

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



**CONCEDIDA**  
**PATENTE DE INVENCION**

19 ES	21	22	10 A 1
NÚMERO <b>465514</b>			
FECHA DE PRESENTACION <b>28 DIC. 1977</b>			

30 PRIORIDADES: 31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
16042/75	10-12-1975	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H // A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	------------------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE GLUCOSAMINA

71 SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Gerhard Baschang, Dr. Albert Hartmann, Dr. Jaroslav Stanek, Alex Sele.

73 TITULAR (ES)

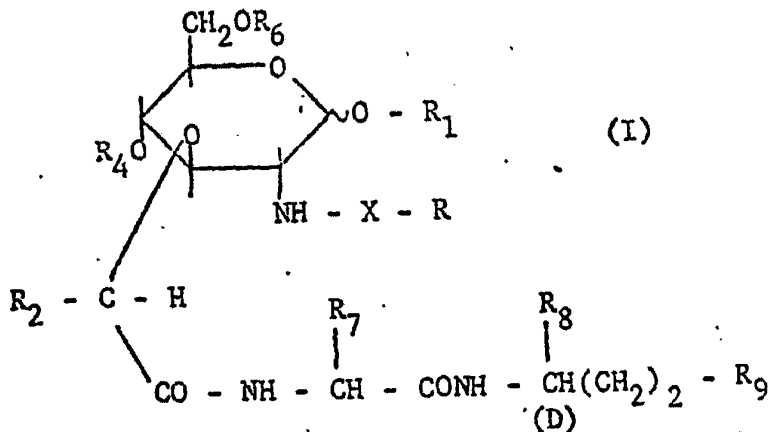
74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

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

UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

El objeto de la invención son nuevos derivados de glucosamina, especialmente glucosamino-3-alcanoil-dipéptidos, en primer lugar aquéllos de fórmula general



- 5 donde X significa un grupo carbonilo o sulfonilo, R significa un resto alquilo, en caso dado sustituido, o un resto arilo carbocíclico, en caso dado sustituido y, en caso de que X sea el grupo carbonilo, también un resto alcoxi o benciloxi, R<sub>1</sub> significa hidrógeno, alquilo, o un resto bencilo en caso dado sustituido, R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> significan hidrógeno, alquilo, o un resto bencilo en caso dado sustituido o un resto acilo, R<sub>7</sub> significa hidrógeno, alquilo, hidroximetilo, mercaptometilo o fenilo, R<sub>8</sub> significa un grupo carbonilo, en caso dado esterificado o amidado y R<sub>9</sub> significa un
- 10 grupo carboxilo, en caso dado esterificado o amidado, bajo la condición de que el resto alquilo R, en caso dado sustituido, contenga más de 1 átomo de carbono, en caso de que X signifique el grupo carbonilo o el resto R<sub>2</sub> signifique metilo, o en el caso de que X signifique el grupo carbonilo, el resto R<sub>2</sub> significa hidrógeno y R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> cada uno un grupo carboxilo, a sus sa-
- 15 20 les y a procedimientos para su obtención.

Los restos, radicales o compuestos modificados a con-

tinuación con la expresión "inferior", contienen, siempre que no se indique otra cosa, preferentemente hasta 7, en primer lugar hasta 4 átomos de carbono.

5 El alquilo, es especialmente alquilo inferior, por ejemplo, isopropilo, butilo, de cadena recta o ramificada, enlazado en posición arbitraria, pentilo, hexilo o heptilo y, ante todo, metilo, etilo o n-propilo.

10 Como sustituyentes del grupo alquilo, en caso dado sustituido, entran en primer lugar en consideración los grupos hidróxi o mercapto libre o funcionalmente modificados, tales como los grupos hidróxi o mercapto eterados o esterificados, por ejemplo, alcoxi inferior o los grupos alquilo inferior-mercapto, o los átomos de halógeno, o los grupos carboxilo libres o funcionalmente modificados, tales como los grupos carbo-alcoxi inferior o carbamoilo. Aquí puede llevar el resto alquilo sustituido, tal como el resto alquilo inferior, 1, 2 o varios sustituyentes iguales o diferentes, especialmente grupos hidróxi libres o átomos de halógeno.

20 Restos arilo carbocíclicos son especialmente los restos arilo, especialmente monocíclicos, así como bicíclicos, en primer lugar fenilo, pero también naftilo. Pueden estar, en caso dado, mono-, di- o polisustituídos por grupos alquilo inferior, hidróxi libre, eterado o esterificado, por ejemplo, alcoxi inferior-dioxi o alquilenos inferior-dioxi o átomos de halógeno y/o grupos trifluórometilo.

30 Si el resto X es un grupo carbonilo, R puede representar también un grupo alcoxi, especialmente alcoxi inferior, tal como el resto metoxi o etoxi o el resto benciloxi. La agrupación -NH-X-R forma entonces el resto de un éster del ácido carbamínico.

Restos bencílicos en caso dado sustituidos son especialmente aquellos restos de bencilo, que en el núcleo aromático están, en caso dado, mono-, di- o poli-sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, grupos hidroxil libres, eterados o esterificados o grupos mercapto, por ejemplo, alcoxi inferior o alquileno inferior-dioxi, así como grupos alquilo inferior-mercapto o trifluórmethyl y/o átomos de halógeno.

Un grupo carboxilo, en caso dado esterificado o amidado, es, en primer lugar, el grupo carboxilo mismo, o un grupo carboxilo esterificado con un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, o también el grupo carbamoilo, que en el átomo de nitrógeno está insustituido o mono- o di-sustituido por alquilo, especialmente alquilo inferior, arilo, en primer lugar fenilo o aralquilo, tal como bencilo.

El grupo carbamoilo puede llevar también un resto alquilideno, tal como un resto butilideno o pentilideno. El grupo carbamoilo  $R_2$  puede llevar en el átomo de nitrógeno también un grupo carbamoílmethyl.

El acilo es especialmente un resto acilo de un ácido orgánico, especialmente de un ácido carboxílico orgánico. Así, el acilo es especialmente alcanóilo, ante todo con 2-18 átomos de carbono, tal como acetilo o propionilo, o también aróilo, tal como naftoílo-1, naftoílo-2 y, especialmente, benzoílo o benzoílo o naftoílo sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluórmethyl, hidroxil, o alcanoiloxil inferior, o también un resto acilo de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, de un ácido alcanosulfónico, especialmente de un ácido alcanosulfónico inferior, tal como ácido metansulfónico o ácido etansulfónico, o de un ácido arilsulfónico, especialmente de un ácido fenilsulfónico, en caso dado sustituido por

alquilo inferior, tal como el ácido bencenosulfónico o el ácido p-toluenosulfónico, así como carbamoilo, tal como carbamoilo insustituído, alquilo inferior-carbamoilo o arilo-carbamoilo, tal como metilcarbamoilo o fenil-carbamoilo.

5 El alquilo inferior, como sustituyente de los restos arriba mencionados, es, en primer lugar, metilo o etilo, pero también n-propilo, isopropilo o butilo de cadena recta o ramificada.

10 Alcoxi inferior, como sustituyente de los restos arriba mencionados, es especialmente metoxi o etoxi, además n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi.

Como grupo alquileno inferior-dioxi es de mencionar especialmente el grupo metilendioxi.

15 Alquilo inferior-mercapto, como sustituyente de los restos arriba mencionados, es, en primer lugar, metil- o etil-mercapto, pero también n-propil- o isopropilmercapto.

Halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro o bromo.

20 Como grupos carbo-alcoxi inferior son de mencionar especialmente carbometoxi o carboetoxi, pero también los grupos carbo-n-propoxi o carbo-isopropoxi, y como grupos carbamoilo especialmente el mismo grupo carbamoilo.

25 En los compuestos arriba mencionados, donde  $R_2$  significa un resto alquilo, el resto  $R_2$ -amida de ácido acético enlazado con el átomo de oxígeno en la posición 3 del resto glucosamina, es ópticamente activo, es decir, está presente en forma D. En caso de que  $R_7$  no signifique hidrógeno, se presenta el ácido  $R_7$ -aminoacético en forma L.

Los nuevos compuestos son, según la clase de sus sus-

tituyentes, compuestos neutros, ácidos o básicos. En caso de estar presentes grupos ácidos en exceso, formarán sales con bases, tales como sales amónicas o sales con metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio o magnesio. Si existen, sin embargo, grupos básicos en exceso, formarán sales de adición de ácido.

Las sales de adición de ácido son especialmente las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente utilizables, tales como aquéllas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinamónico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embónico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico, o ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalin-2-sulfónico, además, también otras sales de adición de ácido, que se pueden emplear, por ejemplo, como productos intermedios, por ejemplo, para la purificación de los compuestos libres, o en la preparación de otras sales, así como para su caracterización, tales como, por ejemplo, aquéllas con ácido picrínico, picrolónico, flaviánico, fosforotungsténico, fosforomolibdénico, cloroplatino, ráineque o perclórico.

Los compuestos de la presente invención muestran varias propiedades farmacológicas, especialmente un destacado

efecto potenciador de la inmunización. Esto se puede demostrar a base de la disposición de ensayo descrita a continuación.

