente 10 hasta 100 mg/kg de pienso. La duración de la administración puede ascender desde pocas horas ó días hasta varios años. La cantidad adecuada de sustancia activa,

así cómo la duración adecuada de la administración, están en estrecha relación con la meta de la alimentación. Dependen especialmente de la clase, de la edad, del sexo, del estado de salud y a forma de mantenimiento de los animales y se determina fácilmente por el especialista.

Las sustancias de la presente invención se administran a los animales según métodos usuales. La forma de la administración, depende especialmente de la clase, del comportamiento y del estado general de los animales. Así se puede efectuar la administración una vez al día ó varias veces diarias, en periodos regulares ó irregulares, por via oral. Por razones de conveniencia se dará en la mayoría de los casos, preferencia a la administración oral, especialmente al ritmo de la ingestión de alimentos y/ó de bebidas por los animales.

Las sustancias activas se pueden administrar cómo sustancias puras ó en forma formulada, entendiendose por forma formulada, tanto cómo mezclas previas, es decir en mezclas con excipientes inértres no tóxicos de clase arbitraria, así cómo también cómo parte de una ración total en forma de una mezcla al pienso, por ejemplo, cómo componentes de mezcla de un pienso mixto solo. Está incluida también la aplicación de preparados adecuados a través de agua de beber.

Las sustancias activas se pueden administrar, en caso dado, en forma formulada, también con otras sustancias alimenticias y sustancias activas, por ejemplo, sales minerales, elementos en huellas, vitaminas, albúminas, portadores de energía, (por ejemplo, fécula, azúcar, grasas), colorantes y/ó sazonantes u otros aditivos a los piensos, tales cómo por ejemplo, fomentadores del crecimiento. Las sustancias activas se pueden administrar a los animales antes, durante, ó después

de la administración de los alimentos.

Se recomienda la administración oral junto con los alimentos y/o el agua de beber, agregandose, según las necesidades, las sustancias activas a la cantidad total ó solo a partes del pienso y/o del agua.

Las sustancias activas se pueden agregar según métodos usuales por simple mezcla cómo sustancia activa, preferentemente en forma finamente repartida, ó en forma formulada en mezcla con excipientes comestibles, no tóxicos, en caso dado, también en forma de una mezcla previa ó de un concentrado de pienso, al pienso y/o al agua.

El pienso y/o el agua de beber puede contener las sustancias activas de la presente invención en una concentración de un 0,001 hasta 5,0 %, especialmente un 0,02 hasta 2,0% (en peso). El nivel óptimo de la concentración de la sustancia activa en el pienso y/o en el agua de beber depende especialmente de la cantidad de recepción de pienso y/o de agua por los animales y se puede determinar, fácilmente por el especialista.

La clase del pienso y su composición no tienen aquí importancia. Se puede emplear todas las composiciones de piensos, usuales, comerciales, ó especiales, que contengan preferentemente un equilibrio de sustancias enérgicas y albúminas e inclusive vitaminas y materiales minerales, necesarios para una alimentación equilibrada. El pienso se puede componer, por ejemplo, de materias vegetales, por ejemplo, salvados de tortas de aceite, salvados de trigo, productos secundarios del trigo, pero también de heno, piensos formentados, remolachas y otras plantas alimenticias, de sustancias animales, por ejemplo, productos cárnicos y de pescado, harina de huesos, grasas, vitaminas, por ejemplo, complejo A, D, E, K y B, así cómo fuentes

de proteínas especiales , por ejemplo, levaduras, así cómo determinados aminoácidos y sustancias minerales y elementos en huellas, tales cómo por ejemplo, fosforo y hierro, zinc, manganeso, cobre, iodo, etc.

5 Las mezclas previas pueden contener preferentemente un 0,1 hasta 50%, especialmente 0,5 hasta 5,0% (en peso) de las sustancias activas de fórmula II junto con excipientes comestibles arbitrarios y/ó sales minerales, por ejemplo, cal alimenticia ácido carbónica, y se preparan según métodos de mezcla usuales.

10 Los piensos mixtos contienen preferentemente un 0,001 hasta 5,0%, especialmente 0,02%, (en peso) de las sustancias activas de fórmula II, junto con los componentes de materias previas usuales para un pienso mixto, por ejemplo, salvados ó productos secundarios del trigo, salvados de torta de aceite albúmina animal, minerales, elementos en huellas y vitaminas. Se pueden obtener según los métodos de mezcla usuales.

15 Preferentemente, en las mezclas previas y en los agentes para los piensos mixtos, se pueden proteger las sustancias activas en caso dado, por agentes adecuados que recubran su superficie, por ejemplo, con ceras no tóxicas ó gelatinas, contra el aire, la luz y/o la humedad.

20 Ejemplo para la composición de un pienso mixto terminado para aves, que contiene una sustancia activa según la presente invención:

25 200 g de trigo, 340 g de maíz, 360,3 g de salvado de soja, 60 g de sebo de vaca, 15 g de fosfato dicálcico, 10 g de carbonato cálcico, 4 g de sal común iodada, 7,5 g de mezcla de vitamina mineral y 3,2 g de mezcla previa de sustancias activas dan, después una mezcla cuidadosa, 1 kg de pienso.

La mezcla de vitamina-mineral se compone de: 6000 I.E. de vitamina A, 1000 I.E. de vitamina D₃, 10 mg de vitamina E, 1 mg de vitamina k₃, 3 mg de riboflavina, 2 mg de piridoxina, 20 mg de vitamina B₁₂, 5 mg de pantotenato de calcio, 30 mg de ácido nicotínico, 200 mg de cloruro quinolínico, 200 mg de MnSO₄ x H₂O, 140 mg de ZnSO₄ x 7H₂O, 100 mg de FeSO₄ x 7H₂O y 20 mg de CuSO₄ x 5H₂O.

la mezcla previa de sustancia activa contiene, por ejemplo, la sustancia activa del ejemplo 1,8 en la cantidad deseada, por ejemplo, 1600 mg y, adicionalmente, 1 g de DL-metionina, así como tanta harina de soja, de manera que se forme una mezcla previa de 3,2 g.

Ejemplo para la composición de un pienso mixto para cerdos que contiene una sustancia activa de fórmula (II): 630 g de salvado de trigo para la alimentación (compuesto de 200 g de salvado de maíz, 150 g de salvado de cebada, 150 g de salvado de avena, y 130 g de salvado de trigo), 80 g de harina de pescado, 60 g de salvado de soja, 58,8 g de harina de tapioca, 38 g de levadura de cerveza, 50 g de mezcla de vitamina-mineral para cerdos (composición, por ejemplo, cómo para el alimento de pollos), 30 g de hatina de torta de linaza, 30 g de pienso de gluten de maíz, 10 g de aceite de soja, 10 g de melaza de caña de azúcar, y 2 g de mezcla previa de sustancia activa (composición, por ejemplo, cómo para el pienso de pollitos) dan, después de cuidadosa mezcla 1 kg de pienso.

Las mezclas de pienso indicadas están destinadas preferentemente para la cría y cebado de pollitos ó bien de cerdos, pero se pueden emplear en composición idéntica ó similar también para la cría y cebado de otros animales.

Ensayo de inhibición de α -amilasa in vitro

El ensayo de inhibición de α -amilasa in vitro permite la determinación de la actividad inhibidora de enzimas de una muestra por la comparación de la actividad de la α -amilasa obtenible comercialmente de páncreas de cerdo en presencia ó bien en ausencia (así llamado valor al 100%) del inhibidor. Como sustrato sirve aquí fécula soluble. La determinación de la actividad enzimática se basa en la determinación colorimétrica de grupos reductores mediante ácido dinitrosalicílico.

Una unidad de inhibidor de amilasa (AIE) está definida como aquella actividad inhibidora que en un preparado de ensayo definido reduce una actividad amilolítica previamente dada en una unidad (unidad de amilasa = AE); la unidad de amilasa está aquí definida como aquella actividad enzimática que, bajo condiciones previamente dadas, disocia un μ mol de enlaces glucosídicos por minuto y con ello conduce a la formación de un grupo reductor de un μ mol.

10 μ l de una solución de muestra, que se ha diluido de manera que en el alicuoto indicado contenga 0,05-0,15 AIE se mezclan con 200 μ l de una solución de α -amilasa de páncreas de cerdo (suspensión cristalina "Boeringer") en 20 mmoles de tampón de glicerofosfato sódico, pH 6,9; 1 mmol de CaCl_2 , y se incuba previamente durante 10 minutos a 37°C. La solución de amilasa se ajusta a una actividad de 2,0-2,5 AE/cc. A continuación se inicia la reacción amilolítica mediante adición de 200 μ l de una solución al 5% de fécula ("Merck 1257") en tampón de glicerofosfato sódico, pH 6,9; 1 mmol de CaCl_2 , y después de un periodo de incubación de 5 minutos a 37°C, se separa mediante la adición de 0,5 cc de reactivo de ácido dinitrosalicílico (S. P. Colowick N. D. Kaplan, ed. Meth. Enzimol. 1 (1955) 149) .

Para revelar el color se calienta durante 5 minutos a 100°C, después se diluye con 2,5 cc de H₂O y se fotometrizo a 540 nm contra un blanco de reactivo (sin enzima).

