

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES (11) (12)	NUMERO 477.977	(10) A1
	FECHA DE PRESENTACION 22-2-79	

Concedido el Registro de la Propiedad Industrial con los datos que constan en la presente descripción y en el contenido de la Memoria.

PATENTE DE INVENCION

(13) PRIORIDADES:	(14) FECHA	(15) PAIS
(16) NUMERO		
2035/78-0	24 febrero 1978	SUIZA
3777/78-5	7 abril 1978	SUIZA
5394/78-0	18 mayo 1978	SUIZA

(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(18) CLASIFICACION INTERNACIONAL C12K//A61K	(19) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(20) TITULO DE LA INVENCION:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ANTIGENO.

(21) SOLICITANTE (S):

CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza

(22) INVENTOR (ES):

Dr. Gerhard Baschang, Prof. Dr. Felix M. Dietrich., Dr. Roland Gisler, Dr. Albert Hartmann, Dr. Jaroslav Stanek, Dr. Lajos Tarcsay.

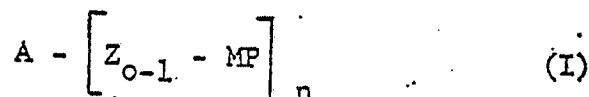
(23) TITULAR (ES):

(24) REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO y POMBO

La invención se refiere a nuevos derivados de antígeno, además, a procedimientos para su obtención, así como a preparados farmacéuticos que contienen éstos nuevos derivados de antígeno, así como también a su empleo para estimular la inmunidad, además, a los nuevos productos intermedios y a su obtención.

La invención se refiere especialmente a nuevos derivados de antígeno compuestos de un antígeno y como mínimo un péptido de muranilo covalentemente enlazado con éste, en caso dado a través de un miembro puente. Estos nuevos derivados de antígeno se pueden caracterizar con más detalle, por ejemplo, por la fórmula (I)



Aquí es A el resto de un antígeno, Z es un miembro puente (spacer), MP es el resto de un péptido de muranilo y n es un número entero superior a 0.

Aquí se entiende bajo antígeno una sustancia orgánica que por el medio fisiológico, es decir, el organismo humano ó animal se reconoce como inmunológicamente extraño ó, bajo condiciones previas adecuadas, se puede apreciar como extraño.

A los antígenos pertenecen, en primer lugar, todas las sustancias que originan la inmunización específica de un organismo vivo contra gérmenes patógenos infecciosos ó reacciones indeseadas, tales como sensibilización alérgica y rechazo de tejidos extraños trasplantados. En especial están aquí incluidos los antígenos como las sustancias de contenido de las vacunas.

Como vacunas entran por una parte en consideración aquellas que dentro del margen de los procedimientos de inyección clásicos se pueden emplear para la protección inmunológica especi-

fica contra enfermedades infecciosas. Como antígenos que están contenidos en tales vacunas entran en consideración los agentes provocadores de las enfermedades infecciosas vivos debilitados ó muertos, modificados ó degradados, los toxoides formados por éstos agentes
5 provocadores ó los componentes parciales naturales ó bien obtenidos sintéticamente de los agentes provocadores y toxoides. Como clases de agentes provocadores son de mencionar: Los virus, clamidios, rickettsias, bacterias, protozoos y parásitos metazóicos. Antígenos preferentes son aquellos que dados como componentes de vacunas son
10 adecuados para el tratamiento de, por ejemplo, Influenza A y B, Parainfluenzas 1 - 3, enfermedades respiratorias provocadas por los sincitiovirus respiratorios, rinovirus ó adenovirus, citomegalia, rubeola, sarampión, paperas, tosferina, poliomeilitis, herpes simplex
15 1 y 2, varicela y herpes zoster, enfermedades del rotavirus, hepatitis A, B y otras, rabia, glosopeda, tracoma, caries, meningitis provocada por meningococos A, B y C, enfermedades por pneumococos, H. influenzae, estreptococos (especialmente fiebre reumática), pseudomonas y proteus, tífus, paratífus y otras enfermedades diarreí-
20 cas provocadas por enterobacteriaceas, gonorrea, sífilis, malaria, tripanosomiasis (enfermedades del sueño y enfermedad de Chagas), leishmaniosis, filariosis, chistosomiasis, anquilostomiasis y otras vermiculares.

Por otra parte son de mencionar las nuevas vacunas que no están dirigidas contra los agentes provocadores de enfermedades infecciosas sino bien contra componentes propios del cuerpo,
25 es decir, autoantígenos normales y aberrantes ó contra antígenos del medio ambiente sensibilizantes, es decir, alérgenos.

En uno de los casos se desea eliminar por inmunización contra autoantígenos normales ó derivados la función de las
30 moléculas propias del cuerpo (por ejemplo, de las hormonas, de otros

mediadores y de receptores humorales y celulares) ó bien suprimir la expansión ó persistencia de líneas celulares derivadas, nominalmente neoplásticas. Antígenos preferentes como componentes de tales vacunas son, por ejemplo: Las secuencias parciales de la gonadotropina coriónica humana ó los componentes de los espermatozoos para la inmunización contra mediadores de la fertilidad y con ello para la eliminación inmunológica de las funciones reproductoras; los mediadores de procesos inflamables, especialmente en forma purificada, entre éstos las linfoquinas separadas de los linfocitos, especialmente MIF (macrophage migration inhibitory factor) para la inhibición inmunológica de enfermedades inflamatorias; receptores de antígenos inmunológicamente específicos de linfocitos y de anticuerpos (linfocitos antígeno-específicos fraccionados, los receptores de antígeno extraídos ó secernados de éstos linfocitos, los anticuerpos antígeno-específicos fraccionados ó bien los fragmentos de anticuerpos) para la inmunización de antiidiotipos (inmunización contra los autoantígenos característicos para las estructuras del receptor de antígeno) con el fin de la eliminación de reacciones de inmunización específica para la eliminación de procesos de inmunización provocadores de enfermedad, tal como autoinmunidad (por ejemplo, contra los sinovialantígenos e inmunoglobulinas en la poliartritis crónica primaria, contra componentes mielínicos en las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, contra los receptores TSH en la tireoiditis autoinmunizada, contra los receptores de acetilcolino de la musculatura transversal en la miastenia gravis, contra componentes de células insulares en la diabetes juvenil, etc.) ó alergia (por ejemplo, contra el polen de hierbas, polvos ó medicamentos en asma alérgica, rinitis alérgica ó bien supersensibilidad a los medicamentos) ó para evitar las reacciones de inmunización en sí normales, pero indeseadas (por ejemplo, induc-