5 1. Potenciación de la inmunidad celular in vivo: Incremento de la supersensibilidad del tipo retrasado contra ovalbúmina en la cobaya.

10 Cobayas de Pirbright se inmunizan el día 0 con 10 mg de ovalbumina en el Adjuvans de Freund completo por inyección en cada caso de 0,1 cc de una mezcla de antígeno-Adjuvans en las dos patas traseras. 4 semanas más tarde se provocan reac-

15 ciones de la piel por inyección intracutánea de 100 µg de ovalbumina en 0,1 cc de solución salina fisiológica tamponada y se cuantifica según el volumen de reacción calculado 24 horas después a base de la superficie de eritema y del aumento del espesor de la piel. El aumento antígeno-específico observado 24 ho-

20 ras después (reacción de tipo retrasado) del volumen de reacción, se considera como medida para la inmunidad transmitida a las células. La ovalbumina es un inmunógeno demasiado débil para inducir por sí solo o en una emulsión de agua-aceite con Adjuvans de Freund incompleto (10 partes de solución de oval-

25 bumina en 0,9 % de NaCl mezclado con 8,5 partes de Bayol F y 1,5 partes de Arlachel A) una reacción de tipo retardado y se ha de aplicar para una inmunización efectiva en el Adjuvans completo, al que se le agregan micobacterias (5 mg de M butyricum muerto y liofilizado por 10 cc de Bayol F/Arlachel A). Para demos-

30 trar el efecto potenciador de la inmunización de las sustancias de ensayo se pueden mezclar éstas con la mezcla antígeno-aceite en lugar de las micobacterias en dosis de 10 a 100 µg.

Los glucosaminopéptidos de la presente invención son capaces de imitar el efecto de las micobacterias en la disposición de ensayo descrita y superarle cuantitativamente.

Una potenciación significativa de la reactividad del tipo retardado contra ovalbumina se puede lograr también no incorporando los compuestos de la clase descrita como mezcla de antígeno-aceite, sino administrándolas subcutáneamente en solución de sal común en dosis de 10 a 100  $\mu\text{g}$  por animal durante algunos días después de la inmunización (por ejemplo, el día 0, 1, 2, 5, 6 y 7).

Se demuestra así que los compuestos de la clase descrita pueden aumentar considerablemente la inmunidad celular y esto tanto en mezcla con el antígeno mismo (efecto Adjuvans en el sentido más estrecho), como también en alimentación temporal y localmente independiente de la inyección del antígeno (potenciación de la inmunidad sistémica).

2. Potenciación de la inmunidad humoral in vivo: Aumento de la producción de anticuerpos contra Serumalbúmina bovina (BSA) en el ratón.

Ratones NMRI se inmunizan mediante inyección intraperitoneal (i.p.) de 10  $\mu\text{g}$  de BSA libre de precipitado en el día 0; 9, 15 y 29 días después se toman muestras del suero y se comprueba su contenido en anticuerpos anti-BSA mediante una técnica de haemaglutinación pasiva. En las dosis empleadas la BSA soluble es subinmunógena para los animales receptores, es decir, que no puede iniciar, ó sólo en forma muy reducida, una producción de anticuerpos. Un tratamiento adicional de los ratones con ciertas sustancias potenciadoras de la inmunidad antes o después de la administración de los antígenos conduce a un aumento del título de anticuerpos en el suero. El efecto del tratamiento se expresa mediante el valor Score alcanzado, es decir, por la suma de las diferencias de título  $\log_2$  en 3 días de desangrado.

Los compuestos de la presente invención son capaces, en administración intraperitoneal o subcutánea (s.c.) de 100 - 300 mg/kg/animal en 5 días consecutivos (día 0 hasta 4) después de inmunizar con BSA de aumentar en forma significativa la producción de anticuerpos contra BSA.

El efecto estimulador de la inmunización de los compuestos mencionados es, contrario a otros inmunolépticos bacteriales (por ejemplo, LPS de E. coli) dependiente de los antígenos: La inyección de los nuevos compuestos tiene como consecuencia un aumento del título de los anti-BSA sólo en los ratones inmunizados contra BSA no, sin embargo, en los ratones no inmunizados. Es de observar que la administración s.c. de los compuestos mencionados es igual de efectiva como la aplicación i.p., es decir, el efecto potenciador de la inmunidad observado es sistémico y no depende de si el estimulante se ha de administrar a través de la misma vía como el antígeno o bien mezclado con el antígeno, tal y como es el caso en los adyuvantes clásicos.

Mediante los ensayos descritos se demuestra que los compuestos de la clase descrita también pueden incrementar específicamente la inmunidad humoral, que mejoran la respuesta a la irritación inmunológica, y que sus efectos potenciadores de la inmunidad se basan en una activación sistémica de aparato inmunizador.

3. Potenciación de la inmunidad humoral in vitro: Efecto sustituidor de la T-célula en las respuesta a los anticuerpos de células de bazo de ratón contra Schaferythrocyten (SE).

Para la inducción de una respuesta de anticuerpos se precisan en muchos casos linfocitos provenientes del timo (células T). Estas células cooperan con los precursores de los linfocitos (células B) formadores de anticuerpos y les ayudan a reacc-

cionar a la estimulación con los así llamados antígenos T-de-  
pendientes con proliferación, diferenciación y síntesis de anti-  
cuerpos. Las suspensiones de células del bazo de ratones conge-  
nitaes atímicos nu/nu no contienen células T funcionales y,  
5 por ejemplo, in vitro en presencia de SE no son capaces de for-  
mar anticuerpos anti-SE. Los compuestos de la presente invención  
son sorprendentemente capaces de sustituir funcionalmente las  
células T en aquellos cultivos y permitir una respuesta de los  
anticuerpos contra SE. La adición de estas sustancias a cultivos  
10 de células del bazo nu/nu en presencia de SE conduce, en el trans-  
curso de 4 días, a un aumento considerable del número de las  
células formadoras de anticuerpo. Los resultados demuestran que  
los mencionados compuestos son capaces de aumentar in vitro la  
formación de anticuerpos humorales y de compensar un defecto en  
15 el sistema de células T.

4. Mitogenicidad selectiva para las células B: Efecto fomentador  
de la proliferación en cultivos de B-linfocitos.

Se incubaron durante 3 días suspensiones de B-linfoci-  
tos altamente enriquecidos (células del nudo linfático de rato-  
20 nes congénitas atímicos nu/nu), así como T-linfocitos amplia-  
mente puros sin madurar y madurados (células timo o bien células  
timo resistentes a la cortisona, es decir, persistentes  
48 horas después de una inyección de cortisona de ratones  
Balb/c) en presencia de las sustancias de ensayo. La incorpora-  
25 ción de  $H^3$ -timidina en los linfocitos durante las últimas 18  
horas del período de cultivo vale como medida para la actividad  
de proliferación.

Los compuestos de la presente invención son mitógenos  
para los B-linfocitos (es decir, para los precursores de las  
30 células formadoras de los anticuerpos), pero no para los T-linfo

citos.

Por lo tanto, son capaces de excitar la proliferación de los linfocitos, que participan en la contestación a la inmunización humoral.

5 5. Compatibilidad.

Si bien los compuestos de la clase descrita desarrollan su efecto potenciador en la cobaya, por ejemplo, ya después de una dosis individual de 0,05 mg/kg s.c., en el ratón después de una aplicación de 5 veces 10 mg/kg s.c., tampoco se observan efectos tóxicos después de una aplicación de 5 veces 300 mg/kg i.p. Los mencionados compuestos disponen, por lo tanto, de un margen terapéutico excelente.

Los compuestos de la presente invención tienen, por una parte, la capacidad de aumentar en mezcla con un antígeno su inmunogenicidad, por otra parte, en aplicación sistémica, aumentar la reactividad inmunológica del organismo tratado. Los compuestos mencionados son capaces de fomentar tanto la inmunidad celular, como humoral, y activar los linfocitos responsables para la formación de los anticuerpos.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como adyuvantes en mezcla con inyectables para mejorar el resultado de la inyección y mejorar la protección contra infección facilitada por anticuerpos humorales y/o inmunidad celular contra provocadores bacteriales, virales o parasitarios.

Finalmente, los compuestos descritos son adecuados, en mezcla con los más distintos antígenos, como adyuvantes en la preparación experimental e industrial de antisueros para la terapia y diagnóstico y en la inducción de poblaciones de linfocitos inmunológicamente activadas para procedimientos de transferencia de células.