Para calcular las actividades enzimáticas en presencia, ó bien en ausencia, del inhibidor se preparan standards con 1 y 2 μ moles de maltosa en 400 μ l de glicerofosfato sódico; de la diferencia de extinción de ambos standards se obtiene la extinción para un μ mol de grupos reductores. Este valor se introduce en forma conocida en el cálculo de las actividades enzimáticas (en unidades de amilasa). De la diferencia de actividad entre el preparado sin inhibir y el preparado inhibido se obtiene, teniendo en consideración la cantidad de inhibidor empleada, su actividad inhibidora específica, expresada en unidades de inhibidor de amilasa por gramo (AIE/g).

Ensayo de inhibición de sacarasa in vitro

El ensayo de inhibición de sacarasa in vitro permite la determinación de la actividad inhibidora de enzima de una muestra por la comparación de la actividad del complejo de disacaridasas intestinales solubilizado en presencia ó bien bajo ausencia (así llamado: valor al 100%) del inhibidor. Como substrato, que determina la especificidad del ensayo de inhibición, sirve aquí una sacarosa practicamente libre de glucosa (< 100 ppm); la determinación de la actividad enzimática se basa en la determinación colorimétrica de la glucosa liberada mediante glucosoxidasa, peroxidasa y 2,2-azino-di- $\sqrt{3}$ -etil-benziazonil-sulfonato (617) (= ABTS) como cromógeno.

Una unidad inhibidora de sacarasa (SIE) está definida como aquella actividad inhibidora que, en un preparado de

ensayo definido, reduce una actividad sacarolítica previamente
dad en una unidad (unidad de sacarasa = SE); la unidad de
sacarasa está aquí definida como aquella actividad enzimática
que, bajo condiciones previamente dadas, disocia un μmol de
sacarasa por minuto y, por lo tanto, conduce a la liberación
de, en cada caso, un μmol de glucosa, que se determina en el
ensayo, y fructosa, que no está recogida en el ensayo.

El complejo de disacaridasas intestinales se obtiene
de la mucosa del intestino delgado del cerdo por digestión tripti-
tica, precipitación en 66% de etanol 20°C , recogida del preci-
pitado en 100 mmoles de tampón de fosfato, pH 7,0, y dialisis
final contra el mismo tampón.

10 μl de una solución de muestra, que está diluida
de manera que la extinción del preparado de ensayo se encuentre
cómo mínimo en un 10%, pero sin embargo en no más de un 25% por
debajo del valor al 100%, se mezclan con 100 μl de un diluido
del complejo de disacaridasas intestinales en 0,1 moles de
tampón de maleinato, pH 6,25 y se incuba previamente durante
10 minutos a 37°C . La dilución del complejo de disacaridasas
se ajusta a una actividad de 0,05 SE/cc. A continuación se ini-
cia la reacción sacarolítica mediante adición de 100 μl de
una solución de 0,4 moles de sacarosa ("Serva 35579") en
0,1 moles de tampón de maleinato, pH 6,25, y, después de una
duración de la incubación de 20 minutos a 37°C , se para me-
diante adición de 1 cc de reactivo GOD/POD/ABTS (50 mg GOD,
grado de pureza II "Boeringer" + 30 mg de POD, grado de pureza
II "Boeringer" + 2 g de ABTS, "Boeringer" en 1000 cc de 0,5
moles de tampón tris, pH 7,0). Para el revelado del color se
incuba durante 30 minutos a 37°C , después se diluye con 2 cc
de tampón tris y a 420 nm se fotometriza contra un blanco de

reactivo (con enzima, pero sin sacarosa).

5 El cálculo de la actividad inhibidora de los inhibi-
dores se dificulta debido a que ya reducidas variaciones en el
sistema de ensayo, por ejemplo, un valor al 100% que varie
reducidamente entre determinación, ya no son de influencia
negligible sobre el resultado del ensayo. Estas dificultades
se evitan dejándose desarrollar un standards con cada deter-
minación; cómo standards sirve el compuesto de fórmula I con
10 $m = 0$ y $n = 2$ que presenta una actividad inhibidora específica
de 68.000 SIE/g y que, en cantidades empleadas de 5 y 10 ng
en el ensayo, conduce a una inhibición de la magnitud arriba
indicada. Por conocimiento de la diferencia de las extinciones
a 420 nm del valor al 100% y por el preparado inhibido en
forma standards se puede calcular de la diferencia de extinción
15 del valor al 100% y por el preparado inhibido por la solución
de muestra, teniendo en consideración la cantidad de inhibidor
empleada, en forma conocida, su actividad inhibidora específica,
expresada en unidades de inhibidor de sacarosa por gramo
(SIE/g).

20 Inhibición de la absorción de la glicosa según método
in vitro

La inhibición de la absorción de glucosa por los compuestos de
la presente invención se demostró en una disposición de ensayo
modificada según Crane y Mandelstam [Biochim. Biophys. Acta
25 45 (1960) 460-476].

La parte superior del intestino delgado de ratas de Wistar mas-
culinas, en ayunas, se vuelve al revés y se corta en anillos
de unos 3 milímetros de ancho. 10 de éstos anillos (~ 150 mg
de peso humedo) se incuban durante 2 minutos a 37°C en 5 cc

de tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer (pH 7,4 con D-glucosa-¹⁴C (U) (10 mg /cc, 0,2/uCi/cc) bajo adición de las sustancias activas. Los anillos intestinales lavados y tamponados se pesan, se disuelven en 5 cc de "Digestin" (Merck)/Isopropanol (1 : 1) y se determina la radioactividad recogida en el tejido en el contador de scintilación de líquido. Todos los valores se corrigen con la radioactividad recogida como D-manitol-1-¹⁴C en el tejido.

Resultados:

Inhibiciones de la absorción de glucosa in vitro por algunos compuestos seleccionados (10 mg/cc):

Tabla I

Nº del compuesto en los ejemplos de obtención	Inhibición ^{x)}
---	--------------------------

Ejemplo 1, 8	+
Ejemplo 1, 7	+
Ejemplo 1, 9	++
Ejemplo 1, 5	++
Ejemplo 1, 18	++

x) Inhibición 25-50 % del valor de control +

Inhibición > 50 % del valor de control++

La eficacia in vivo del compuesto se comprobó en algunos ejemplos, en la disposición de ensayos descrita a continuación.

La aplicación oral de fécula ó bien sacarosa produce una elevación del azúcar en la sangre en el ser humano y en el

animal bajo la condición previa de que los carbohidratos de disociación en el intestino delgado, enzimáticamente a monosacáridos. La inhibición de su hidrólisis enzimática por inhibidores de glucosidasa produce una elevación más reducida del azúcar de la sangre.

Para demostrar la eficacia de los inhibidores de la glucosidasa se administran a 6 ratas en ayunas 1 g de fécula hervida ó 2,5 g de sacarosa/kg como suspensión acuosa ó bien como solución acuosa p.os (control de fécula ó bien de sacarosa). Un número igual de ratas recibe el inhibidor de la glucosidasa en la dosis indicada, junto con la misma cantidad, del correspondiente carbohidrato. A otras 6 ratas se le aplica oralmente un volumen igual, de solución fisiológica de sal común (control). La variación postprandial del azúcar de la sangre se mide en los periodos de tiempo indicados después de la aplicación del correspondiente carbohidrato + inhibidor de la glucosidasa en la sangre del flexo de venas retroorbitales según el método de W. S. Hoffman [J. biol. Chem. 120, 51 (1937)] en el autoanalizador.

Se demostró así que las sustancias activas de la presente invención son inhibidoras altamente eficaces de la digestión de la fécula y de la sacarosa que, en bajas dosis, ya muestran una alta eficacia y una larga duración del efecto.

La tabla II contiene los resultados del ensayo de la carga de fécula, la tabla III el ensayo de la carga de sacarosa.

Tabla II

BZ mg/dl \pm S.D.

Dosis / kg p. os.	15	30	45	60 min.
Control en ayunas	82 \pm 12	72 \pm 10	102 \pm 6,7	88 \pm 7,4
Control de fécúla	146 \pm 19	144 \pm 8,9	120 \pm 7,9	118 \pm 6,9
" + 10 mg <u>2</u>	<u>102 \pm 10</u>	<u>73 \pm 9,1</u>	<u>100 \pm 6,5</u>	<u>108 \pm 9,3</u>
" + 10 mg <u>20</u>	<u>87 \pm 12</u>	<u>83 \pm 13</u>	<u>99 \pm 17</u>	<u>111 \pm 5,6</u>
" + 10 mg <u>13</u>	<u>70 \pm 8,3</u>	<u>40 \pm 6,8</u>	<u>89 \pm 9,0</u>	<u>100 \pm 4,6</u>
Control en ayunas	60 \pm 4,2	62 \pm 3,4		
Control de fécúla	131 \pm 7,2	113 \pm 9,2		
" + 0,78 mg <u>6</u>	<u>110 \pm 6,1</u>	<u>105 \pm 10</u>		
" + 0,65 mg <u>8</u>	<u>112 \pm 9,9</u>	<u>109 \pm 12</u>		
" + 0,92 mg <u>3</u>	<u>89 \pm 8,0</u>	<u>97 \pm 13</u>		
" + 0,86 mg <u>1</u>	<u>93 \pm 6,4</u>	<u>84 \pm 12</u>		
" + 1,56 mg <u>4</u>	<u>99 \pm 8,1</u>	<u>97 \pm 10</u>		
" + 0,92 mg <u>7</u>	<u>121 \pm 7,7</u>	<u>112 \pm 4,3</u>		

P < 0,05

P < 0,01

P < 0,001 contra el correspondiente control de fécúla

Tabla III

BZ mg/dl \pm S.D.