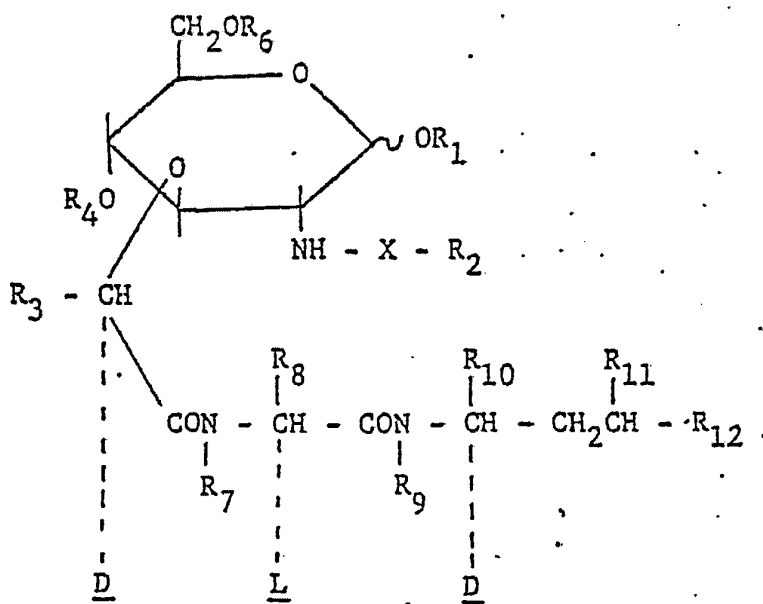
ción de tolerancia inmunizante para evitar el rechazo de órganos y tejidos extraños trasplantados); células tumorales autólogas ú homólogas ó bién heterólogas que reaccionen en forma cruzada con ellas, fragmentos ó componentes de membranas tumorales, inclusive glicoproteínas de oncornavirus codiados, tales como GP 70, para la inmunización específica tumoral dentro del margen de la profilaxis y terapia de enfermedades del cancer.

Por otra parte se intenta inducir mediante inmunización contra alérgenos en lugar de la contestación de los anticuerpos IgE patogénicamente relevantes principalmente, ó bién en escala suficiente, a los anticuerpos IgG e IgA contra los antígenos del medio ambiente sensibilizantes y recoger de ésta manera en la circulación y en las secreciones los alérgenos por anticuerpos específicos antes de que reaccionen con los anticuerpos IgE ligados a las células cebadas y con ello puedan provocar la liberación de mediadores alérgicos. En ésta desensibilización antígeno-específica son los mismos alérgenos, es decir, por ejemplo, los polen de las hierbas, los polvos ó medicamentos, componentes antígenos de las vacunas.

Los antígenos pueden, especialmente cuando son de bajo peso molecular, estar totalmente ligados también y con ventaja en forma covalente a un soporte de alto peso molecular. Como soportes sean mencionados especialmente los polímeros del ácido láctico y sus derivados que en el final de la cadena llevan un grupo carboxilo libre, tal como sus ésteres con ácidos glicólicos, amidas del ácido poliláctico ó las poliesteramidas del ácido láctico, tal y como se describen, por ejemplo, en la patente inglesa 932,382, además, del ácido algínico, ácido poligalacturónico, ácido pectínico, celulosa carboximetilica ó agarosa. Como soportes entran además en consideración los ácido poliamínicos básicos, neutros ó ácidos

que por sí mismos no son inmunógenos, tales como el ácido poliasparagínico, ácido poliglutamínico, polilisina ó poliornitina. Como soportes entran por lo demás también en consideración otros antígenos arbitrarios en el sentido de la definición anteriormente dada, ó
 5 también de los ejemplos mencionados, siempre que sea aceptable una reacción de inmunización contra éstos ó hasta sea deseada. Así, por ejemplo, un péptido HCG puede estar covalentemente ligado al tetanustoxóide, como soporte.

Los péptidos de muramilo son especialmente los compuestos sintéticamente obtenibles de fórmula general II
 10



donde X significa un grupo carbonilo, carboniloxi ó sulfonilo,

R_1 significa hidrógeno, alquilo, bencilo, en caso dado sustituido ó acilo,

15 R_2 significa alquilo, en caso dado sustituido, ó acilo carbocíclico,

R_4 y R_6 independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo, bencilo, en caso dado sustituido ó acilo,

- R_3 significa hidrógeno ó alquilo,
 R_7 y R_{13} significan hidrógeno ó alquilo inferior,
 R_8 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior libre esterificado ó eterado, mercapto-alquilo inferior libre, esterificado ó eterado, amino-alquilo inferior libre ó acilado, cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono, cicloalquilo-alquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo contiene 5 ó 6 átomos de carbono, arilo ó aralquilo, en caso dado sustituido, heterociclilo conteniendo nitrógeno ó heterociclil-alquilo inferior,
 R_7 y R_8 juntos también pueden significar alquileno con 3 ó 4 átomos de carbono,
 R_9 significa hidrógeno ó alquilo inferior, los restos R_{10} , R_{11} y R_{12} independientes entre sí significan un resto carboxi en caso dado esterificado ó amidado y R_{11} también hidrógeno, ó R_1 , R_4 y R_6 representan trialquilo inferior-sililo, especialmente trimetilsililo ó también oligómeros del mismo, tal y como se describen, por ejemplo, en la publicación alemana DOS 2.450.355 y se pueden obtener por aislamiento de las paredes celulares de microorganismos.

Las distintas partes de los nuevos compuestos están enlazadas covalentemente entre sí, es decir, el antígeno está unido con como mínimo uno de sus grupos funcionales a través de un enlace usual en la química de los péptidos con el resto del péptido de muramilo, directamente ó a través de un miembro puente (spacer).