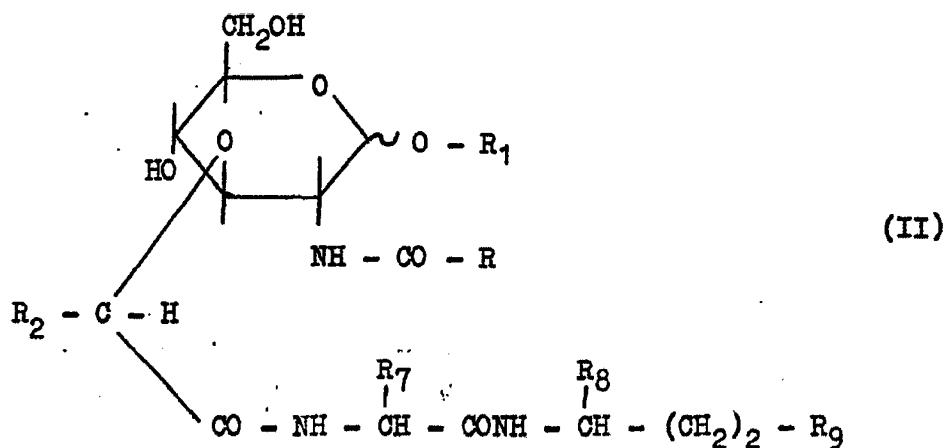
Además, los nuevos compuestos se pueden emplear, también sin la alimentación simultánea de antígenos, para fomentar reacciones de inmunización de desarrollo de bajo umbral en el ser humano y en el animal. Los compuestos son, por lo tanto, adecuados para la estimulación de las defensas propias del cuerpo, por ejemplo, en infecciones crónicas y agudas o en defectos selectivos inmunológicos (antígeno-específicos), así como en estados defectuosos inmunológicos congénicos, pero también generales adquiridos (es decir, no antígeno-específicos), tal y como se presentan en la vejez, en el transcurso de enfermedades primarias graves y, ante todo, después de terapia con rayos ionizantes o con hormonas de efecto supresores de la inmunidad. Los compuestos mencionados se pueden administrar, por lo tanto, preferentemente también en combinación con antibióticos anti-infecciosos, quimoterapéuticos u otros procedimientos de curación para contrarrestar daños inmunológicos. Finalmente, las sustancias descritas también son adecuadas para la profilaxis general de enfermedades infecciosas en el ser humano y animal.

La invención se refiere especialmente a compuestos de fórmula (I), donde X significa el resto carbonilo y R significa un resto alquilo inferior en caso dado sustituido por grupos hidroxilo o carboxilo, o un resto fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluórometilo o halógeno, y  $R_1, R_2, R_4, R_6, R_7, R_8$  y  $R_9$  tienen el significado arriba indicado, y a sus sales.

Especialmente valiosos son también los compuestos donde  $R_2$  significa hidrógeno y los demás restos tienen el significado arriba mencionado, y sus sales.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general

5



10

15

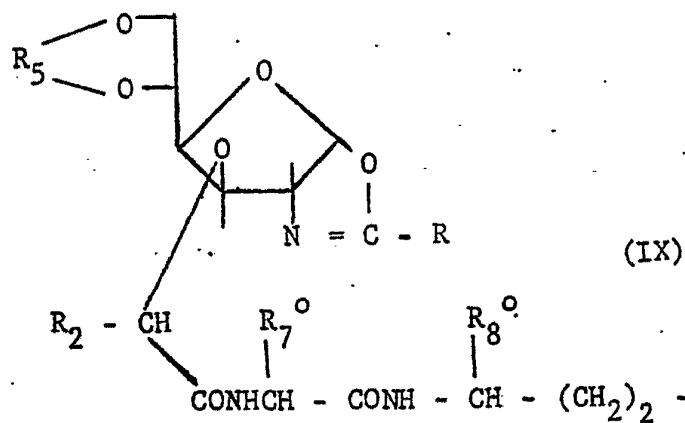
donde R significa alquilo inferior o fenilo,  $R_1$  significa hidrógeno o alquilo inferior,  $R_2$  significa hidrógeno o metilo,  $R_7$  significa hidrógeno, alquilo inferior o hidroximetilo,  $R_8$  significa carbamoilo y  $R_9$  significa carboxilo, bajo la condición de que el resto alquilo inferior R lleve más de 1 átomo de carbono, en caso de que  $R_2$  signifique metilo, y sus sales.

20

En primer lugar, son de mencionar los compuestos de fórmula II, donde R significa alquilo inferior o fenilo,  $R_1$  significa hidrógeno,  $R_2$  significa hidrógeno o metilo,  $R_7$  significa hidrógeno, metilo o hidroximetilo,  $R_8$  significa carbamoilo y  $R_9$  significa carboxilo, bajo la condición de que el resto alquilo inferior R lleve más de 1 átomo de carbono, en caso de que  $R_2$  signifique metilo, y sus sales.

25

Los nuevos compuestos se pueden obtener si en un compuesto de fórmula



5 donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub><sup>o</sup>, R<sub>8</sub><sup>o</sup> y R<sub>9</sub><sup>o</sup> tienen los significados arriba indicados, y R<sub>5</sub> significa un grupo alquilideno o cicloalquilideno, el anillo oxazolina o el anillo dioxolano se disocia ácidamente y los grupos protectores, en caso dado existentes, se disocian, y en el grupo amino, en caso dado, liberado, en la posición 2 de la molécula del azúcar, se introduce el resto X-R.

10 El alquilideno es aquí especialmente alquilideno inferior, tal como isopropilideno y cicloalquilideno, en primer lugar ciclopentilideno o ciclohexilideno.

Esta disociación se efectúa asimismo en forma en sí conocida, por ejemplo, con un intercambiador de iones ácido, especialmente aquéllos con grupos ácido sulfónico, tal como Amberlita IR-120 (una resina estirénica con grupos sulfo fuertemente ácidos) o Dowex 50 (ácidos poliestirenosulfónicos) o un ácido inorgánico u orgánico fuerte, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico, por ejemplo, ácido metanosulfónico, o un ácido fenilsulfónico en caso dado sustituido en el anillo aromático, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido trifluoracético. Trabajando aquí en presencia de agua, se obtiene en la posición 1 un grupo hidroxilo libre; trabajando, por el contrario, en presencia de un alcohol de fórmula HO-R<sub>1</sub>, donde R<sub>1</sub> representa un resto alquilo en caso dado sustituido, se obtiene el compuesto 1-O-R<sub>1</sub>. Si también uno de

15

20

los grupos carboxilo  $R_8$  y/o  $R_9$  está esterificado con un alcohol, especialmente con un alcohol inferior, se puede saponificar, especialmente a temperatura más alta, con ácido acuoso.

5 Pero también es posible que en esta disociación se libere el grupo amino en la posición 2 de la molécula de azúcar. En este caso se ha de introducir ulteriormente el resto X-R. Esto se efectúa en la forma usual por acilación o sulfonilación.

10 En los compuestos obtenidos se pueden disociar los grupos protectores en el resto péptido ulteriormente, por ejemplo, por hidrogenólisis, tal como, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado o hidrólisis.

15 Los productos de partida aquí empleados se pueden obtener si en una oxazolina correspondiente, con un grupo hidroxilo libre en la posición 3 del resto de azúcar, el resto  $R_2$ -acetamido-péptido se introduce en una o varias etapas.

Los compuestos obtenidos se pueden transformar en sus sales en forma en sí conocida, por ejemplo, por reacción de los compuestos ácidos obtenidos con hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, o los compuestos básicos obtenidos con ácidos.

20 Los procedimientos arriba descritos se realizan según métodos en sí conocidos, bajo ausencia o, preferentemente, en presencia de diluyentes o disolventes, si es necesario bajo enfriamiento o calentamiento, bajo presión más elevada y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno.

25 Teniendo en consideración todos los sustituyentes que se encuentran en la molécula, se emplearán, si es necesario, especialmente al estar presentes restos O-acilo fácilmente hidrolizables, condiciones de reacción especialmente cuidadosas, tales como tiempos de reacción breves, empleo de medios ácidos o bási-

cos suaves en concentración reducida, proporciones cuantitativas estequiométricas, selección de catalizadores, disolventes, condiciones de temperatura y/o de presión adecuadas.

5 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y realizando las etapas del procedimiento que faltan, o interrumpiendo el procedimiento en cualquier etapa, o formando un producto de partida bajo las condiciones de reac-  
10 ción o empleándole en forma de un derivado reactivo o de una sal. Aquí se parte preferentemente de aquellos compuestos de partida, que, según el procedimiento, conducen a los compuestos descritos como especialmente valiosos.

15 La presente invención se refiere, asimismo, a los preparados farmacéuticos, que contienen compuestos de fórmula I. En los preparados farmacéuticos de la presente invención se trata de aquéllos para administración enteral, tal como oral o rectal, así como parenteral a seres de sangre caliente, que contienen la sustancia farmacológica sola o junto con un excipiente  
20 farmacéuticamente utilizable. La dosificación de la sustancia activa depende de la especie del ser de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

25 Los nuevos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 95 %, preferentemente desde aproximadamente un 20 % hasta aproximadamente un 90 % de la sustancia activa. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se pueden presentar, por ejemplo, en formas de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas,  
30 cápsulas, supositorios o ampollas.

Los preparados farmacéuticos de la presente invención se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización. Además de las formas de aplicación mencionadas anteriormente se pueden obtener también preparados farmacéuticos especialmente para la aplicación oral combinando la sustancia activa con excipientes sólidos, granulando, en caso dado, una mezcla obtenida y elaborando la mezcla o bien el granulado, si se desea o si es necesario después de agregar adyuvantes adecuados, a tabletas o núcleos de grageas.