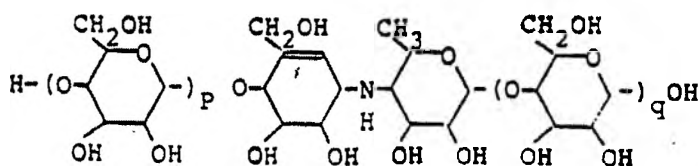
Dosis / kg p.os.	15	30	45	60 min.
Control en ayunas	61 \pm 13	65 \pm 3,9	66 \pm 6,9	76 \pm 3,7
Control de sacarosa	113 \pm 6,5	116 \pm 9,2	104 \pm 12	123 \pm 8,1
" + 10 mg <u>2</u>	<u>79 \pm 4,1</u>	<u>86 \pm 10</u>	<u>74 \pm 7,2</u>	<u>71 \pm 15</u>
" + 10 mg <u>20</u>	<u>83 \pm 20</u>	<u>85 \pm 8,3</u>	<u>73 \pm 8,5</u>	<u>69 \pm 9,3</u>
" + 10 mg <u>13</u>	<u>79 \pm 6,8</u>	<u>80 \pm 5,4</u>	<u>85 \pm 16</u>	<u>86 \pm 2,0</u>
" + 10 mg <u>15</u>	<u>80 \pm 6,1</u>	<u>83 \pm 9,4</u>	<u>87 \pm 4,8</u>	<u>94 \pm 13</u>
Control en ayunas	60 \pm 4,6	64 \pm 3,7	73 \pm 7,1	66 \pm 4,2
Control de sacarosa	128 \pm 8,0	133 \pm 8,7	134 \pm 6,1	119 \pm 10
" + 0,78 mg <u>6</u>	<u>96 \pm 15</u>	<u>100 \pm 3,4</u>	<u>106 \pm 18</u>	<u>117 \pm 6,5</u>
" + 0,65 mg <u>8</u>	<u>112 \pm 3,1</u>	<u>114 \pm 6,3</u>	<u>119 \pm 9,4</u>	<u>112 \pm 4,3</u>
" + 0,92 mg <u>3</u>	<u>97 \pm 10</u>	<u>108 \pm 4,2</u>	<u>112 \pm 15</u>	<u>111 \pm 11</u>
" + 0,86 mg <u>1</u>	<u>103 \pm 6,4</u>	<u>110 \pm 10</u>	<u>108 \pm 13</u>	<u>107 \pm 11</u>
" + 1,56 mg <u>4</u>	<u>95 \pm 7,0</u>	<u>112 \pm 5,5</u>	<u>104 \pm 6,7</u>	<u>115 \pm 7,0</u>
" + 0,92 mg <u>7</u>	<u>110 \pm 3,4</u>	<u>118 \pm 14</u>	<u>112 \pm 10</u>	<u>117 \pm 9,0</u>
Control en ayunas	71 \pm 3,7	70 \pm 5,3	77 \pm 5,5	78 \pm 7,3
Control de sacarosa	134 \pm 13	116 \pm 20	125 \pm 8,6	112 \pm 15
" + 3,0 mg <u>2</u>	<u>85 \pm 4,8</u>	<u>83 \pm 7,9</u>	<u>88 \pm 3,4</u>	<u>92 \pm 9,4</u>
" + 1,54 mg <u>22</u>	<u>80 \pm 3,7</u>	<u>79 \pm 5,2</u>	<u>86 \pm 4,5</u>	<u>86 \pm 11</u>

P 0,05

P 0,01

P 0,001 contra el correspondiente control de sacarosa

Obtención de los compuesto de partida



Una columna de 1,5 cm de diámetro se llena con 30 g (peso en húmedo) de Dowex[®] 50 W x 4, (H⁺) 200 - 400 mesh en HCl 0,001-n.

5 A continuación se bombean 500 cc de desorbato mixto (400.000 SIE/L. pH 2,5, 60% de acetona) obtenida según el ejemplo 10, tabla nº 7 de la publicación alemana DCS 2.3A7.782, durante aproximadamente una hora a través de la columna y a continuación se lava con 500 cc, de HCl 0,001-n. Bajo estas

10 condiciones se eluyen solo huellas de actividad. A continuación se desorbe con HCl 0,0125-n, registrándose la conductividad y el índice de refracción del eluado de la columna. Además se comprobó el contenido en SIE del eluado. Las fracciones activas

15 74 - 100 se reúnen y después se neutraliza mediante adición de Amberlite IRA 410 OH⁻, después se concentra a 5 cc, se digiere con 5 cc de metanol y se precipita mediante goteado en 200 cc de acetona. Después de lavar con acetona y éter se seca el vacío.

Rendimiento 1 g del compuesto con $p + q = 2$ con 65. 000 SIE/g.

20 El producto de pasada y de las fracciones previas activas se obtienen los compuestos con $p + q = 3$ hasta 8 unidades de glucosa.

Este procedimiento de la desorción ácida permite, por

lo tanto, contrario a la descripción alcalina, una fracción de los distintos derivados de amino-azúcar de ésta serie.

Para la separación de los compuestos isómeros con 3 unidades de glucosa se lavaron 10 g de una mezcla de isómeros disuelta en agua, en una columna llenada con Dowex[®] 50 W x 4 (H⁺), con agua, hasta que el eluado estaba neutro y después se eluyó con ácido clorhídrico 0,025-n. Se recogieron fracciones de, en cada caso, 3 cc, y se comprobaron por cromatografía de capa delgada. La cromatografía de capa delgada se efectuó sobre placas de gel de sílice sinalizadas (MERCK, Alemania) con 100 : 60 : 40 : 2 de acetato de etilo + metanol + agua + amoniaco al 25%, con triple al revelado. El compuesto con p = 0 y q = 3 recorre una mayor distancia desde el punto de salida que el compuesto con p = 1 y q = 2. Las fracciones 215 hasta 272, conteniendo 6 g de isómeros con p = 1 y q = 2 y las fracciones 288 hasta 294 conteniendo 600 mg de isómero con p = 0 y q = 3, se reúnen, se neutraliza, con Amberlite IRA-410 (H⁻) y se concentra.

La actividad inhibidora de la sacarosa in vivo del isómero con p = 0 y q = 3 aislado según procedimiento es de 19.000 SIE/g.

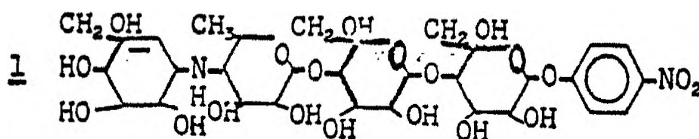
La obtención de ulteriores compuestos de partida se describe en los ejemplos 8, 23; 8, 24; 8, 25; 9, 26; 9, 27; y 9, 28.

Ejemplos de obtención de los derivados de amino-azúcar de la presente invención

Ejemplo I:

p-nitrofenil-O- $\left\{C\right\}^1-(1\rightarrow4)-O-\alpha-D-Glcp(1\rightarrow4)-\beta-D-glucopiranosido$

(C=4,6-dideoxi-4-[1S-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroxi-
metilciclohex-2-en-1-ilamino]-D-glucopiranosilo



A 40 cc de quinolina absoluta se agregan, a 0°C, 5 g de drierita, 1,2 g p-nitrofenol (8,6 mmoles) y 1 g de oxido de plata (4,3 mmoles) y la mezcla se agita durante 30 minutos bajo exclusión de humedad. Se agregan entonces 10 g del compuesto 26 del ejemplo 9 y la mezcla de reacción, a temperatura ambiente.

Se agita durante otras 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 300 cc de cloroformo y se separa el residuo insoluble. La solución clorofórmica se lava, enfriando con hielo, primeramente con ácido clorhídrico al 5%, después una solución de sosa y finalmente con agua y, a continuación, se seca. El residuo se agrega a una solución de 400 cc de sodio en 100 cc de metanol absoluto y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se diluye con 100 cc de agua, se neutraliza con intercambiador de iones debilmente ácido, (forma H⁺), el intercambiador se separa y la solución se seca en el evaporador rotativo. El residuo se recoge en poca dimetilformamida/agua y se introduce en una columna llena con celulosa (Avicel, Merck). (longitud: 70 cm; Ø: 2,6 cm).

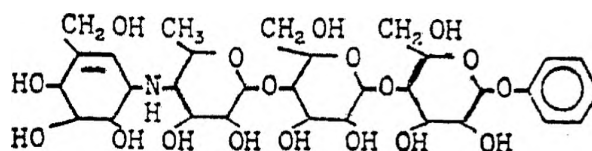
Se eluye con butanol que está saturado con agua y las distintas fracciones se comprueban por cromatografía de capa delgada. Se obtienen 3 g de compuesto 1, no cristalino, por el

valor de giro a $\alpha_D = 88,8^\circ$ (H_2O ; $c = 1\%$).

Para la ulterior caracterización de acetila una pequeña cantidad del compuesto en anhídrido acético/piridina a temperatura ambiente y del dodecaacetato del compuesto 1 obtenido se registra un espectro de masa. Peso molecular determinado por espectrometría de masa: 1270 ($C_{55}H_{72}N_2O_{32}$).