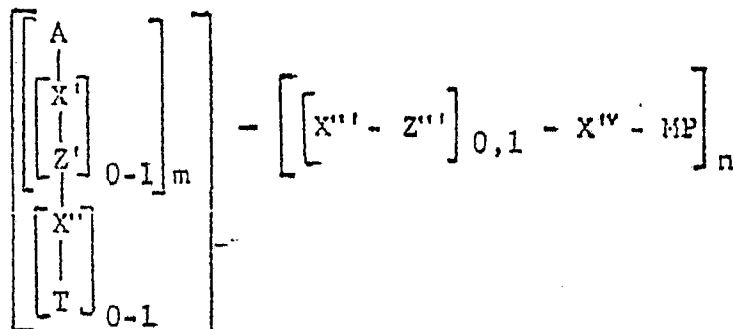
Como miembros puente (spacer) sirven especialmente los restos bivalentes de los compuestos alifáticos, por ejemplo, de aquellos que contienen como mínimo dos grupos amino, como mínimo un grupo amino y un grupo carboxi ó tiocarboxi, ó como mínimo dos

grupos carboxi ó tiocarboxi, tales como las diaminas alifáticas, ácidos amino-tiocarboxílicos, aminoácidos neutros, básicos ó ácidos alifáticos, di- u oligopéptidos.

Como miembros puente sean mencionados en primer lugar los α, ω -diamino-alcanos, especialmente los α, ω -diamino-alcano inferiores, tales como etilendiamina, propilendiamina, tetrametilendiamina, ácidos alquil-dicarboxílicos, tales como ácido succínico ó ácido glutárico, ácidos α, β ó γ -aminoalcancarboxílicos, preferentemente los ácidos α -amino-alcano inferior-carboxílicos, especialmente los ácidos α -amino-alcano inferior-carboxílicos naturales, tales como glicina, β -alanina, L-alanina, ácido α -amino-isobutírico, valina ó leucina.

Como elementos de enlace covalentes sean mencionados especialmente los grupos éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, éster de ácido tiocarboxílico ó amida de ácido tiocarboxílico.

Los nuevos compuestos mencionados pueden poseer varios elementos de enlace covalentes, según la clase de los miembros puente empleados. Por lo tanto la fórmula I de arriba puede recibir, por ejemplo, la siguiente forma detallada



donde A significa el resto del antígeno,
 T el resto del soporte,
 MP el resto del péptido de muramilo
 Z' y Z'' los miembros puente bi-valentes y
 5 X', X'', X''' y X'''' los elementos de enlace covalente, y
 m y n son números enteros superiores a 0.

El alquilo es alquilo de cadena recta ó ramificada, enlazado en posición arbitraria, con hasta 18 átomos de carbono, en primer lugar, sin embargo, alquilo inferior.

10 Como sustituyentes del grupo alquilo, en caso dado sustituido entran en primer lugar en consideración los grupos hidroxil ó mercapto libres ó funcionalmente modificados, tales como los grupos hidroxil ó mercapto eterados ó esterificados, por ejemplo, grupos alcoxi inferior ó alquilo inferior-mercapto, ó átomos de
 15 halógeno ó grupos carboxilo libres ó funcionalmente modificados, tales como grupos carbo-alcoxi inferior ó carbamoilo. Aquí puede llevar el resto alquilo sustituido, tal como el resto alquilo inferior, uno, dos ó tres sustituyentes iguales ó diferentes, especialmente grupos hidroxil libres ó átomos de halógeno.

20 Los restos arilo carbocíclicos son especialmente los restos arilo monocíclicos, así como bicíclicos, en primer lugar, fenilo, pero también naftilo. En caso dado pueden estar mono-, di- ó polisustituidos, por ejemplo, por grupos alquilo inferior, hidroxil libre, eterado ó esterificado, por ejemplo, alcoxi inferior
 25 ó alquilenol inferior-dioxil ó átomos de halógeno y/ó grupos trifluorometilo.

El aralquilo es especialmente aril-alquilo inferior, donde el arilo tiene el significado arriba indicado. En primer lugar está aril-alquilo inferior por bencilo ó feniletilo, donde el núcleo
 30 fenilo puede estar mono-, di- ó polisustituido. Los restos bencilo,

en caso dado sustituidos son especialmente aquellos restos bencilo que en el núcleo aromático están en caso dado mono-, di- ó poli-sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, grupos hidroxí ó mercapto libres, eterados ó esterificados, por ejemplo, por alcoxi inferior ó alquileo inferior-dioxi, así como grupos alquilo inferior-mercapto ó trifluormetilo y/ó átomos de halógeno.

El heterociclilo conteniendo nitrógeno es especialmente el resto de un compuesto heterocíclico de 5 ó 6 miembros, conteniendo 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo. Puede estar insaturado, pero también saturado y contener, por ejemplo, un resto fenilo condensado. Como tales sean mencionados, por ejemplo, el anillo pirral, indano, piridilo ó imidazol.

Un grupo carboxilo en caso dado esterificado ó amidado es, en primer lugar, el mismo grupo carboxilo ó un grupo carboxilo esterificado con un alcohol inferior, ó también el grupo carbamoilo que está insustituido en el átomo de nitrógeno ó mono- ó disustituido por alquilo, especialmente, alquilo inferior, arilo, en primer lugar fenilo ó aralquilo, tal como bencilo, el grupo carbamoilo puede llevar sin embargo también un resto alquileo, tal como el resto tetra- ó pentametileno. El grupo carbamoilo R_2 puede estar sustituido en el nitrógeno también por el grupo carbamoil-metilo.

El acilo es especialmente un resto acilo de un ácido orgánico, especialmente un ácido carboxílico orgánico. Así el acilo es especialmente alcanilo, ante todo, con 2 - 18 átomos de carbono, en primer lugar, sin embargo, alcanilo inferior, pero también arilo, tal como naftoilo-1, naftoilo-2 y especialmente benzoilo, ó benzoilo ó naftoilo, en caso dado sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, hidroxí ó alcanilo inferior, ó también un resto acilo de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, de un ácido alcansulfónico, especialmente

de un ácido alcano inferior-sulfónico, ó de un ácido arilsulfónico, especialmente de un ácido fenilsulfónico, en caso dado sustituido por alquilo inferior ó halógeno, tal como el ácido bencenosulfónico ó el ácido p-toluenosulfónico, así como carbamoilo, por ejemplo, 5 carbamoilo insustituido, alquilo inferior-carbamoilo ó arilcarbamoilo, tal como metil- ó fenil-carbamoilo.

El hidroxí esterificado ó eterado es, especialmente, alcoxi inferior ó aciloxi inferior, tal como alcanciloxi inferior.

El mercapto esterificado ó eterado es, especial- 10 mente, alquilo inferior-mercapto ó acilo inferior-mercapto, tal como alcancilo inferior-mercapto.

El amino acilado es especialmente alcancilo inferior-amino ó carbamocilamino.