Excipientes adecuados son especialmente materiales de carga, tales como azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita o sorbita, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico, o hidrógenofosfato cálcico, además, aglutinantes, tales como engrudos de fécula empleando, por ejemplo, fécula de maíz, de trigo, de arroz o de patata, gelatina, traganta, celulosa metílica, celulosa hidroxipropilmetílica, celulosa carboximetílica sódica y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, agentes disgregantes, tales como las féculas arriba mencionadas, además, fécula carboximetílica, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, agentes auxiliares, tales como, en primer lugar, agentes reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido estearínico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, empleándose, entre otros, soluciones de azúcar concentrada que, en caso dado, contienen goma arábrica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o

dióxido de titanio, soluciones de laca en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetífica o ftalato de celulosa hidroxipropilmetífica.

5 A las tabletas o revestimientos de gráneas se les pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para identificar o para caracterizar distintas dosis de sustancia activa.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita; sin embargo, no limitan ésta en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

10

#### Ejemplo 1

3,77 g de 2-fenil-4,5- $\beta$ -D-3-O-(D-1-carboxietil)-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano-7- $\Delta^2$ -oxazolina en 60 cc de acetonitrilo y 15 cc de dimetilformamida se agita junto con 1,4 cc de trietilamina y 2,55 g de N-etil-5-fenil-isoxazolium-3'-sulfonato durante 1,5 horas a 0°, con lo que casi todo se disuelve. Después se agregan 3,44 g de hidrocloreuro de L-alanil-D-glutaminato de 1-amida- $\gamma$ -bencilo y otros 1,4 cc de trietilamina y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. En vacío de aceite se evapora hasta obtener un jarabe y se cromatografía en gel de sílice con una mezcla de cloroformo y acetona (8/2). Se obtiene un jarabe sólido, incoloro que cristaliza al frotar con éter. P.f. 96-99°  $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$  (en cloroformo).

15

20

25

El éster bencílico cristalino se hidrogena con paladio al 5 % sobre carbón en dioxano a temperatura ambiente y presión normal y después de evaporar en vacío suministra el ácido correspondiente en forma de jarabe.

Este se agita en agua con 10 cc de Dowex-50-H<sup>+</sup> a tem

30

peratura ambiente durante 15 horas. Después de filtrar y secar por congelación se obtiene un polvo incoloro del punto de descomposición 140°C. La 2-benzoilamino-3-O- { -D-1- $\square$ L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-1-carbamoiiletill- $\square$ -carbamoiiletill } -2-deoxi- $\alpha, \beta$ -D-glucosa, contiene, según las condiciones de secado, cantidades alternantes de agua de cristal, en el caso de arriba, después de secar a 60°, 0,01 Torr, durante 15 horas: 1/3 de agua.

Ejemplo 2

10 6,0 g de 2-fenil-4,5- $\square$ 3-O-(D-1-carboxipropil)-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano  $\square$ - $\Delta^2$ -oxazolina, 4,08 g de N-etil-5-fenil-isoxazolium-3'-sulfonato y 2,25 cc de trietilamina se agita en 100 cc de acetonitrilo y 25 cc de dimetilformamida durante 1 hora a 0-5°C, con lo que todo se disuelve. Después se agregan 5,55 g de hidrocloreuro de L-alanil-D-glutamato de 1-amido- $\gamma$ -bencilo y otros 2,35 cc de trietilamina y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío al aceite y se cromatografía en gel de sílice en una mezcla de cloroformo y etanol (19/1). 9 g del jarabe incoloro así obtenido se hidrogenan en dioxano con paladio al 5 % sobre carbón, se separa por filtración del catalizador, se concentra en vacío y se hidroliza en una mezcla de 40 cc de tetrahydrofurano y 30 cc de agua con 1,5 cc de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después se evapora el agua en vacío 4 veces hasta sequedad, se disuelve en agua y se liofiliza. La 2-benzoilamino-3-O- { -D-1- $\square$ L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoiiletill- $\square$ -carbamoilpropil } -2-deoxi- $\alpha, \beta$ -D-glucosa obtenida cristaliza con 0,5 moles de agua, p.f. 114-152°,  $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$  (en metanol).

Ejemplo 3.

3,63 g de 2-fenil-4,5- $\gamma$ -3-O-carboximetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano  $\gamma$ - $\Delta^2$ -oxazolina, 3,43 g de hidrocloreuro de L-alanil-D-glutaminato de 1-amida- $\gamma$ -bencilo, 1,21 g de N-hidroxisuccinimida, 2,16 g de dicitclohexilcarbodiimida y 1,45 cc de trietilamina se disuelven en 40 cc de dimetilformamida y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacio al aceite, se recoge con dicloroetano y agua, se separa de la dicitclohexilúrea precipitada y la fase orgánica se agita aún 2 veces con agua y la fase acuosa 2 veces con dicloroetano. Después de secar y evaporar las fases orgánicas se obtiene un jarabe sólido, que se cromatografía en gel de sílice en una mezcla de cloroformo/etanol (9/1). El éster del péptido obtenido, que cristaliza al frotar con éter, funde a 167-168°,  $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$  (cloroformo).

4,5 g del éster mencionado se hidrogenan en dioxano con paladio al 5 % sobre carbón, se separa por filtración del catalizador y éste se extrae ulteriormente con etanol. Los filtrados reunidos se evaporan y el residuo se recristaliza en alcohol isopropílico. El ácido obtenido funde a 200-207°.

2,85 g del mismo se agitan en una mezcla de 30 cc de agua y 15 cc de tetrahidrofurano con 5 cc de Dowex-50-H<sup>+</sup> durante 15 horas a temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro duro y se evapora en vacio hasta sequedad. Al frotar con éter se obtiene un polvo incoloro, la 2-benzoilamino-3-O- $\gamma$ -{ $\gamma$ -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-1-carbamoil-etil}-carbamoil-metil}-2-deoxi- $\alpha, \beta$ -D-glucosa del p.f. 175-177° (como hidrato).

En modificación del método descrito en Acta Chem. Scand. 18, 185 (1964) se puede obtener el producto de partida

como sigue:

100 g de 2-fenil-4,5- $\Delta^2$ -5,6-O-isopropiliden-D-gluco-  
furano-7- $\Delta^2$ -oxazolina se disuelven, bajo exclusión de hume-  
dad y dióxido de carbono en 1 litro de acetonitrilo y en por-  
ciones se agregan 12,5 g de una dispersión al 55 % de NaH-acei-  
5 te mineral bajo buena agitación y se sigue agitando durante 1  
hora a esta temperatura. Después se gotean a 0° 42 cc de clo-  
roacetato de etilo y después de 1,5 horas otros 42 cc. Des-  
pués de 1,5 horas se agregan nuevamente 11,4 g de dispersión  
10 de NaH, se agita durante media hora y a 0° se gotean otros 42  
cc de cloroacetato. Después de otras 2 horas se deja calen-  
tar a temperatura ambiente y se evapora en vacío - hacia fina-  
les en vacío de aceite - a un jarabe. Este se recoge en éter,  
se agita 3 veces con agua, la fase etérica se seca sobre sulfu-  
15 to sódico y después de evaporar se obtienen 155 g de un aceite  
marrón. Este se disuelve en 150 cc de metanol y se mezcla con  
una solución de 30 g de hidróxido potásico en 150 cc de agua,  
se extrae 2 veces con éter y la fase etérica se lava una vez  
con agua. Las fases acuosas se liberan en vacío del éter y  
20 se ajusta con ácido clorhídrico 1-n a un pH de 4.

La 2-fenil-4,5- $\Delta^2$ -3-O-(carboximetil)-5,6-O-isopropi-  
liden-D-glucofurano-7- $\Delta^2$ -oxazolina cristalina precipitada se  
separa por succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen  
107 g, 93 % de la teoría, del p.f. 186-188°,  $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$   
25 (CHCl<sub>3</sub>, c = 0,9), y  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 3).

#### Ejemplo 4

6,33 g de 2-fenil-4,5-(3-O-carboximetil-5,6-O-iso-  
propiliden-D-glucofurano)- $\Delta^2$ -oxazolina, 5,75 g de 2-etoxi-N-  
carboetoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) y 9,3 cc de trietilami-  
30 na se agregan a una solución del trifluoroacetato de L-alanil-

-D-glutaminato de dibencilo (obtenido de 8,3 g de N-terc.bu-  
 tiloxicarbonil-L-alanil-D-glutaminato de dibencilo con 5,1 cc  
 de ácido trifluoracético y 2,6 cc de dicloroetano por hidró-  
 lisis durante 4 horas a 40°) en 70 cc de dicloroetano. La  
 5 mezcla se deja reaccionar durante 15 horas a 40°, se diluye  
 con cloroformo, se agita 2 veces con agua y las fases acuosas  
 1 vez con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico  
 y evaporar la solución clorofórmica se obtienen 19,9 g de un  
 10 aceite, que se purifica a través de 400 g de gel de sílice  
 Merck por elución con éter, después con cloroformo:acetona  
 17:3. Se obtiene así la 2-fenil-4,5- $\beta$ -3-O-(1-L- { 1-D-3-diben-  
 ciloxicarbonilpropil } -carbamoiletil)-carbamoilmetil-5,6-O-isg  
 propiliden-D-glucofurano  $\beta$ - $\Delta^2$ -oxazolina del p.f. 113-116° y  
 $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 1,54).