En forma análoga se obtienen:

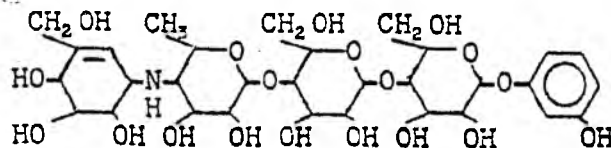
2. fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



$$\alpha_D = 101,6^\circ \quad (H_2O; c = 1\%)$$

Espectro de masa del compuesto acetilado, se midieron los espectros, H^1 - y C^{13} -RMN.

3. m-hidroxifenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido

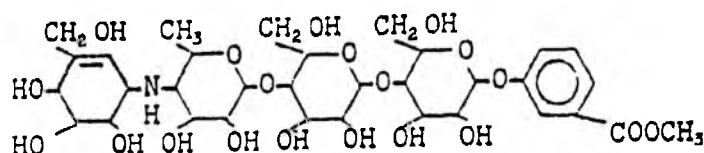


Cómo producto de partida se empleó O-acetilresorcina

$$\alpha_D = 100,2^\circ \quad (H_2O; c = 1\%)$$

Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1283 ($C_{57}H_{73}NO_{32}$)

4. m-carbometoxifenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido

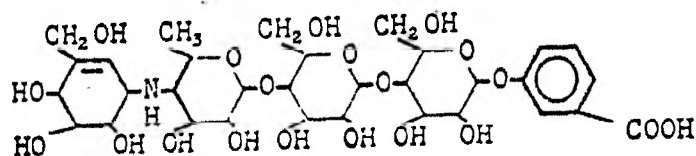


$$\alpha_D = 71,0 \quad (H_2O; c = 1\%)$$

5

peso molecular del compuesto acetilado determinado por espectrometría de masa; 1283 ($C_{57}H_{73}NO_{32}$)

5. m-carboxifenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido

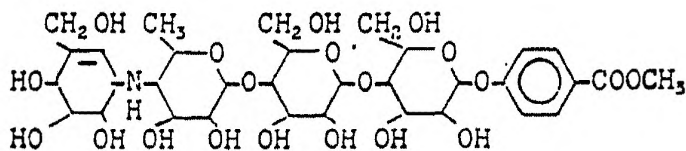


10

5 se obtiene por saponificación de 4 con lejía sódica al 10% a temperatura ambiente

$$\alpha_D = 91,7^{\circ} \quad (H_2O; c = 1\%)$$

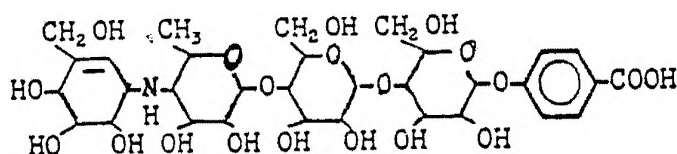
6. p-carbometoxifenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



15

Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1283 ($C_{57}H_{73}NO_{32}$)

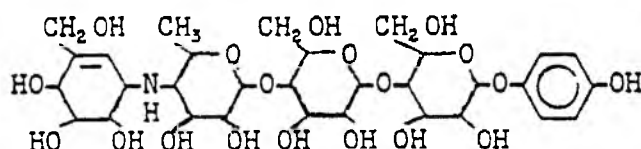
7. p-carboxifenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



5 7 se obtiene por saponificación de 6 con lejía sódica al 10% a temperatura ambiente:

$$\alpha_D = 85,9^\circ \quad (H_2O; c = 1\%)$$

8. p-hidroxifenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido

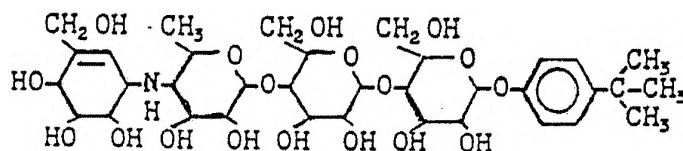


10

(Como producto de partida se empleó O-benzoilhidroquinona);

Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1283 ($C_{57}H_{73}NO_{32}$)

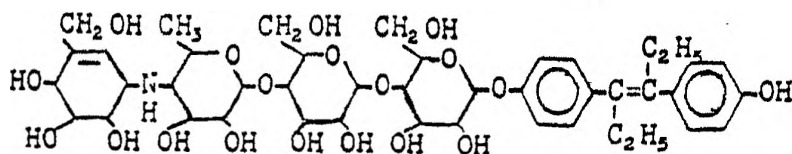
9. p-tert.-butilfenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



15

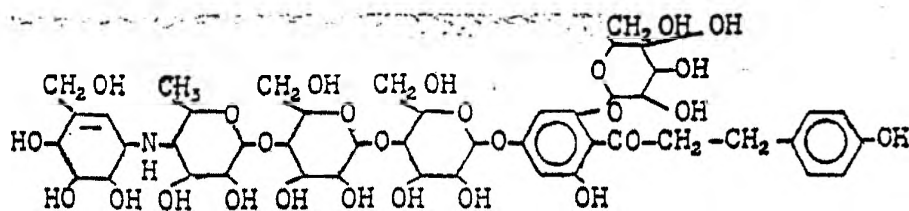
Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1281 ($C_{59}H_{79}NO_{30}$)

10. dietilestilbostrol-4' - β -glucopiranosido-4' - α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



El compuesto se caracterizó por espectrometría de masa después de la acetilación

11. naringenindihidrochalcon-2'- β -glucopiranosido-4' - α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



Cómo producto de partida se empleó florizina

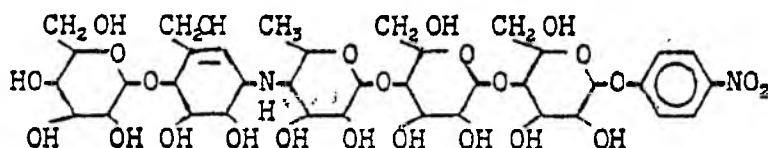


Calentado.: C 51,9 H 6,2 N 1,3 O 40,6

Hallado.: C 51,6 H 7,1 N 0,8 O 38,5

15 12. p-nitrófenil-O-{4,6-dideoxi-4-[1S-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroximetil-4-O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-ciclohex-2-en-1-ilamino]- β -glucopiranosil}- (1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-

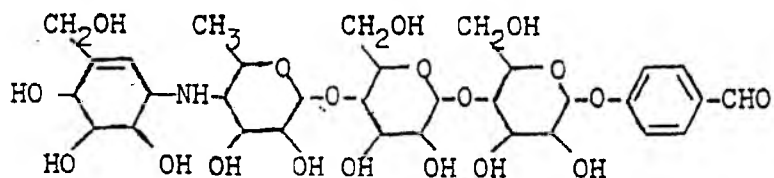
glucopiranosido



El compuesto se caracterizó por un espectro C^{13} -RMN y un espectro de masa del compuesto acetilado.

5

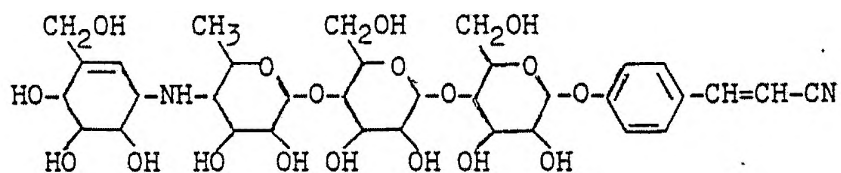
13. 4-formil-fenil-O- $\{C\}$ - (1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-gluco-
piranosido



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1253 ($C_{56}H_{71}NO_{31}$)

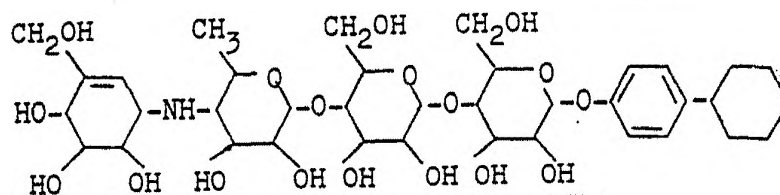
10

14. 4-(-cianetenil)-fenil-O- $\{C\}$ - (1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -
D-glucopiranosido

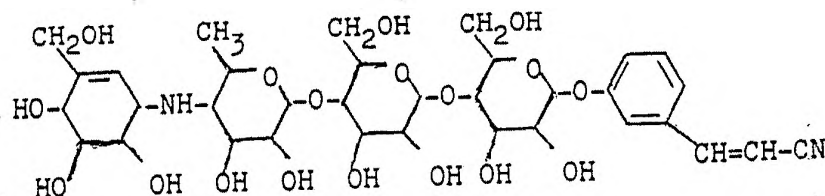


Peso molecular del compuesto acetilado; 1276 ($C_{58}H_{72}N_2O_{30}$)

15. 4-ciclohexil-fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido

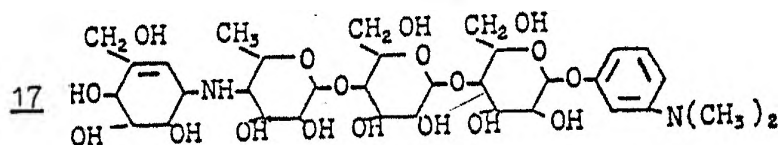


16. 3-(β -cianetenil)-fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



5 Análogo al ejemplo de obtención 1

3-dimetilamino-fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido

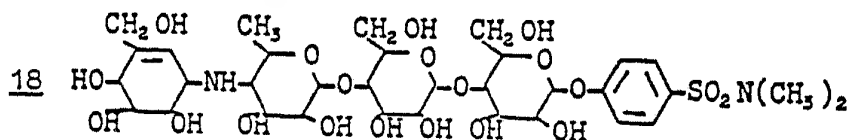


$$\alpha_D = 73,22^\circ \quad (H_2O; C = 1)$$

10

Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1286 ($C_{37}H_{76}N_2O_{30}$).