Los restos y compuestos designados con "inferior" 15 en relación con la presente descripción y las reivindicaciones contienen preferentemente hasta 7 y, en primer lugar hasta 4 átomos de carbono.

En lo anterior, al igual que a continuación pueden tener las expresiones generales los siguientes significados:

Alquilo inferior es, por ejemplo, n-propilo, n- 20 butilo, isobutilo, sec.-butilo ó terc.-butilo, además n-pentilo, n-hexilo, isohexilo ó n-heptilo y, en primer lugar, metilo ó etilo. En el aril-, cicloalquil- ó heterociclicil-alquilo inferior, el resto alquilo inferior es, especialmente, metilo ó etilo, teniendo el 25 resto arilo, cicloalquilo ó heterociclicilo el significado arriba indicado.

Alcoxi inferior es, por ejemplo, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi ó terc.-butoxi y, en primer lugar, metoxi ó etoxi.

El alquilo inferior-mercapto es, por ejemplo, n-pro-

pil-, n-butil-, isobutil-, sec.-butil- ó terc.-butil-mercapto y, en primer lugar, metilmercapto ó etilmercapto.

El alquilendioxi inferior es, especialmente, metilendioxi, etilen- ó propilen-dioxi.

5 El halógeno está por fluor ó bromo, preferentemente, sin embargo, por cloro.

El alcanilo inferior es, especialmente, propionilo ó butirilo, en primer lugar, sin embargo, acetilo.

10 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros ó de isómeros puros.

Es sabido que los péptidos de muramilo son buenos adyuvantes que en mezcla adecuada con antígenos son capaces de aumentar su inmunogenicidad. Se ha demostrado, sin embargo que éstos desarrollan solo una eficacia de breve tiempo, yá que son segregados con relativa rapidez del organismo humano ó animal. Ante todo solo son capaces de inducir in vivo una inmunidad facilitada a través de las células contra los antígenos solubles bajo determinadas condiciones, no adecuadas para fines clínicos, esto es, en mezcla con antígenos en una emulsión con aceite mineral. Los nuevos compuestos de la presente invención aportan ahora un aumento destacado de la contestación de inmunidad sobre el antígeno, especialmente también una inmunidad facilitada a través de las células bajo condiciones de administración clínicamente aceptables y como se puede demostrar a base de las disposiciones de ensayo descritas a continuación.

15
20
25

1. Potenciación de la inmunidad facilitada a través de las células in vivo:
Aumento de la sobresensibilidad del tipo retrasado contra albúmina del suero bovino (BSA) y contra eritrocitos de oveja
- 30

(SRBC) en la cobaya

Cobayas de Pirbright se inmunizan en el día 0 con 1 mg de BSA ó con un 1 mg de SRBC-'Ghosts' (SRBCG) en adyuvante completo según Freund por inyección de en cada caso 0,1 cc de una
5 mezcla de antígeno-adyuvante en las dos patas traseras. 3 semanas después se inician reacciones cutáneas por inyección intracutánea de 100 μ g de BSA ó bién 100 μ g de SRBCG en 0,1 cc de solución salina fisiológica tamponada y se cuantifica a base del volumen de reac-
10 ción calculado 24 horas después a base de la superficie de eritema y aumento del grosor de la piel. El aumento antígeno-específico observado después de 24 horas (reacción del tipo retrasado) del volumen de reacción vale como una medida para la inmunidad facilitada por las células. La BSA y SRBCG son inmunógenos demasiado débiles por inducir por sí solos ó en una emulsión de agua-aceite con
15 adyuvante de Freund incompleto (10 partes de solución de BSA respectivamente suspensión de SRBCG en un 0,9 % de NaCl, mezclado con 8,5 partes de Bayol F y 1,5 partes de Arlacel A) una reacción de tipo retrasado, y se deben aplicar, para una inmunización eficaz
20 en el adyuvante completo, agregado a las micobacterias (5 mg de M. butiricum muerto y liofilizado por 10 cc de Bayol F/ Arlacel A).

En lugar de las micobacterias se aplicaron los nuevos compuestos conteniendo suspendidos como antígeno BSA (1 mg de BSA, 60 μ g de MDP por animal) ó como antígeno SRBCG (1 mg de
25 SRBCG, 25 μ g de MDP por animal) bién como mezcla de antígeno-aceite ó en celulosa carboximetilica (CMC). Los nuevos compuestos inducen, bajo ausencia de micobacterias en la disposición de ensayo descrita, reacciones del tipo reterdado.

Una potenciación significativa de la reactividad del

tipo retardado contra BSA y contra SRBCG se puede lograr también no incorporando los nuevos compuestos en el adyuvante de Freund incompleto sino aplicandolos suspendidos en CMC. Demostró ser especialmente eficaz en éste caso la aplicación intramuscular. Bajo éstas circunstancias era una cantidad igual de péptido de muramilo libre, que se mezcló con la mezcla de CMC, considerablemente menos activa que la nueva sustancia activa. Con ello se demuestra que los nuevos compuestos, bajo condiciones de administración clínicamente aceptable, es decir, en aplicación con sustancias acompañantes compatibles con el cuerpo, son capaces de inducir inmunidad facilitada celularmente, hasta con respecto a un antígeno de proteína soluble.

2. Potenciación de la inmunidad facilitada a través de las células in vivo:

Aumento de la sobresensibilidad del tipo retrasado contra BSA y contra SRBCG en el ratón.

Ratones MAG masculinos se inmunizan el día 0 con dosis escalonadas de antígenos no conjugados con péptido de muramilo (BSA-agarosa ó SRBCG) ó con antígenos conjugados con péptido de muramilo (BSA-agarosa ó SRBCG). Los preparados de BSA-agarosa se aplican subcutáneamente en una dosificación de 0,1 hasta 100 μ g (corresponde en los nuevos compuestos con péptidos de muramilo a una dosis de sustancia activa de 0,0029-6 μ g por animal) en un volumen de 0,2 cc de solución de sal común fisiológica tamponada. Los preparados de SRBCG se aplican en una dosificación de 0,01 - 3 mg (corresponde en los nuevos compuestos con péptidos de muramilo a una dosis de sustancia activa de 0,25 - 75 μ g por animal) en un volumen de 0,5 cc en solución salina fisiológica tamponada, por vía intraperitoneal ó de 0,05 cc por vía intradermal, respectivamente

repartido en 3 patas.