15 7 g del compuesto de arriba se hidrogenan con 1,8 g  
 de Pd al 5 %/C en una mezcla de 80 cc de tetrahydrofurano  
 y 20 cc de agua hasta parar, se separa por succión del cata-  
 lizador, se evapora en vacío y el residuo se frota con éter.  
 Se obtienen así 4,9 g del ácido dicarboxílico como polvo in-  
 20 coloro.

4,4 g del ácido dicarboxílico de arriba se agita  
 durante 20 horas a 40° con 11 cc del intercambiador de iones  
 Dowex-50-W x 4 en una mezcla de 45 cc de tetrahydrofurano y  
 20 cc de agua. Después de filtrar y clarificar con carbón  
 25 (Darco G 60), se seca por congelación la solución y se obtie-  
 ne la 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\beta$ -1-L-(1-D,3-dicarboxi-propil)-  
 -carbamoil-etil  $\beta$ -carbamoilmetil-D-glucopiranososa amorfa inco-  
 lora, con un giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = + 25^\circ$  (H<sub>2</sub>O, c = 0,997).

Ejemplo 5

30 Análogo al ejemplo 4 se condensan 5,7 g de 2-fenil-

5 -4,5- $\left[3\text{-O-carboximetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano}\right]_{\gamma}$ -  
 $\Delta^2$ -oxazolina con 4,9 g de hidrocloreuro de L-seril-D-glutami-  
nato de  $\alpha$ -amido- $\beta$ -terc.butilo bajo adición de 2,3 cc de tri-  
etilamina y 5,2 g de 2-etoxi-N-carboetoxi-1,2-dihidroquinoli-  
na en 45 cc de dicloroetano. Después de 18 horas a 40° se ha  
formado un cristalizado. Se mezcla con otros 50 cc de diclo-  
roetano, se enfría en hielo, se separa por succión y los cris-  
tales se lavan con dicloroetano frío. Los cristales incoloros,  
de análisis puro, de la 2-fenil-4,5- $\left[3\text{-O-(1-L-}\{1\text{-D-carbamoil-}$   
10  $\text{-3-terc.butiloxi-carbonilpropil}\}$ -carbamoil-2-hidroxietyl)-car-  
bamoilmetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano $\right]_{\gamma}$ - $\Delta^2$ -oxazolina  
tienen el p.f. 187-188° y  $\left[\alpha\right]_D^{20} = +7^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c = 1,125).

15 2 g de este compuesto se hidrolizan a temperatura  
ambiente durante 20 horas con una mezcla de 15 cc de cloruro  
metilénico y 5 cc de ácido trifluoracético. Se evapora en va-  
cío al aceite, el residuo se frota con éter y se obtiene la  
2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\left[1\text{-L-(1-D-carbamoil-3-carboxipropil)}\right]$ -  
20  $\text{-carbamoil-2-hidroxietyl}\right]_{\gamma}$ -carbamoilmetil-D-glucopiranososa como  
polvo beige del p.f. 100-115°  $\left[\alpha\right]_D^{20} = +23^\circ$  (H<sub>2</sub>O, c = 0,886),  
que cristaliza con 2 moles de agua y 1 mol de ácido trifluor-  
acético. R<sub>F</sub> = 0,28 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 1:1 (capa delgada de gel de  
sílice, Merck).

Ejemplo 6

25 Análogo al ejemplo 4 se condensan 5,25 g de 2-fenil-  
-4,5- $\left[3\text{-O-carboximetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano}\right]_{\gamma}$ -  
 $\Delta^2$ -oxazolina y la sal ácido trifluoracética del L-alanil-D-  
-glutaminato de  $\alpha$ -n-propilamido- $\gamma$ -bencilo, obtenido de 6,2 g  
de N-terc.butiloxi-carbonil-L-alanil-D-glutaminato de  $\alpha$ -n-propi-  
30  $\text{pilamido-}\gamma$ -bencilo y 4,2 cc de ácido trifluoracético en 2,5 cc  
de dicloroetano durante 6 horas a 40°, en 60 cc de dicloroeta-

no bajo adición de 7,75 cc de trietilamina y 4,8 g de 2-etoxi-  
-N-carboetoxi-1,2-dihidroquinolina. Después de 20 horas a 40°  
se diluye con 50 cc de cloroformo, se agita dos veces con agua  
y el agua dos veces con cloroformo. Después de secar y concen-  
5 trar la fase clorofórmica se obtienen 15 g de un aceite, que  
se purifica a través de 200 g de gel de sílice Merck por elui-  
ción con éter, después con cloroformo:acetona = 7:3. Se obtie-  
nen 6,4 g de sustancia amorfa incolora del  $R_F = 0,35$   $\text{CHCl}_3$ :ace-  
tona = 7:3 (capa delgada de gel de sílice, Merck).

10 Esta se hidrogena con 1,8 g de Pd al 5 %/C en 80 cc  
de tetrahidrofurano y 20 cc de agua hasta parar, se separa por  
filtración del catalizador y se concentra. El ácido presenta  
el  $R_F = 0,58$   $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{OH} = 3:1$  (capa delgada de gel de síli-  
ce, Merck). Después se agita con 10 cc de intercambiador  
15 de iones Dowex 50-W x 4, 50 cc de tetrahidrofurano y 25 cc  
de agua durante 15 horas a temperatura ambiente y durante 12 a  
40°. Después de filtrar, clarificar con carbón (Darco-G-60),  
volver a filtrar y secar por congelación, se obtiene la 2-ben-  
zamido-2-desoxi-3-O- $\beta$ -1-L-(1-D-N-n-propil-carbamoil-3-carboxi-  
20 propil)-carbamoil-etil- $\beta$ -carbamoil-metil-D-glucopiranososa amorfa,  
incolora, del p.f. 65-100° y  $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$  (agua, c = 1,03),  
 $R_F = 0,48$   $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{OH} = 1:1$  (capa delgada de gel de sílice,  
Merck).

#### Ejemplo 7

25 7,3 g de 2-fenil-4,5- $\beta$ -3-O-carboximetil-5,6-O-isopro-  
piliden-D-glucofurano- $\beta$ - $\Delta^2$ -oxazolina, 6,5 g de hidrocioruro  
de  $\alpha$ -amino-isobutiroil-D-glutaminato de  $\alpha$ -amido- $\gamma$ -terc.bu-  
tilo y 2,9 g de cloroformiato de isobutilo se disuelven en 25  
cc de dimetilformamida y 50 cc de dicloroetano. A esto se go  
30 tean a -15° hasta -10° en el transcurso de 30 minutos una so-

lución de 6,1 cc de trietilamina en 20 cc de dicloroetano. Se deja calentar a temperatura ambiente y se agita aún durante 15 horas a temperatura ambiente. Se diluye con 50 cc de dicloroetano, se agita con agua, 2 veces con NaOH 0,5-n y 3 veces con agua, las fases acuosas 2 veces con dicloroetano, las fases orgánicas se secan y después de evaporar se obtienen 16,6 g de aceite. Este se purifica en gel de sílice Merck mediante elución con  $\text{CHCl}_3:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 19:1$ . Se obtienen 9,7 g de 2-fenil-4,5- $\left\{ 3\text{-O-}\left[ 1\text{-metil-1-(1-D-carbamoil-3-terc.butiloxicarbonilpropil)-carbamoiletil}\right] \right\}$ -5,6-O-isopropiliden-D-glucopirano }  $-\Delta^2$ -oxazolina incolora, amorfa, del giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,027$ ), p.f. =  $75-89^\circ$ ,  $R_F = 0,35$ ,  $\text{CHCl}_3:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 9:1$  (capa delgada de gel de sílice, Merck).

8,3 g del compuesto de arriba se dejan reposar durante 15 horas a temperatura ambiente en una mezcla de 20 cc de ácido trifluoracético, 60 cc de cloruro metilénico y 2 cc de agua. Después se evapora en vacío y el residuo se frota con éter. El polvo de color rosa formado se disuelve en 200 cc de agua y se clarifica con 0,5 g de carbón Darco-G-60. Después de filtrar y evaporar se obtiene la 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\left[ 1\text{-metil-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoiletil}\right]$ -carbamoilmetil-D-glucopiranosida amorfa incolora del p.f.  $110-120^\circ$   $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $c = 0,88$ ),  $R_F = 0,52$  acetona:etanol = 1:1 (capa delgada de gel de sílice, Merck), que cristaliza con 0,6 moles de ácido trifluoracético y 1,7 moles de agua.

#### Ejemplo 8

Análogo al ejemplo 4 se obtiene de 2-benzamido-2-desoxi-3-O-carboximetil- $\beta$ -etil-D-glucopiranosida y la sal ácido trifluoracético del L-alanil-D-glutaminato de  $\alpha$ -amido- $\gamma$ -terc.butilo con 2-etoxi-N-carboetoxi-1,2-dihidroquinolina el corres

pondiente glicopéptido con  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $c = 1,107$ ) y  $R_F = 0,47$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 8:2$ ) y después de hidrogenación con Pd al 5 %/C en tetrahidrofurano/agua el 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\beta$ -etil-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil- $\beta$ -etil-D-glucopiranosido del p.f. 215-217°,  $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $c = 0,97$ ),  $R_F = 0,36$  en  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 1:1$  (capa delgada de gel de sílice, Merck).