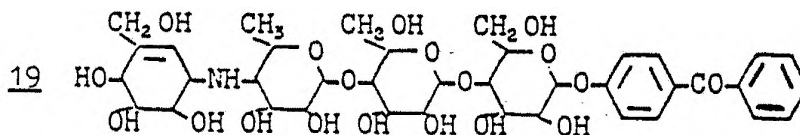
18. 4-dimetilaminosulfonilo-fenil-O- $\{C\}$ -(1-4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



$$\alpha_D = 85,4^\circ \quad (H_2O; C = 1)$$

5 Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometria de masa: 1332 (C₅₇H₇₆N₂O₃₂S).

19. 4-benzoilo-fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido

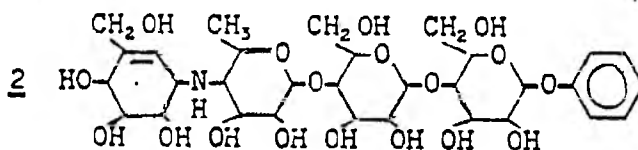


$$\alpha_D = 75,46^\circ \quad (H_2O; C = 1)$$

10 Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometria de masa: 1329 (C₆₂H₇₅NO₃₁).

Ejemplo 2:

2. fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



A una solución de 3,2 g (34 mmoles) de fenol 1,08 (19,3 mmoles) KOH en 14 cc H₂O se agregan, a temperatura ambiente, 8,8 g 7,3 mmoles del compuesto 26 del ejemplo, 9 en 22 cc de acetona. Se agita durante la noche y se diluye a continuación con 50 cc de benceno. Se separa la fase orgánica y se concentra en el evaporador rotativo. El residuo se recoge en 200 cc de benceno y la solución bencénica se agita primeramente con 20 cc de agua, después con 40 cc de NaOH 2-n y a continuación 3 veces, cada una, con 80 cc de agua. La fase bencénica se seca, se filtra y se concentra. Residuos; 6,4 g.

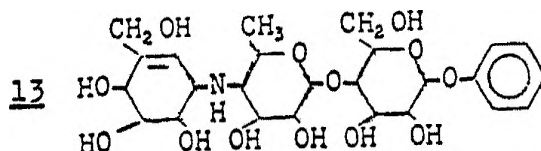
El residuo se agita durante la noche en una solución de 50 mg de Na en 50 cc de MeOH. Después se diluye con agua y se neutraliza con Amberlite IRC 50 (H). Después de filtrar se seca la solución en el evaporador rotativo. Residuo 3,2 g.

El residuo se aplica sobre una columna llenada con celulosa (Merck, "Avicel") (50 cm de longitud de diámetro: 2,4 cm.

Cómo eluyente se emplea butanol saturado con agua. La velocidad de goteo asciende a 15 gotas/min; se recogen fracciones de cada vez 400 gotas. Las fracciones 36 - 57 suministran 1,5 g de 2 no cristalino.

En forma análoga se obtienen:

fenil-β-{C}-(1→4)-β-D-glucopiranosido

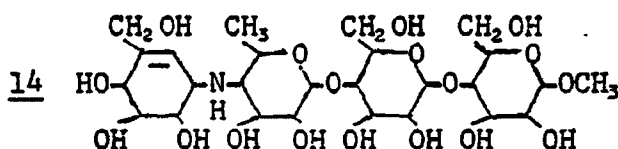


El producto se caracteriza por un espectro de resonancia de

protones a 220 MHz, un espectro ^{13}C -RMN y un espectro de masa del compuesto acetilado.

Ejemplo 3:

metil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



1,3 g de óxido de mercurio-II amarillo, 0,1 g de bromuro de mercurio-II y 2,0 g de drierita se agitan en 20 cc de metanol absoluto y 20 cc de cloroformo puro durante media hora a temperatura ambiente. A continuación se agregan 3,0 g del compuesto 26 del ejemplo 9 y se agita durante la noche. El residuo insoluble se separa por succión y el filtrado se evapora en el secador rotativo hasta sequedad. El residuo se recoge en cloroformo, la solución se clarifica nuevamente por filtración y después vuelve a concentrar.

El residuo se agita durante la noche con 75 cc de una solución al 0,1% de metalonato sódico en metanol a temperatura ambiente. A continuación se diluye con agua a 400 cc y se neutraliza con intercambiador de iones débilmente ácidos (forma H^+). El disolvente se retira en el evaporador rotativo y el residuo se aplica a una columna llenada con celulosa ("Avicel" Merck) (longitud: 70 cm, diametro: 2,4cm). Se eluye con butanol/etanol/agua 3: 1: 1.

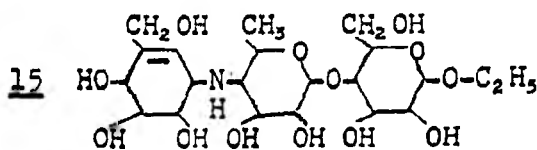
Se recogen fracciones de unos 8 cc y las distintas

fracciones se comprueban con cromatografía de capa delgada. Las fracciones 60 - 92 contienen 500 mg del compuesto 14.

Después de acetilar con anhídrido acético/piridina se midió un espectro de masa del compuesto. Peso molecular determinado, por espectrometría de masa: 1163 ($C_5OH_69NO_3O$).

En forma análoga se obtiene:

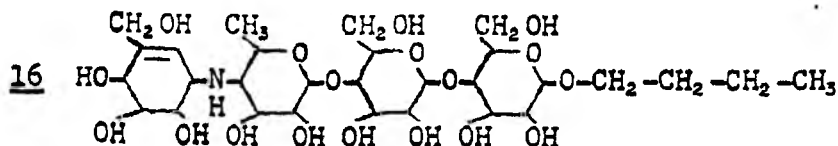
etil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 889 ($C_{39}H_{55}NO_{22}$)

Ejemplo 4:

n-butyl-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



De una mezcla de 40 cc de nitrógeno y 40 cc de benceno se separan, por destilación, 20 cc de líquido bajo exclusión de humedad. Después de enfriar se agrega 1 cc de n-butanol y 1 g de drierita y se agita durante 30 minutos a 40°C. Después se agregan 0,5 g de cianuro de mercurio-II y 2,4 g del compuesto 26 del ejemplo 9 y se calienta durante

otras 24 horas a 40-50°C.

A continuación se diluye la mezcla de reacción con benceno, la solución bencénica se lava primeramente con agua, después con una solución de bicarbonato sódico y finalmente de nuevo con agua. Después de secar se concentra la solución en evaporador rotativo hasta sequedad.

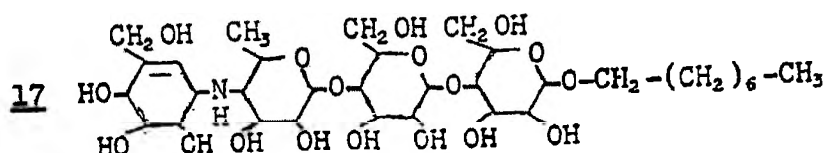
El residuo se desacetila con 50 cc con una solución de 0,1% de metalonato sódico de metanol durante la noche a temperatura ambiente.

Se diluye con agua y se neutraliza con intercambiador de iones débilmente ácido. La solución se concentra en el evaporador rotativo y el residuo se aplica a una columna llenada con celulosa. Se eluye con butanol, que está saturado con agua. Las distintas fracciones se comprueban por cromatografía de capa delgada. Se obtienen 500 mg del compuesto 16 no cristalino.

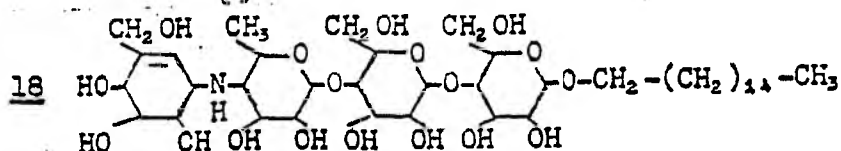
Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1205 ($C_{53}H_{75}NO_{30}$).

En forma análoga se obtienen:

n-octil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



n-hexadecil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O-d-D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



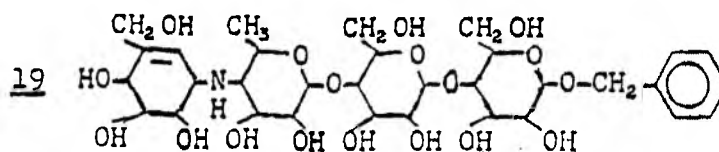
5

10

15

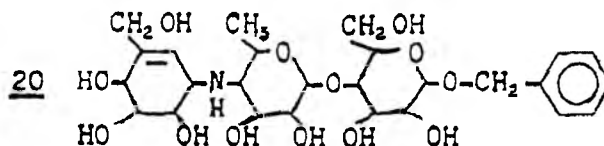
20

bencil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1239 ($C_{56}H_{73}NO_{30}$).