4 hasta 20 días después se inician las reacciones del tipo retardado por inyección de 100 μ g de BSA respectivamente 10⁸ SRBC en 20 μ l de solución salina fisiológica tamponada en la pata trasera izquierda y se cuantifica a base del volumen de reacción determinado 24 y 48 horas después según la inchazón de la pata. El aumento antígeno-específico observado del volumen de la pata vale como medida para la inmunidad facilitada por la célula.

A partir del día 14 después de la inmunización con los compuestos de BSA-agarosa-MDP se presentan también ya con una dosificación muy reducida (0,1 μ g; corresponde a 0,006 μ g de sustancia activa) unas reacciones de tipo retardado destacadas. Contrario a esto la BSA-agarosa libre no es capaz de sensibilizar para reacciones del tipo retardado. Asimismo son capaces de inducir reactividad del tipo retardado los compuestos de SRBCG-MDP, ante todo, después de aplicación intradérmica, que está más significativamente destacada que aquella que se puede obtener después de sensibilización con SRBCG que no está ligada con péptido de muramilo.

Con ello se demuestra asimismo que los nuevos compuestos son capaces de aumentar considerablemente la inmunidad celular.

3. Potenciación de la inmunidad humoral in vivo:

Aumento de la producción de anticuerpos contra BSA en el ratón.

Ratones NMRI se inmunizan el día 0 por inyección intraperitoneal de 0,1 hasta 100 μ g de BSA ligado con péptidos de muramilo (0,0014 hasta 6,0 μ g de sustancia activa). 10, 17 y 28 días después se toman muestras del suero y se comprueba su contenido en anticuerpos anti-BSA mediante una técnica de hemaglutinación pasiva.

En la dosis empleada el BSA libre es inmunógeno para los animales receptores, es decir, que no es capaz de iniciar una producción de anticuerpos, ó solo en escala muy reducida. El compuesto de BSA con un péptido de muramilo permite un aumento de 2 - 3 veces el título de anticuerpos en el suero (suma de título del \log_2 de las diferencias de título en tres días de sangrado). Además es digno de observación que los nuevos compuestos que, además, están acoplados con agarosa como soporte después de administración intraperitoneal ó subcutánea aún son más fuertemente inmunógenos.

A base de los ensayos descritos se demuestra que los nuevos compuestos según la presente invención también son capaces de aumentar considerablemente la inmunidad humoral.

Los nuevos derivados de antígeno son unas sustancias inyectables nuevas ó conocidas mejoradas y sirven para nuevos procedimientos de inyección ó para simplificar procedimientos de inyección usuales (pudiéndose por ejemplo, reducir el número de las inyecciones que es necesario para mantener la protección durante periodos de tiempo más largos).

La invención se refiere especialmente a nuevos derivados de antígeno que contienen antígenos como sustancias de contenido de vacunas contra parásitos, bacterias, virus, células tumorales, componentes fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modificadas ó subunidades de los mismos, ligados covalentemente, en caso dado a través de miembros puente a péptidos de muramilo de fórmula II, donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 significan hidrógeno, X significa carbonilo y R_2 significa alquilo interior, en caso dado sustituido por hidroxilo ó alcoxi inferior, ó fenilo, en caso dado sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior ó halógeno y R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} tienen los significados arriba indicados.

La invención se refiere especialmente a los nuevos

derivados de antígeno que contienen antígeno como sustancias de contenido de vacunas contra parásitos, bacterias, virus, células tumorales, componentes fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modificadas ó subunidades de los mismos, covalentemente ligados en caso dado, a través de miembros puente a péptidos de muramilo de fórmula II, donde R_1 , R_4 , R_6 y R_7 significan hidrógeno, X significa carbonilo, R_2 significa alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxil  alcoxil inferior  fenilo, en caso dado sustituido por hidroxil, alcoxil inferior, alquilo inferior  halógeno y R_3 significa metilo y R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} tienen los significados arriba indicados.

La invención se refiere, en primer lugar, a los nuevos derivados de antígeno que contienen los antígenos como sustancias de contenido de vacunas contra parásitos, bacterias, virus  células tumorales, componentes fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modificadas  subunidades de los mismos, covalentemente ligados, en caso dado, a través de miembros puente, a péptidos de muramilo de fórmula II, donde R_1 , R_4 , R_6 y R_{13} significan hidrógeno, X significa carbonilo, R_2 significa alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxil  metoxil,  fenilo, en caso dado sustituido por hidroxil, metoxil, metilo, etilo  halógeno, R_3 significa hidrógeno  metilo, R_7 y R_9 significan hidrógeno, R_8 significa alquilo inferior, alquilo inferior-mercapto-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, bencilo, p-hidroxibencilo  fenilo y R_{10} , R_{11} y R_{12} significan carboxilo, carbo-alcoxil inferior  carbamilo y R_{11} significa también hidrógeno.

La invención se refiere, ante todo a nuevos derivados de antígeno que contienen antígenos como sustancias de contenido de vacunas contra parásitos, bacterias, virus, células tumorales, componentes fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modi-

ficadas ó subunidades del mismo, ligados covalentemente en caso dado
 a través de miembros puente a los péptidos de muramilo de fórmula II,
 donde R_1 , R_4 , R_6 y R_{13} significan hidrógeno, X significa carbonilo,
 R_2 significa alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxilo ó
 5 metoxi ó fenilo, en caso dado sustituido por hidroxilo, metoxi, metilo,
 etilo ó halógeno, R_3 y R_9 significan hidrógeno ó metilo, R_8 sig-
 nifica metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metilpropilo, metil-
 mercaptometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, bencilo ó p-
 hidroxibencilo y R_{10} , R_{11} y R_{12} significan carboxi, carboxi-alquilo
 10 inferior ó carbamoilo, R_{11} también hidrógeno.

La invención se refiere también a nuevos derivados
 de antígeno que contienen antígenos como sustancias de contenido
 de vacunas contra bacterias, virus, células tumorales, componentes
 fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modificadas ó subunida-
 15 des del mismo, covalentemente ligados en caso dado a través de miem-
 bros puente a péptidos de muramilo de fórmula II, donde R_1 , R_4 , R_6
 y R_{13} significan hidrógeno, X significa carbonilo, R_7 y R_8 juntos
 significan propileno ó butileno y R_2 , R_3 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} tienen
 el significado arriba indicado.

20 Los miembros puente en las definiciones de arriba
 son especialmente α , ω -diamino-alcano inferiores, ácidos alquilo
 inferior-dicarboxílicos, ácidos α -amino-alcano inferior-carboxí-
 licos naturales.