El 2-benzamido-2-desoxi-3-O-carboximetil- $\beta$ -etil-D-glucopiranosido empleado como producto de partida se obtiene como sigue:

2-fenil-4,5- $\beta$ -3-O-carboximetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano- $\Delta^2$ -oxazolina se disuelven en HCl 0,1-n/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  y se deja reposar durante 6 horas a temperatura ambiente. Se neutraliza con etilato sódico en etanol, se evapora hasta sequedad y se recoge en acetona. La solución se filtra a través de una capa de gel de sílice Merck, el eluado se evapora hasta sequedad y el residuo se extrae dos veces con éter a temperatura ambiente. Después de recristalizar en éter acético se obtiene el 2-benzamido-2-desoxi-3-O-carboetoximetil- $\beta$ -etil-D-glucopiranosido con el p.f. 185-188° y  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $c = 1,121$ ).

9,4 g de este éster se saponifica con una solución de 1,7 g de hidróxido potásico en 250 cc de etanol y 25 cc de agua durante 2 horas a temperatura ambiente. El pH se ajusta con ácido clorhídrico 1-n a 3,5 y se concentra en vacío. El residuo se frota primeramente con éter, después 3 veces, cada una con 20 cc de agua de hielo y se separa por succión. Se obtienen así los cristales del 2-benzamido-2-desoxi-3-O-carboximetil- $\beta$ -etil-D-glucopiranosido del p.f. 205-210° y  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $c = 1,04$ ).

Ejemplo 9

La 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\beta$ -(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoilmetil- $\beta$ -carbamoilmetil-D-glucosa se obtiene de 3 g de 2-fenil-4,5- $\beta$ -3-O- $\beta$ -(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoilmetil $\beta$ -carbamoilmetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano- $\beta$ - $\Delta^2$ -oxazolina por hidrólisis con 1,5 cc de ácido trifluoracético en una mezcla de 15 cc de dimetoxietano y 15 cc de agua a 40° durante 3 horas. Se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se extrae nuevamente con éter. El polvo residual se disuelve en agua y se trata con carbón Darco-G-60, se filtra y se seca por congelación. Se obtiene así una sustancia amorfa, incolora del p.f. 115-155° y  $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$  (agua, c = 0,81),  $R_F = 0,28$   $CHCl_3:CH_3OH = 1:1$  (capa delgada de gel de sílice, Merck).

El producto de partida para ello se prepara como sigue:

8,0 g de N-terc.butiloxicarbonil-glicil-D-glutamato de  $\alpha$ -amido- $\gamma$ -bencilo se disuelven en una mezcla de 6,3 cc de ácido trifluoracético y 7 cc de dicloroetano y se deja reaccionar durante 2 días a temperatura ambiente y durante 3 horas a 45°. A esto se le agregan bajo enfriamiento 12,1 cc de trietilamina, 7,0 g de 2-etoxi-N-carboetoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) y 8,1 g de 2-fenil-4,5- $\beta$ -3-O-carboximetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano- $\beta$ - $\Delta^2$ -oxazolina y 20 cc de dimetilformamida. Después de 20 horas a 40° se concentra en vacío al aceite y el residuo se reparte entre cloruro metilénico y agua. Después de secar y concentrar las fases cloruro metilénicas se obtiene un residuo sólido, que se extrae 2 veces con éter y se recrystaliza en tolueno. Rendimiento 8,25 g; p.f. 157°,  $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$  ( $CHCl_3$ , c = 1,48),  $R_F = 0,35$  ( $CHCl_3$ :etanol = 9:1) (capa

delgada de gel de sílice, Merck).

El éster bencílico así obtenido se hidrogena con 1 g de Pd al 5 %/C en 100 cc de tetrahidrofurano y 25 cc de agua hasta parar. Después de separar por filtración del catalizador y evaporar, se cromatografía la sustancia en 250 g de gel de sílice, Merck, en  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$ . Se obtienen 5,8 g de 2-fenil-4,5- $\square$ 3-O- { (D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoilmetil } -carbamoilmetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano  $\gamma$ - $\Delta^2$ -oxazolina amorfa, incolora, del  $R_f = 0,43$ ,  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 3:2$  (capa delgada de gel de sílice, Merck).

#### Ejemplo 10

Análogo al ejemplo 4 se condensan 9,5 g de 2-fenil-4,5- $\square$ 3-O-carboximetil-5,6-O-isopropiliden-D-glucofurano  $\gamma$ - $\Delta^2$ -oxazolina con 6,25 g de hidrocloreuro de L-alanil-D-glutaminato de  $\alpha, \gamma$ -diamida bajo adición de 3,4 cc de trietilamina y 7,95 g de 2-etoxi-N-carboetoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) en una mezcla de 50 cc de dicloroetano y 150 cc de dimetilformamida. Se deja reaccionar bajo agitación durante 2 días a temperatura ambiente y durante 4 horas a  $40^\circ$ . Se concentra en vacío al aceite y se extrae el residuo primero dos veces con éter, después dos veces con agua de hielo. Después de secar se puede recrystalizar el producto en dicloroetano. Se obtienen así cristales incoloros del p.f.  $170-184^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$  (DMSO,  $c = 1,43$ ),  $R_f = 0,64$   $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 3:1$  (capa delgada de gel de sílice, Merck).

6,1 g de este compuesto se hidrolizan con 13,5 cc de intercambiador de iones Dowex 50 en una mezcla de 60 cc de dimetoxietano y 60 cc de agua durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar y concentrar se recoge el residuo en agua, se clarifica con carbón Darco-D-60, se separa por succión y el filtrado se seca por congelación. Se obtiene la 2-benzami-

do-2-desoxi-3-O- $\beta$ -L-1-(D-1,3-dicarbamoil-propil)-carbamoiletil- $\beta$ -  
 -carbamoilmetil-D-glucopiranososa amorfa, incolora, del p.f. 82 -  
 143°;  $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$  (H<sub>2</sub>O, c = 0,98), R<sub>F</sub> = 0,45 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 1:1  
 (capa delgada de gel de sílice, Merck). La sustancia cristali-  
 5 za con 1,23 moles de agua de cristal.

#### Ejemplo 11

10 Análogo al ejemplo 10 se obtiene de etil-2-benzamido-  
 2-desoxi-3-O-carboximetil- $\beta$ -D-glucopiranosido e hidrocloreuro de  
 L-alanil-D-glutaminato de  $\alpha, \gamma$ -bismetilamida el  $\beta$ -etil-2-benz-  
 amido-2-desoxi-3-O- $\beta$ -L-1-(D-1,3-bis-N-metilcarbamoilpropil)-car-  
 bamoiletil- $\beta$ -carbamoilmetil-D-glucopiranosido del p.f. 233° -  
 240°  $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c = 0,937), R<sub>F</sub> = 0,38 en CHCl<sub>3</sub>:etanol  
 7:3 (gel de sílice, placas de capa delgada, Merck).

#### Ejemplo 12

15 Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 2-benzamido-2-des-  
 oxi-3-O-carboximetil-D-glucopiranososa al 2-benzamido-2-desoxi-3-  
 -O- $\beta$ -L-1-(D-1,3-bis-N-metilcarbamoilpropil)-carbamoiletil- $\beta$ -car-  
 bamoilmetil-D-glucopiranososa del p.f. 125-132°,  $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$   
 (H<sub>2</sub>O, c = 0,93), R<sub>F</sub> = 0,26 CHCl<sub>3</sub>:etanol = 7:3 (placas de capa  
 20 delgada de gel de sílice, Merck).

#### Ejemplo 13

25 Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 2-benzamido-2-des-  
 oxi-3-O-carboximetil-D-glucopiranososa y el hidrocloreuro del L-ala-  
 nil-D-glutaminato de dimetilo la 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\beta$ -L-1-  
 -(D-1,3-bis-metoxicarbonilpropil)-carbamoil-etil- $\beta$ -D-glucopira-  
 nosa como hidrato del p.f. 80-90°,  $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c =  
 1,017), R<sub>F</sub> = 0,23 en CHCl<sub>3</sub>:etanol = 9:1 (placas de capa delgada  
 del gel de sílice, Merck).

#### Ejemplo 14

30 Análogo al ejemplo 10 se obtiene de etil-2-benzamido-

-2-desoxi-3-O-carboximetil- $\beta$ -D-glucopiranosido el etil-2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\square$ L-1-(D-1,3-bis-metoxi-carbonilpropil)-carbamoiiletil  $\square$ -carbamoiiletal- $\beta$ -D-glucopiranosido del p.f. 127-135°,  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c = 1,024), R<sub>F</sub> = 0,26 en éster acético:acetona = 2:1 (placas de capa delgada de gel de sílice, Merck).

5

Ejemplo 15

Análogo al ejemplo 6 se obtiene la 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\square$ L-1-(D-1-N-bencil-carbamoiil-3-carboxipropil)-carbamoiil-etil  $\square$ -carbamoiilmetil-D-glucopiranososa.

10

El grupo  $\gamma$ -carboxi del ácido glutamínico se libera en este caso de un terc.butiléster por saponificación con Dowex-50-H<sup>+</sup> en tetrahidrofurano-agua.