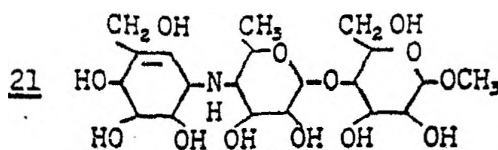
5 bencil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 951 ($C_{44}H_{57}NO_{22}$).

Ejemplo 5:

5 metil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosido



1 g O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosido, se calienta en 100 cc de metanol absoluto y 2 cc de ácido sulfúrico concentrado durante 10 horas bajo reflujo. Después de enfriar

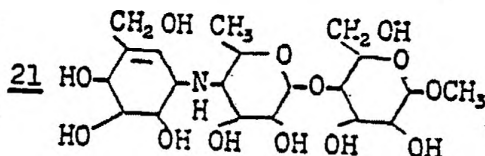
se diluye en agua con 100 cc y la solución se neutraliza con NaCO_3 , se filtra y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo. El residuo se disuelve en poca agua y se aplica a una columna llenada con intercambiador de iones fuertemente ácido (Dowex 50 WX4 H).

5 Se eluye primeramente con agua y después con HCl 0,025-n. Las distintas fracciones 44 - 60 suministran 360 mg de 21. Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 875 ($\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{NO}_{22}$).

10 La α -configuración del glicosido está demostrada por un espectro de resonancia de protones en 100 MHz

Ejemplo 6:

metil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosido

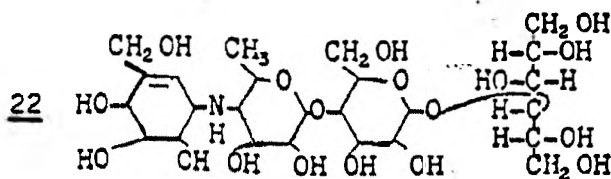


15 1 g de O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosido, se calienta en 100 cc de ácido clorofórmico metanólico al 1% durante 24 horas a 60°. A continuación se evapora la solución en el evaporador rotativo hasta sequedad. Los residuos se recoge en agua, después se neutraliza la solución con intercambiador de iones básicos (OH^-). La solución acuosa se aplica a una columna llenada con intercambiador de iones fuertemente ácidos (Dowex 50 WX4, forma H^+). Se sigue procediendo cómo descrito bajo el ejemplo 5.

20 Rendimiento : 500 mg de 21

Ejemplo 7:

D-sorbit-4- O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosido



5 1 g de O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa, se disuelve en 50 cc de agua destilada, la solución se ajusta con lejía sódica al 1% a un pH de 10. Después se agregan 100 mg NaBH₄ y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Se neutraliza con intercambiador de iones débilmente ácido y la solución acuosa se aplica a una columna llena de intercambiador de iones fuertemente ácidos (Dowex WX4, H). Se eluye primeramente con agua y después con ácido clorhídrico 0,05-n. Se obtienen 370 mg de 22.

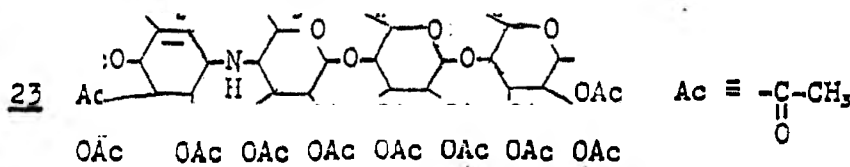
10

$$\alpha_D = 96,8^\circ \quad (H_2O; c = 1\%)$$

15 Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1235 (C₅₃H₇₃NO₃₂).

Ejemplo 8:

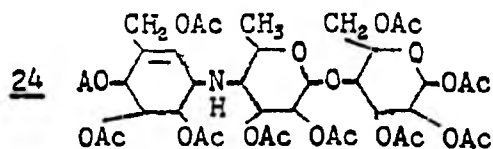
trideca-O-acetil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa



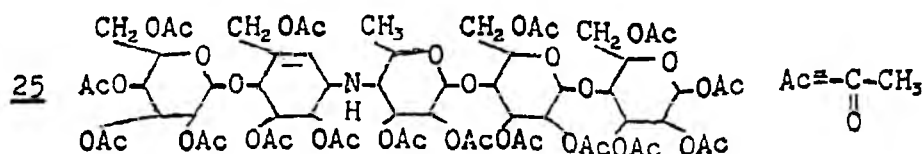
3,8 g 0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa, se agitan durante 48 horas en 50 cc de anhídrido acético y 50 cc de piridina a temperatura ambiente. Después se concentra en el evaporador rotativo, el residuo se recoge en cloroformo, la solución clorofórmica se agita 3 veces con agua y se seca con Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente se obtienen 6,2 g de 23 no cristalino. El peso molecular del compuesto, determinado por espectrometría de masa es de 1191 ($C_{51}H_{69}NO_{31}$).

En forma análoga se obtienen:

deca-O-acetil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa

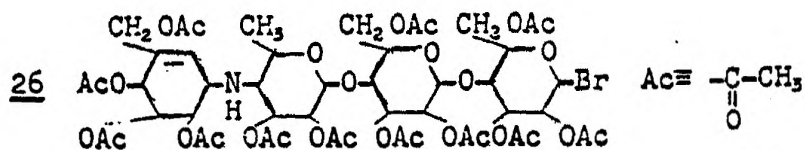


hexadeca-O-acetil-O- $\{4,6$ -dideoxi-4- $\sqrt{15}$ -(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroximetil-4-O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-ciclohex-2-en-1-ilamino $\}$ - α -D-glucopiranosil $\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa



Ejemplo 9 :

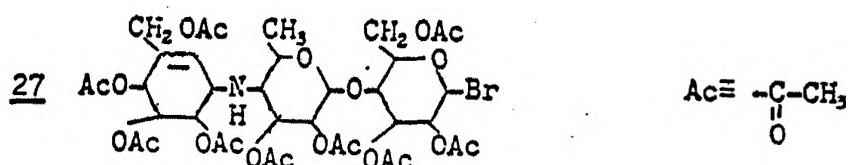
Bromuro de dodeca-O-acetil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosilo



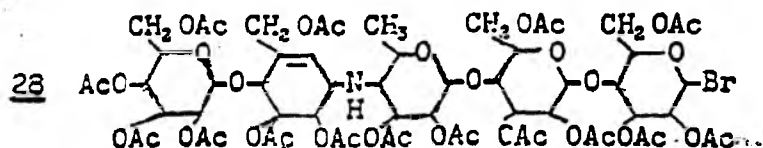
5 g de 23 se disuelven en 15 cc de ácido acético glacial. A la solución enfriada con hielo se agregan 10 cc de una solución saturada de ácido bromhídrico en ácido acético glacial. Después se agita la mezcla durante 1 hora bajo enfriamiento en un baño de hielo. Se diluye a continuación con cloroformo y la solución clorofórmica se agita con agua de hielo hasta que el agua de lavado está neutra. La solución clorofórmica se seca con Na_2SO_4 , se filtra, y se evapora. Rendimiento : 4,6 g de 26. El producto en bruto no cristalino se sigue empleando sin ulterior purificación para la obtención del glicosido.

En forma análoga se obtienen:

bromuro de nona-O-acetil-O- $\{C\}$ -(1→4)- α -D-glucopiranosilo

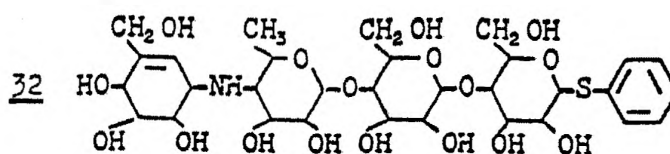


bromuro de pentadeca-O-acetil-O- $\{4,6\}$ -dideoxi-4- $\{1S\}$ -(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxil-3-hidroximetil-4-O- α -D-glicopiranosil-(1→4)-ciclohex-2-en-1-ilamino $\}$ - α -D-glicopiranosil $\}$ -(1→4)-O- α -D-Glcp(1→4)- α -D-glucopiranosilo



Ejemplo 10:

fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tioglucopiranosido



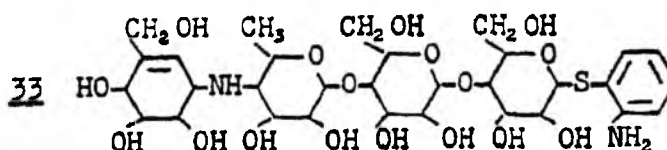
A una solución enfriada con hielo de 0,264 g (2 mmoles) de
 5 tiofanolato sódico en 10 cc de dimetilformamida absoluta se
 agregan 2,424 g del compuesto 26 del ejemplo 9 y se agita du-
 rante 24 horas a temperatura ambiente bajo exclusión de humedad.
 Se concentra el vacío hasta sequedad. El residuo de evaporación
 se recoge en cloroformo/agua, se separa, la fase clorofórmica
 10 se lava 2 veces con agua, se seca y evapora en vacío. El
 residuo obtenido se agita durante 1 hora en el baño de hielo
 con una solución de 100 mg de sódio en 25 cc de metanol abso-
 luto, la suspensión obtenida se ajusta neutro con ácido acético
 glacial absoluto y se concentra en el evaporador rotativo. El
 15 residuo se recoge en dimetilformamida/agua/butanol y se le
 agrega a una columna llena con celulosa (Avicel, Merck)
 (longitud: 65 cm; diámetro 3 cm). Se eluye con butanol, que

está saturado con agua, y las distintas fracciones se comprueban por cromatografía de capa delgada. Se obtienen 670 mg del compuesto 32 no cristalino con el valor de giro $\alpha_D = 106,7^\circ$ (H_2O ; $C = 1\%$).