25 En especial se refiere la invención a los nuevos
 derivados de antígeno descritos en los ejemplos.

Los nuevos compuestos se pueden obtener según mé-
 todos en sí conocidos.

30 Así se pueden obtener sí un antígeno, en caso dado,
 enlazado con miembros puente, se condensa con péptidos de muramilo
 enlazados en caso dado con miembros puente, donde una de las dos

partes contiene grupos amino, hidroxí ó mercapto libres y el otro, grupos de ácido carboxílico y, si se desea, el compuesto obtenido se condensa a un soporte en caso dado unido con miembros puente.

5 Las condensaciones se efectúan aquí, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto en forma de un ácido carboxílico activado con el otro compuesto como compuesto amino, hidroxí ó mercapto libre. El grupo carboxilo activado puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido, preferentemente un azida de ácido, una amida de ácido, tal como una imidazolida, isooxazolida ó un éster activado.
10 Como ésteres activados sean mencionados especialmente: Ester de cianmetilo, éster de carboximetilo, tioéster de p-nitrofenilo, tioéster de metoxietilo, tioéster de acetilaminoetilo, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4,5-triclorofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxiftalimida, éster de 8-hidroxiquinilina, éster de N-hidroxipiperidina. Los ésteres activos se pueden obtener también en caso
15 dado con una carbodiimida bajo adición de N-hidroxisuccinimida ó un 1-hidroxibenzotriazol insustituido ó sustituido, por ejemplo, por halógeno, metilo ó metoxi, ó 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-benzo/d/-1,2,3-triazina.

20 Los grupos de salida utilizados en ésta condensación debe ser atóxicos ó, por el contrario, de muy buena eliminación para evitar que los compuestos en la mayoría de los casos de alto peso molecular, retengan por adsorción partes parciales tóxicas.

25 Por ésta razón se dá preferencia, como ésteres activos, a aquellos con N-hidroxisuccinimida ó sus productos de C-sustitución, tales como N-hidroximetil- ó -dimetilsuccinimida, ó la reacción con carbodiimida, tal como la carbodiimida misma ó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

30 Las reacciones de arriba se realizan en la forma usual en presencia ó ausencia de diluyentes, agentes de condensa-

ción y/ó medios catalíticos, si es necesario a temperatura más baja ó más elevada. Preferentemente se trabaja, para no destruir los anti-
genos, en medio acuoso y en un margen pH de 6 - 9 en primer lugar
de 7 - 8.

5 La invención se refiere también a aquellas formas
de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de compues-
tos que se obtienen en cualquier etapa del procedimiento como pro-
ductos intermedios y se realizan las etapas del procedimiento que
faltan, ó en las cuales los productos de partida se preparan bajo
10 las condiciones del procedimiento, ó en las cuales un componente
de reacción se emplea en caso dado en forma de sus derivados, tal
como de sus sales y/ó en forma de mezclas de isómeros ó de isómeros
puros.

15 Convenientemente se emplea para la realización de
las condensaciones según la presente invención aquellos productos
de partida que conducen a los grupos de productos finales especial-
mente mencionados al principio y, ante todo, a los productos finales
especialmente descritos ó destacados.

20 Los productos de partida empleados son conocidos,
en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en sí conoci-
dos.

25 La presente invención se refiere asimismo a los
preparados farmacéuticos que contienen los nuevos derivados de an-
tígeno. En los preparados farmacéuticos de la presente invención
se trata de aquellos para administración enteral, tal como oral ó
rectal, así como parenteral a los seres de sangre caliente, que con-
tienen la sustancia farmacológicamente activa sola ó junto con un
excipiente farmacéuticamente utilizable.

30 Los preparados farmacéuticos de la presente invención
se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante proce-

dimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución ó liofilización. Así se pueden obtener preparados farmacéuticos para la aplicación oral combinando la sustancia activa con un excipiente sólido, en caso dado granulando una mezcla obtenida y elaborando la mezcla ó bién el granulado, si se desea ó si es necesario después de agregar los agentes auxiliares adecuados, a tabletas ó núcleos de grageas.

Los nuevos preparados farmacéuticos contienen desde un 10 % hasta un 95 %, preferentemente desde un 20 % hasta un 90 % de sustancia activa. Los compuestos farmacéuticos, según la presente invención, en forma de unidad de dosificación son grageas, tabletas, cápsulas, supositorios ó ampollas.

Excipientes adecuados son especialmente los materiales de carga, tales como azucares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita ó sorbita, los preparados de celulosa y/ó los fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico ó hidrogenofosfato cálcico, además, aglutinantes, tales como engrudo de fécula, utilizando, por ejemplo, fécula de maiz, de trigo, de arroz ó de patata, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa hidroxipropil-metilica, celulosa carboximetilica sódica y/ó polivinilpirrolidona y/ó, si se desea, agentes disgregantes, tales como las féculas arriba mencionadas, además, fécula carboximetilica, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico; agentes auxiliares son, en primer lugar, los reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ó las sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó de calcio y/ó polietilenglicol. Los núcleos de grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, empleandose, entre otros, soluciones de azucar concentradas que, en caso dado, contienen goma ará-

biga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/ó dióxido de titanio, soluciones de laca en disolventes ó mezclas de disolventes orgánicos adecuados ó, para la preparación de revestimientos resistentes de los jugos gástricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa etilica ó ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica sódica. A las tabletas ó a los revestimientos de las grageas se les pueden agregar colorantes ó pigmentos, por ejemplo, para la identificación ó para la caracterización de distintas sustancias activas.

10 Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral son las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas, cerradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina ó scrubitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como lactosa, aglutinantes, tales como féculas y/ó lubricantes, tales como talco ó estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores. En las cápsulas blandas se encuentra la sustancia activa preferentemente disuelta ó suspendida en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina ó polietilenglicoles líquidos, pudiendose asimismo haber agregado estabilizadores.

20 Para la administración parenteral son adecuados, en primer lugar, las soluciones acuosas de una sustancia activa en forma hidrosoluble, por ejemplo, de una sal hidrosoluble, además, las suspensiones de la sustancia activa, tales como las correspondientes suspensiones oleinosas inyectables, empleandose soluciones lipófilas adecuadas ó vehiculos, tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo ó ésteres de ácidos grasos sintáticos, por ejemplo, oleato etílico ó triglicéridos ó suspensiones inyectables acuosas que contengan sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetilica sódica, sorbita y/ó dextrano, en

caso dado, estabilizadores.