Ejemplo 16

Análogo al ejemplo 6 se obtiene la 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\square$ L-1-(D-1-N-carbamoiilmetil-carbamoiil-3-carboxipropil)-carbamoiiletal  $\square$ -carbamoiilmetil-D-glucopiranososa. Producto de partida para la parte péptido es la  $\alpha$ -glicinamida del N-terc.butoxi-carbonil-L-alanil-D-glutaminato de  $\gamma$ -bencilo.

15

Ejemplo 17

Análogo al ejemplo 6 se obtiene del hidrocloreuro del L- $\alpha$ -amino-valeroil-D-glutaminato de  $\alpha$ -amido- $\gamma$ -terc.butilo la 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\square$ L-1-(D-1-carbamoiil-3-carboxipropil)-carbamoiilbutil  $\square$ -carbamoiilmetil-D-glucopiranososa.

20

Ejemplo 18

Análogo al ejemplo 6 se obtiene la 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\square$ L-1-(D-1-carbamoiil-3-carboxipropil)-carbamoiilpropil  $\square$ -carbamoiilmetil-D-glucopiranososa.

25

Ejemplo 19

Análogo al ejemplo 6 se obtiene la 2-benzamido-2-desoxi-3-O- $\square$ L-1-(D-1-carbamoiil-3-carboxipropil)-carbamoiil-2-metil-

30

propil- $\beta$ -1-carbamoilmetil-D-glucopiranososa.

Ejemplo 20

En forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

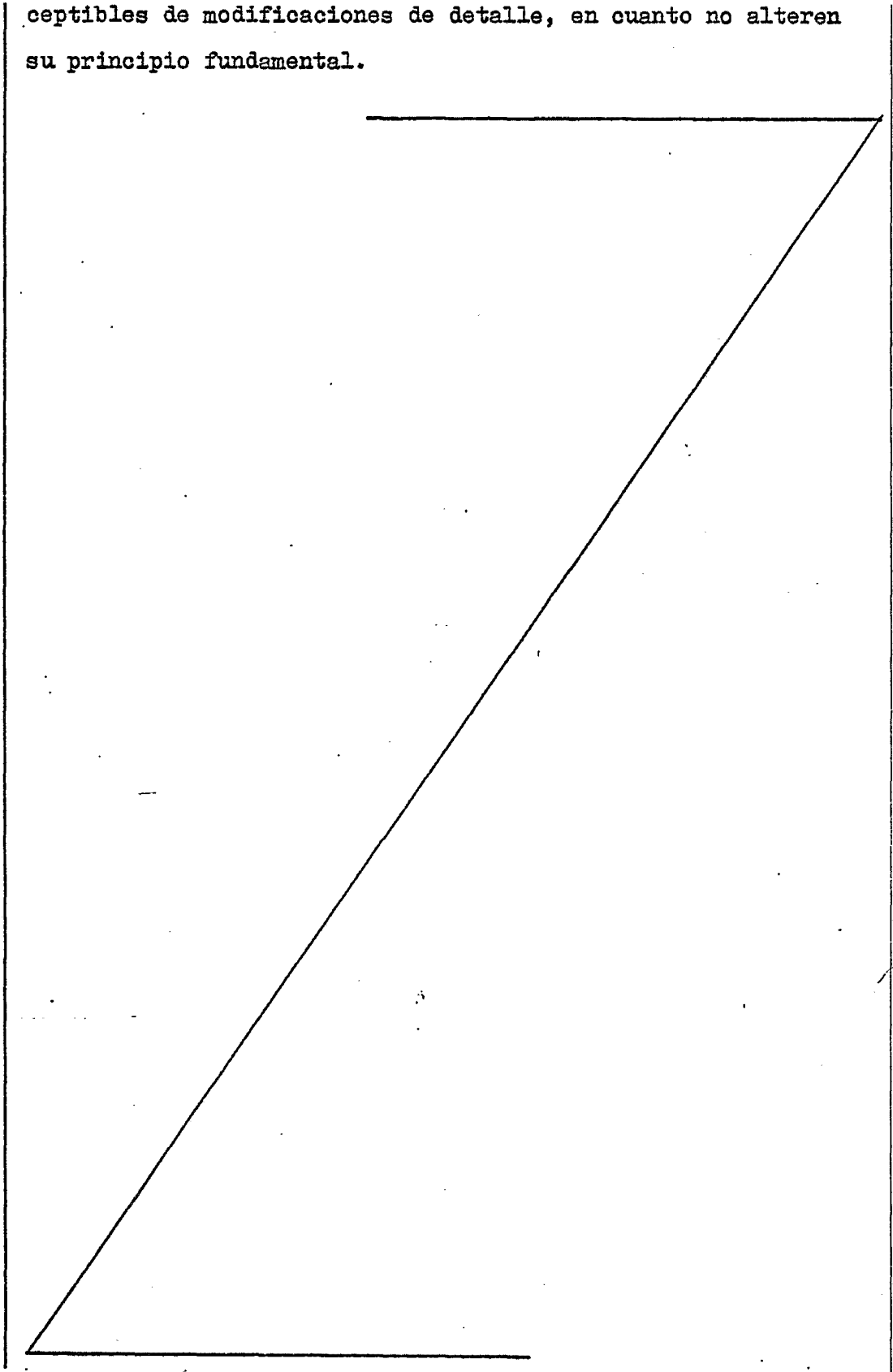
- 5 -el bencil-3-O- $\{ \beta$ -D-1- $\beta$ -L-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil- $\beta$ -carbamoil-etil $\}$  -2-deoxi-2-propionilamino- $\alpha$ -D-glucopiranosido de p.f. 155-160° (descomposición) y de índice de rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ \pm 1^\circ$  (dimetilformamida, c = 0,58),
- 10 -la 2-acetamido-3-O- $\{ \beta$ -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil- $\beta$ -carbamoil-metil $\}$  -2-deoxi-D-glucosa,  $[\alpha]_D^{20} = 10^\circ \pm 1^\circ$  (agua, c = 0,930),
- el bencil-2-acetamido-3-O- $\beta$ -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil- $\beta$ -carbamoil-metil-2-deoxi-6-O-estearil- $\alpha$ -D-glucopiranosido,  $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ \pm 1^\circ$  (cloroformo, c = 1,046),
- 15 -la 2-acetamido-3-O- $\{ \beta$ -D-1- $\beta$ -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil- $\beta$ -carbamoil-propil $\}$  -2-deoxi-D-glucosa,
- la 2-acetamido-3-O- $\beta$ -D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil-carbamoilmetil- $\beta$ -2-deoxi-D-glucosa,  $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ \pm 1^\circ$  (agua, c = 0,944),
- 20 -el metil-2-acetamido-3-O- $\{ \beta$ -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-etil- $\beta$ -carbamoilmetil $\}$  -2-deoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido de  $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ \pm 1^\circ$  (agua, c = 0,939),
- el metil-2-acetamido-3-O- $\{ \beta$ -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-etil- $\beta$ -carbamoil-metil $\}$  -2-deoxi-6-O-estearoil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de  $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ \pm 1^\circ$  (N,N-dimetilformamida, c = 0,921),
- 25 -la 2-acetamido-3-O- $\{ \beta$ -L-1-(D-1,3-dicarbamoilpropil)-carbamoil-etil- $\beta$ -carbamoilmetil $\}$  -2-deoxi-D-glucosa,  $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ$  (agua, c = 0,514),
- 30 -la 2-acetamido-3-O- $\{ \beta$ -D-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-car-

- bamoilmetil  $\gamma$ -carbamoilpropil} -2-deoxi-D-glucosa,  $[\alpha]_D^{20} = +46^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (agua, c = 0,630),
- 5 - el éster bencílico del bencil-2-acetamido-3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-etil  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-deoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido, p.f. 208-212°,  $[\alpha]_D^{20} = +77^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (N,N-dimetilformamida, c = 0,546),
- la 2-acetamido-3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoiletal  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
- 10 - el éster dimetílico de la 2-acetamido-3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1,3-dicarboxipropil)-carbamoiletal  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa con  $[\alpha]_D^{20} = +23^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (agua, c = 0,814),
- la 3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoiletal  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-2-propionamido-D-glucosa,
- el éster bencílico de la bencil-3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-etil  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-2-propionamido- $\alpha$ -D-glucopiranosido, p.f. 208-210°,  $[\alpha]_D^{20} = +75^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (N,N-dimetilformamida, c = 1,120),
- 15 - la 3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoiletal  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-caprinoilamido-2-deoxi-D-glucosa como espuma blanca,
- 20 - la 2-acetamido-2-deoxi-3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1,3-bis-metil-carbamoilpropil)-carbamoiletal  $\gamma$ -carbamoilmetil } -D-glucosa,
- la 2-acetamido-3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-3-hidroxi-etil  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
- 25 - la 2-acetamido-3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoilbutil  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
- la 3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoiletal  $\gamma$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-2-estearoil-amido-D-glucosa como polvo blanco,
- 30 - la 2-acetamido-3-O- {  $\angle$   $\underline{L}$ -1-( $\underline{D}$ -1-carbamoil-3-carboxipropil)-car