5 Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1241 ($C_{55}H_{71}NO_{29}S$).

En forma análoga se obtienen:

2-aminofenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tiogluco-
piranosido

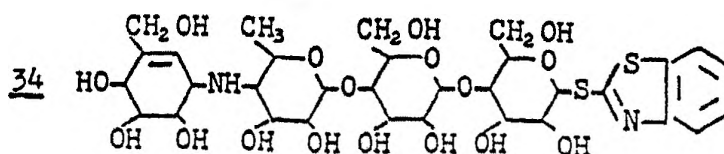


$\alpha_D = 71,7^\circ$ (H_2O ; $C = 1\%$)

10

Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1298 ($C_{57}H_{74}N_2O_{30}S$).

2-benzotiazol-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tiogluco-
piranosido

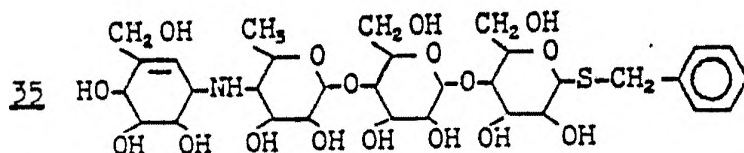


$\alpha_D = 66,9^\circ$ (H_2O ; $C = 1$)

15

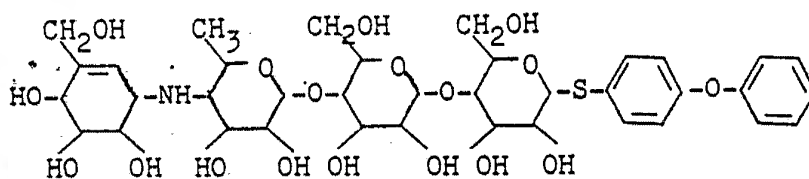
Se midió el espectro de masa del compuesto acetilado.

Bencil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tiogluco-
piranosido



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1255 ($C_{56}H_{73}NO_{29}S$).

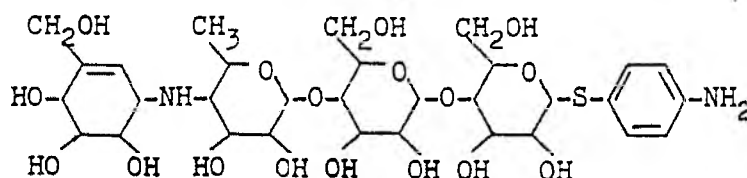
36. 4-fenoxi-fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-D- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tiogluco-piranosido



5

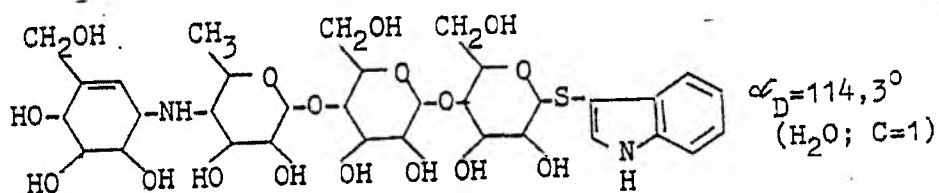
Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1333 ($C_{61}H_{75}NO_{30}S$) $D = 107,5^{\circ}$ (C = 1; H_2O)

37. 4-aminofenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-D- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tiogluco-piranosido

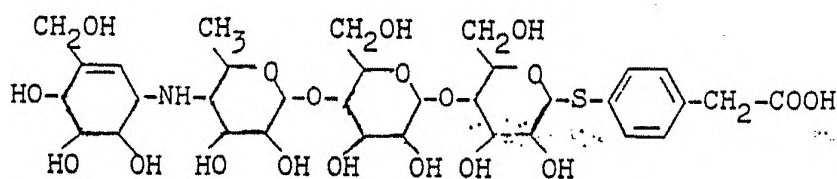


10

38. Indolil-3-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-D- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tiogluco-piranosido



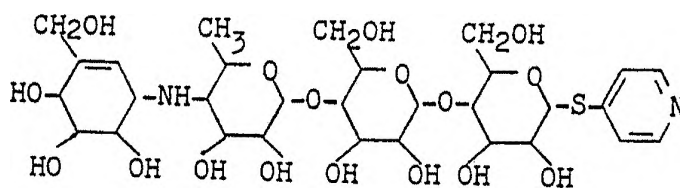
39. 4-carboximetil-fenil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tioglucopiranosido



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1299 (C₅₇H₇₃NO₃₁S) $\alpha_D = 101,3^\circ$
(H₂O; C = 1)

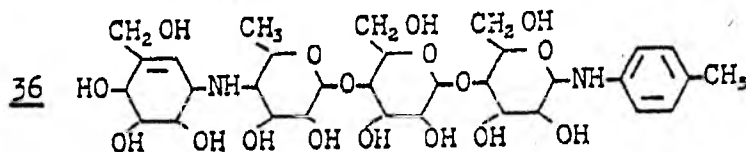
5

40. piridil-4-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- β -D-tioglucopiranosido



Ejemplo 11:

N-p-tolil-0- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-0- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilamina



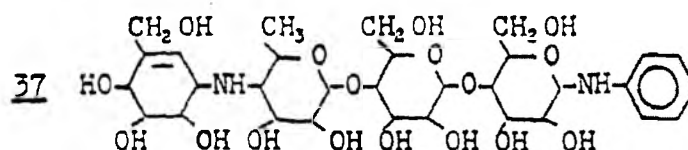
A una solución de 1 g de I (m = 0, n = 2) en 2 cc de ácido sulfúrico 0,001-n se agrega una solución de 1 g de p-tolidina en 4,6 cc de metanol absoluto. Se agita durante 3 días a temperatura ambiente, se mezcla con 400 mg de carbonato de bario, se filtra y se concentra en el evaporador rotativo. El residuo de evaporación se seca en el secador, se frota con éter. El producto en bruto obtenido (1,1 g) se disuelve en poco metanol y se agrega a una columna llenada con celulosa, (Avicel, Merck) (longitud; 70 cm; diámetro: 2,6 cm). Se eluye con una mezcla de metanol/etanol 4 : 1 y las distintas fracciones se comprueban por cromatografía de capa delgada.

Se obtienen 330 mg de compuesto no cristalino con el valor de giro $\alpha_D = 109,1^\circ$ (H_2O ; C = 1%)

El peso molecular de compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa asciende a: 1238 ($C_{56}H_{74}N_2O_{29}$).

En forma análoga se obtienen:

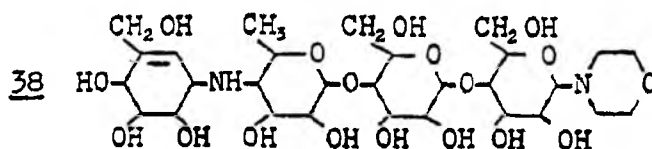
N-fenil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilamina



$$\alpha_D = 97,6^\circ \quad (H_2O; C = 1)$$

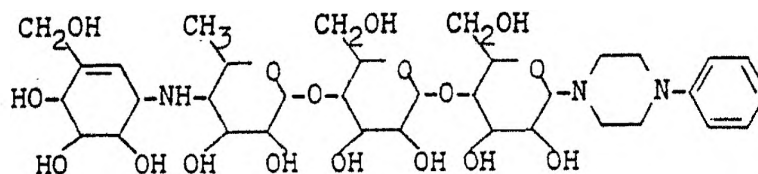
Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1224 ($C_{55}H_{72}N_2O_{29}$).

O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilmorfolina



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1218 ($C_{53}H_{74}N_2O_{30}$).