Una forma de aplicación preferente consiste en una solución ó suspensión de los nuevos derivados de antígeno conteniendo preferentemente hasta un 10 % en peso de celulosa carboximetilica.

5 La invención comprende asimismo el empleo de los nuevos derivados de antígeno como sustancias de eficacia farmacológica, especialmente como agentes de inmunización, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos. La dosificación de la sustancia activa depende de la especie del ser de sangre caliente, del
10 peso corporal, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

Aquí se aplican las nuevas sustancias inyectables apoyandose en las dosificaciones reconocidas y conocidas para los procedimientos de inyección en unidades en peso ó en unidades internacionales, por ejemplo, los derivados de antígeno conteniendo linfoblastos en una cantidad que por inyección contenga $10^6 - 10^{10}$ organismos celulares, en periodos de 2 - 8 semanas 1 - 6 veces. Aquí
15 deberan estar contenidos preferentemente por mg de proteina 5 - 200 micro-g de péptidos de muramilo.

20 Preferentemente se emplea para la inmunización con compuestos solubles la cantidad correspondiente de derivado de antígeno en una solución de Falz (BSS) compuesta de 0,14 g de cloruro de calcio, 8,0 g de sal común, 0,2 g de sulfato de magnesio. $7H_2O$, 0,2 g de cloruro de magnesio. $6H_2O$, 0,6 g de dihidrogenofosfato potásico y 0,24 g de hidrogenofosfato disódico. $2H_2O$ por 1 litro de
25 agua. En caso de desearse un efecto de depósito (por ejemplo, en aplicación local, intradermal ó intramolecular) se le puede agregar al derivado de antígeno así disuelto además celulosa carboximetilica (concentración final, preferentemente, 5 %).

30 Los derivados de antígeno macromoleculares no solu-

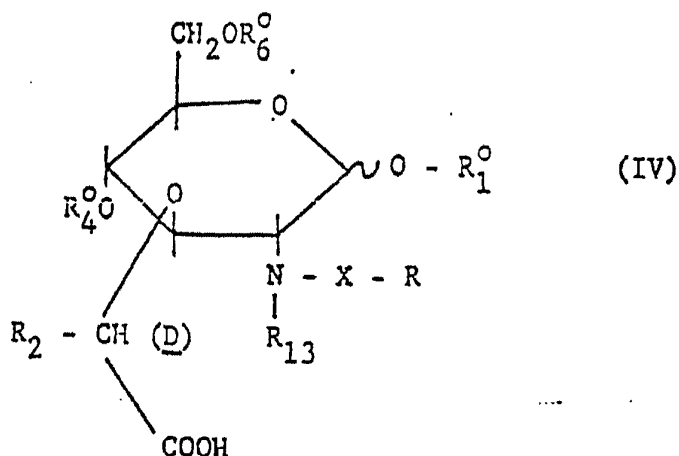
bles se aplican preferentemente como suspensión en BSS y celulosa carboximética como estabilizador (concentración final, preferentemente 5 %). Aquí se trata, para la obtención de una suspensión estable, la mezcla enfriada con hielo preferentemente en forma concentrada con ultrasonido.

Los derivados de antígeno con células se aplican, en primer lugar, en un medio de cultivo de tejido especialmente adecuado para el tipo de células en cuestión (por ejemplo, para linfocitos EAGLE'S high amino acid medium) [véase Click et al. Cell. Immunol. vol. 3, pags. 264 - 276 (1972)].

La invención se refiere también a los nuevos péptidos de muramilo de fórmula II, a emplear como productos de partida, donde X significa un grupo carbonilo, R_1 significa hidrógeno, alquilo, bencilo ó acilo, en caso dado sustituido, R_2 significa alquilo, en caso dado sustituido ó arilo carbocíclico, R_4 y R_6 independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo, bencilo ó acilo, en caso dado sustituidos, R_3 significa hidrógeno ó alquilo, como mínimo uno de los restos R_7 , R_9 y R_{13} significan alquilo inferior, en primer lugar metilo y los otros significan hidrógeno, R_8 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior libre esterificado ó eterado, mercaptoalquilo inferior libre, esterificado ó eterado, aminoalquilo inferior libre ó acilado, cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo contiene 5 ó 6 átomos de carbono, arilo ó aralquilo, en caso dado sustituido, heterociclilo conteniendo nitrógeno ó heterociclilalquilo inferior, R_7 y R_8 juntos también significan alquilenos con 3 ó 4 átomos de carbono y los restos R_{10} , R_{11} y R_{12} , independientes entre sí, significan un resto carboxi, en caso dado esterificado ó amidado y R_{11} también significa hidrógeno.

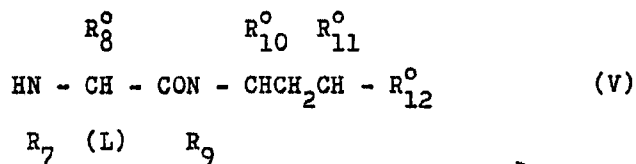
Estos compuestos se pueden obtener sí, en forma en

si conocida, un compuesto de fórmula



donde X, R, R_2 y R_{13} tienen los significados arriba indicados y R_1^O , R_4^O y R_6^O están por los restos R_1 , R_4 ó bién R_6 ó por un grupo protector fácilmente dissociable, ó un derivado del mismo se condensa con

5 un compuesto de fórmula



donde R_8^O , R_{10}^O , R_{11}^O y R_{12}^O tienen los significados de R_8 , R_{10} , R_{11} y R_{12} , bajo la condición de que los grupos carboxi existentes en éstos

10 restos y, si se desea, los grupos hidroxilo libres, estén protegidos por grupos protectores fácilmente dissociables, y los grupos protectores en caso dado existentes se disocian.

La condensación se efectua aquí, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto IV en forma del ácido carboxílico

15 activado con el compuesto amino V, ó haciendo reaccionar el ácido IV con el compuesto V cuyo grupo amino se encuentra en forma activada. El grupo carboxilo activado puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido, preferentemente un anhídrido de ácido mixto, tal como un azida de ácido, una amida de ácido, tal como una imidazolidina, isoxazolidina

ó un éster activado. Como ésteres activados sean mencionados especialmente: Ester de cianmetilo, éster de carboximetilo, tioéster de p-nitrofenilo, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4,5-triclorofenilo, éster de pentaclorofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxiftalimida, éster de 8-hidroxiquinolina, éster de 2-hidroxi-1,2-dihidro-1-carboetoxi-quinolina, éster de N-hidroxipiperidina ó éster de enol, que se obtienen con N-etil-5-fenil-isoxazolium-3'-sulfonato. Los ésteres activados se pueden obtener también en caso dado con una carbodiimida bajo adición de N-hidroxisuccinimida ó un 1-hidroxibenzotriazol insustituido ó, por ejemplo, sustituido por halógeno, metilo ó metoxi ó 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-benzodiazol-1,2,3-triazina.