- bamoil-2-metilpropil  $\int$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
- la 2-acetamido-3-O- {  $\int$  L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-car
- bamoil-3-metilbutil  $\int$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
- la 2-acetamido-3-O- {  $\int$  L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-car
- 5 bamoilpropil  $\int$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
- la 2-acetamido-3-O- {  $\int$  L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-car
- bamoilfenil-metil  $\int$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
- el bencil-2-acetamido-3-O- {  $\int$  L-1-(D-1,3-bis-carbamoil-propil)
- carbamoiletel  $\int$ -carbamoilmetil } -2-deoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido
- 10 de  $[\alpha]_D^{20} = -44^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (N,N-dimetilformamida, c = 0,989),
- el dimetil éster del bencil-2-acetamido-3-O- {  $\int$  L-1-(D-1,3-bis-
- carboxipropil)-carbamoiletel  $\int$ -carbamoilmetil } -2-deoxi- $\beta$ -D-
- glucopiranosido,
- la 2-acetamido-3-O- {  $\int$  L-1-(D-1-carbamoilmetilcarbamoil-3-car-
- 15 boxipropil)-carbamoiletel  $\int$ -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa
- como polvo blanco,
- la 3-O- {  $\int$  L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoiletel  $\int$ -
- carbamoil-metil } -2-deoxi-2-p-tolilsulfonilamino-D-glucosa co-
- mo polvo blanco,
- 20 - la 2-(acetaminometilcarbonilamino)-2-deoxi-3-O- {  $\int$  L-1-(D-1-car
- bamoil-3-carboxipropil)-1-carbamoil-etil  $\int$ -carbamoilmetil } - $\alpha$ ,
- $\beta$ -D-glucosa,
- la 2-pivaloilamino-2-desoxi-3-carboxi-metil-D-glucopiranososa,
- p.f. 89-93 $^{\circ}$ ,
- 25 - la 2-trimetilacetamido-2-desoxi-3,0- {  $\int$  L-1-(D-1-carbamoil-3-
- carboxi-propil)-1-carbamoil-etil  $\int$ -carbamoilmetil } - $\alpha$ ,  $\beta$ -D-
- glucosa.

30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-

ceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

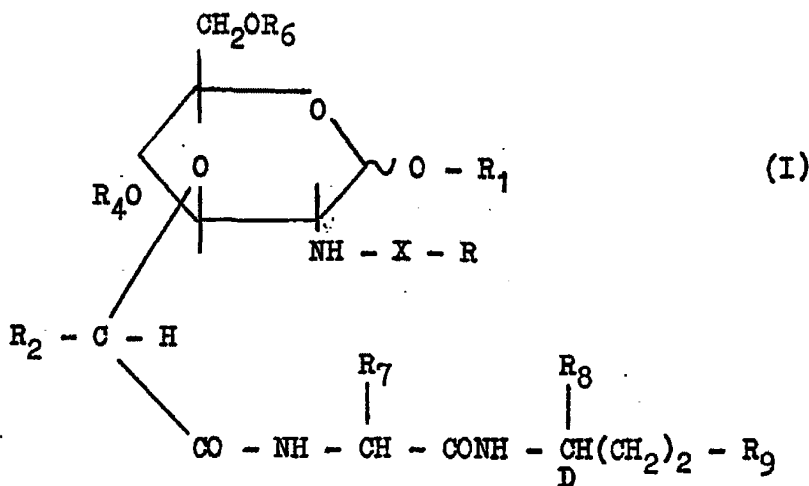


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de glucosamina de fórmula general

5

10



15

20

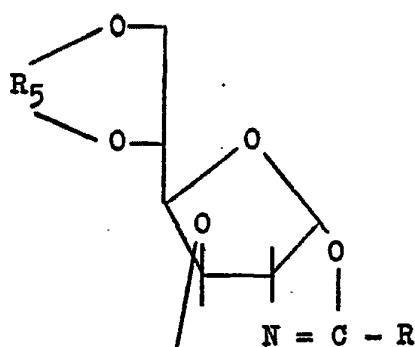
25

30

donde X significa un grupo carbonilo o sulfonilo, R significa un resto alquilo, en caso dado sustituido, o un resto arilo carbocíclico, en caso dado sustituido y, en caso de que X sea el grupo carbonilo, también un resto alcoxi o benciloxi, R<sub>1</sub> significa hidrógeno, alquilo, o un resto bencilo en caso dado sustituido, R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> significan hidrógeno, alquilo o un resto bencilo en caso dado sustituido o un resto acilo, R<sub>7</sub> significa hidrógeno, alquilo, hidroximetilo, mercaptometilo o fenilo, R<sub>8</sub> significa un grupo carboxilo en caso dado esterificado o amidado y R<sub>9</sub> significa un grupo carboxilo, en caso dado esterificado o amidado, bajo la condición de que el resto alquilo R, en caso dado sustituido, lleve más de un átomo de carbono, en caso de que X signifique el grupo carbonilo, y el resto R<sub>2</sub> signifique metilo, o en caso de que X signifique el grupo carbonilo, el resto R<sub>2</sub> signifique hidrógeno y R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> cada uno representen un grupo carboxilo, y sus sales, caracterizado porque en un compuesto

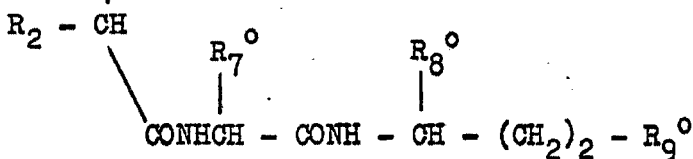
de fórmula

5



(IX)

10



15

donde R, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub><sup>o</sup>, R<sub>8</sub><sup>o</sup> y R<sub>9</sub><sup>o</sup> tienen el significado arriba indicado y R<sub>5</sub> significa un resto alquilideno i cicloalquilideno, el anillo oxazolino y dioxolano se disocian ácidamente, los grupos protectores en caso dado existentes se disocian y en el grupo amino en caso dado liberado en la posición 2 de la molécula del azúcar se introduce el resto X-R y los compuestos obtenidos, si se desea, se transforman en sus sales.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean como materiales de partida en los que R significa alquilo inferior o fenilo, R<sub>1</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>2</sub> significa hidrógeno o metilo, R<sub>7</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior o hidroximetilo, R<sub>8</sub> significa carbamoilo y R<sub>9</sub> significa carboxi, bajo la condición de que el resto alquilo inferior R presente más de 1 átomo de carbono en caso de que R<sub>2</sub> signifique metilo.

25

30

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula IX indicada en la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno,

y R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 2 y sus sales.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida donde R es etilo, R<sub>2</sub> es metilo, R<sub>7</sub><sup>o</sup> es metilo, R<sub>8</sub><sup>o</sup> carbamoilo y R<sub>9</sub><sup>o</sup> carboxi.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida en los que R<sub>2</sub> significa hidrógeno, R significa fenilo, R<sub>7</sub> metilo y R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> respectivamente carboxi, carbometoxi, carbamoilo o N-metil-carbamoilo.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que R<sub>2</sub> significa hidrógeno, R metilo o fenilo, R<sub>7</sub> hidroximetilo, R<sub>8</sub> carbamoilo y R<sub>9</sub> carboxilo.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que representa R<sub>2</sub> hidrógeno, R fenilo, R<sub>7</sub> metilo, R<sub>9</sub> carboxi y R<sub>8</sub> N-propil-carbamoilo o carbamoilmethylcarbamoilo.

8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que significa R<sub>2</sub> hidrógeno, R y R<sub>7</sub> metilo y R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> carbometoxi, carbamoilo o N-metilcarbamoilo.

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que significa R fenilo, R<sub>2</sub> hidrógeno, R<sub>7</sub> metilo, R<sub>8</sub> carbamoilo y R<sub>9</sub> carboxi ó R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> respectivamente carbometoxi ó N-metilcarbamoilo.

10<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que re

presenta R y R<sub>7</sub> metilo, R<sub>2</sub> hidrógeno, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> carbometoxi o carbamoilo.

5 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que representa R metilo, R<sub>2</sub> etilo, R<sub>7</sub><sup>o</sup> metilo, R<sub>8</sub><sup>o</sup> carbamoilo y R<sub>9</sub><sup>o</sup> carboxi.

10 12<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que representa R fenilo, R<sub>2</sub> metilo, R<sub>7</sub><sup>o</sup> metilo, R<sub>8</sub><sup>o</sup> carbamoilo y R<sub>9</sub><sup>o</sup> carboxi.

13<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que representa R fenilo, R<sub>2</sub> etilo, R<sub>7</sub><sup>o</sup> metilo, R<sub>8</sub><sup>o</sup> carbamoilo y R<sub>9</sub><sup>o</sup> carboxi.

15 14<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los que representa R fenilo, R<sub>2</sub> hidrógeno, R<sub>7</sub><sup>o</sup> metilo, R<sub>8</sub><sup>o</sup> carbamoilo y R<sub>9</sub><sup>o</sup> carboxi.

20 15<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de derivados de glucosamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 38 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 28 DIC. 1977

25 CIBA-GEIGY A. G.  
J. M. GOMEZ ACEBO Y FORBES  
p. p. Firmados: J. Suarez Diaz