39. O-{C}-(1→4)-O-α-D-Glcp(1→4)-D-glucopiranosil-N'-fenil-piperazina

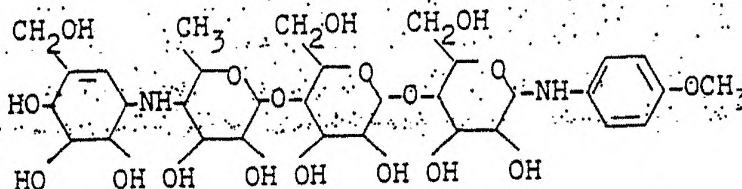


5

Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1293 ($C_{59}H_{79}N_3O_{29}$). $\alpha_D = 127,1$

(H_2O ; C = 1)

40. N-(p-metoxi-fenil)-O-{C}-(1→4)-O-α-D-Glcp(1→4)-D-gluco-piranosilamina

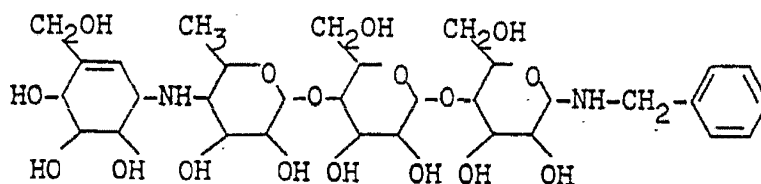


10

Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por espectrometría de masa: 1254 ($C_{56}H_{74}N_2O_{30}$) $\alpha_D = 133,5$

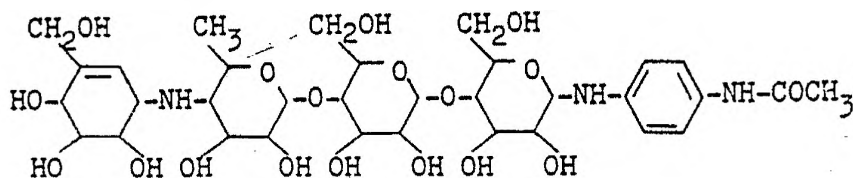
(H_2O ; C = 1)

41. N-benzil-O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-gluco-
piranosilamina



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por es-
pectrometria de masa: 1280 ($C_{58}H_{76}N_2O_{30}$) $\alpha_D = 144,1$
(H_2O ; $C = 1$)

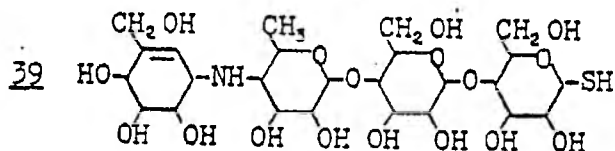
5 42. N-(p-acetilamino-fenil-O- $\{C\}$)-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-D-
glucopiranosilamina



Peso molecular del compuesto acetilado, determinado por es-
pectrometria de masa: 1281 ($C_{57}H_{75}N_3O_{30}$) $\alpha_D = 122,2$
(H_2O ; $C = 1$)

10 Ejemplo 12.

O- $\{C\}$ -(1 \rightarrow 4)-O- α -D-Glcp(1 \rightarrow 4)-1-tio-D-glucopiranososa



A) En una suspensión de 1,56 g (20 mmoles) de tioúrea en 20 cc de acetona se agregan 24,24 g (20 mmoles) del compuesto 26 del ejemplo 9 y se agita durante 15 minutos bajo reflujo y exclusión de humedad. Se concentra en vacío hasta sequedad. El producto en bruto se emplea para su ulterior reacción.

B) A una solución calentada a 85°C de 3,41 g (17,9 mmoles) de piro-sulfito sódico en 20 cc de agua se agregan 25,76 g (20 mmoles) de bromuro isotiuronico de dodeca-O-acetil-O- $\{C\}$ - $(1\rightarrow4)$ - β -D-glucopiranosilo y 30 cc de tetraclorocarbonato y se agita durante 10 minutos a 85°. Después de enfriar se diluye con cloroformo, se separa, la fase cloroformica se lava 2 veces con agua de hielo, se seca y se evapora en vacío. El residuo se recoge en poco cloroformo y se agrega a una columna llenada con gel de sílice 60 (Merck) (longitud: 90 cm; \varnothing 4 cm). Se eluye con cloroformo/éster acético 2: 1 y las distintas fracciones se comprueban por cromatografía de capa delgada. Se obtienen 10,6 g de compuesto no cristalino.

Fórmula bruta: $(C_{49}H_{67}NO_{29}S)$

Espectro de masa: m/e 1131 (corresponde M - H₂S).

DC: placas terminadas gel de sílice 60 F 254 (Merck)

Eluyente: Cloroformo/éter acético 1:2

$Rf_{rel} = 0,854$ (relativo al compuesto 26 del ejemplo 9 $Rf = 1,0$)

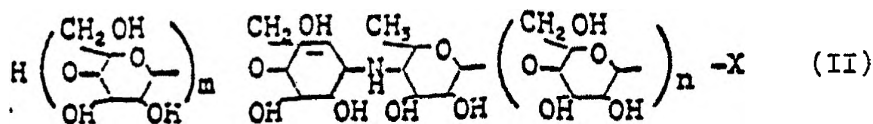
Para la desacetilación se agita durante 2 horas en el baño de hielo con una solución de 1 g de sodio en 250 cc de metanol absoluto, la suspensión obtenida se mezcla con 100 cc de agua y se ajusta neutro con intercambiador de iones débilmente ácido, Amberlite IRC 50 (Serva), se filtra y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en poca agua y se seca por congelación. Se obtiene 6 g de compuesto no cristalino con el

valor de giro $\alpha_D = 125,0^\circ$ (H_2O ; $C = 1\%$)

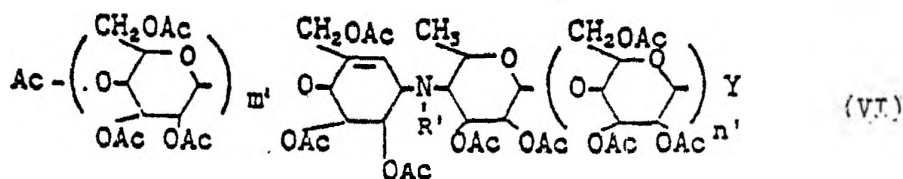
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental

Reivindicaciones

1.-Procedimiento para la obtención de derivados de amino-azúcar de fórmula



5 donde n, m, independientes entre si, significan un número de 0 a 8 y el valor de la suma n+m es 0 hasta 8, X significa un grupo -OR, -SH, -SR, -NH₂, -NHR ó NRR₁, donde R significa un resto alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo ó heterocíclico, que puede estar sustituido, y R₁ significa alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, en caso dado sustituido.
10 caracterizado porque



15 donde m' y n', independientes entre si significan un número de 0 a 8 y la suma n + m' tiene valores de 0 hasta 8, Ac significa un resto $\text{-}\underset{\text{O}}{\text{C}}\text{-R}''$, donde R'' significa un resto alquilo,

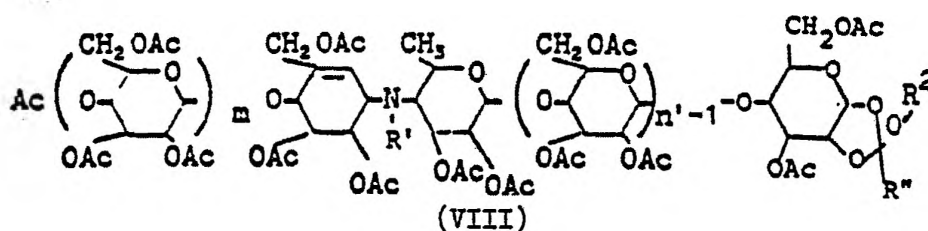
alqueniilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, en caso dado sustituido y R' significa hidrógeno o el resto Ac arriba definido e Y significa halógeno, preferentemente cloro o bromo,

1. se hace reaccionar con compuestos de fórmula



donde X tiene el significado indicado, o sus sales, donde H está sustituido por un metal, preferentemente Na ó K, en caso dado en presencia de aceptores de ácido; ó

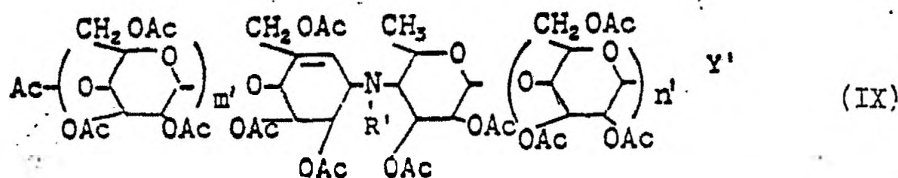
2. ortoésteres de fórmula



5 donde Ac, m', n', R₂ y R'' tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (VII);

o

3. compuesto de fórmula



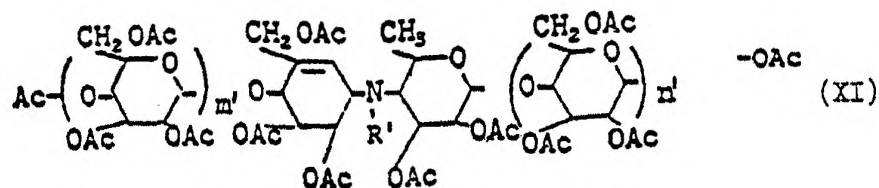
10 donde m', n', Ac y R' tienen los significados indicados más arriba y Y' significa -OH, -SH, -NH₂ ó -NHR₁, donde R₁ tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula X



15 donde R₃ tiene el significado arriba indicado para R y adicionalmente puede significar aril-N=N, preferentemente fanil-N=N, y Z significa un resto ácido, preferentemente -Cl, -Br, -I, -HSD₄ ó -SO₃H; ó

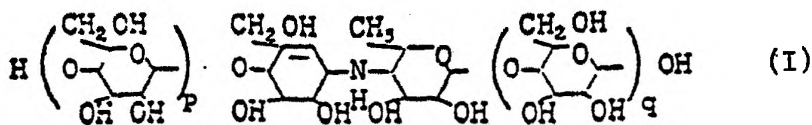
129

4. compuesto de fórmula XI



donde m' , n' , Ac y R' tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula VII, 6

5. compuestos de fórmula (I)



donde p y q significa un número de 0 a 8 y la suma de p y q tiene un valor de 1 a 8, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (VII), y, a continuación, en los productos de reacción de los procedimientos conocidos y se aíslan los derivados de amino-azúcar.

2.-Procedimiento para la obtención de derivados de amino-azúcar, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 78 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

10 FEB. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GÓMEZ AGUDO Y PASCUAL

pp. Figueroa J. Suarez Diaz