El grupo amino está activado, por ejemplo, por reacción con una fosfitamida.

De entre los métodos de reacción con ésteres activados son de mencionar especialmente aquellos con N-etil-5-fenil-isoxazolium-3'-sulfonato (Woodward Reagens K) ó 2-etoxi-1,2-dihidro-1-carboetoxi-quinolina ó carbodiimida.

Los grupos protectores fácilmente dissociables son aquellos que se conocen de la química de los péptidos ó bien de los azucares. Para los grupos carboxi se han de mencionar especialmente terc.-butilo, bencilo ó benzhidrilo y para los grupos hidroxí especialmente los restos acilo, por ejemplo, los restos de alcancilo inferior, tales como acetilo, los restos aroilo, tales como benzoilo, ante todo, los restos que se derivan del ácido carbónico, tal como benciloxicarbonilo ó alcoxi inferior-carbonilo, ó alquilo, especialmente terc.-butilo, bencilo, en caso dado sustituido por nitro, alcoxi inferior ó halógeno, ó tetrahidropiranilo ó los restos alquilideno, en caso dado sustituidos, que enlazan los átomos de oxígeno en la posición 4 y en la posición 6. Tales restos alquilideno son

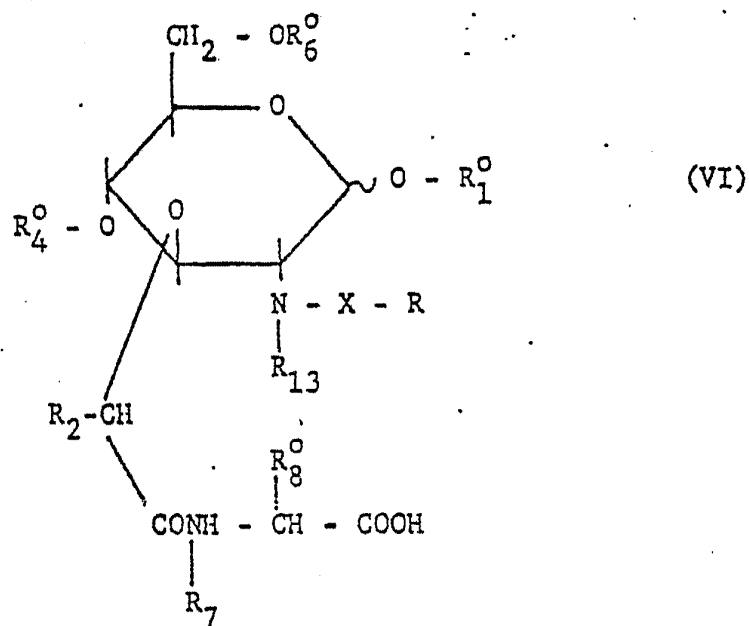
especialmente un resto alquilideno inferior, en primer lugar, el resto etilideno, isopropilideno ó propilideno ó también un resto bencilideno en caso dado sustituido, preferentemente sustituido en la posición p.

5 Estos grupos protectores se pueden disociar en forma en sí conocida. Así se pueden retirar por vía hidrogenolítica, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como un catalizador de paladio ó de platino ó por hidrólisis ácida.

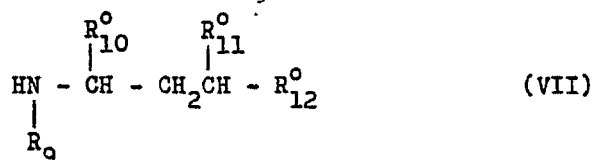
10 Los productos de partida empleados son conocidos ó se pueden obtener en forma en sí conocida.

Otra variante del procedimiento para la obtención de éstos nuevos productos de partida consiste en condensar en forma en sí conocida un compuesto de fórmula VI

15



donde R , R_1^O , R_2 , R_4^O , R_6^O , R_7 y R_8^O tienen los significados de arriba, con un compuesto de fórmula



5 donde R_{10}^O , R_{11}^O y R_{12}^O tienen el significado de arriba, bajo la condición de que los grupos carboxilo en caso dado existentes y, si se desea, los grupos hidroxí libres estén protegidos por grupos protectores fácilmente dissociables, y los grupos protectores, en caso dado existentes se disocien.

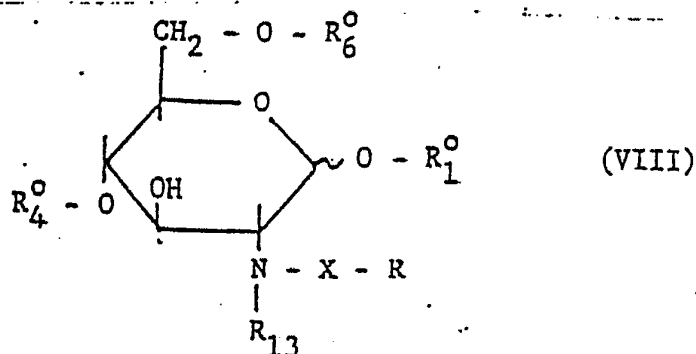
10 La condensación se efectúa aquí, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto VI en forma del ácido carboxílico activado con el compuesto amino VII ó haciendo reaccionar el ácido VI con el compuesto VII, cuyos grupos amino se encuentran en forma activada. El grupo carboxilo activado puede ser, por ejemplo, un anhídrido de ácido, preferentemente un anhídrido de ácido mixto, una amida de ácido ó un éster activado. Como tales entran especialmente
15 en consideración los anhídridos de ácido, amidas ó ésteres arriba mencionados. El grupo amino está activado, por ejemplo, por reacción con una fosfitamida.

20 También los grupos protectores fácilmente dissociables corresponden a los ya mencionados más arriba. Se pueden disociar en forma en sí conocida; por ejemplo, por vía hidrogenolítica, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como de paladio ó de platino ó por hidrólisis ácida.

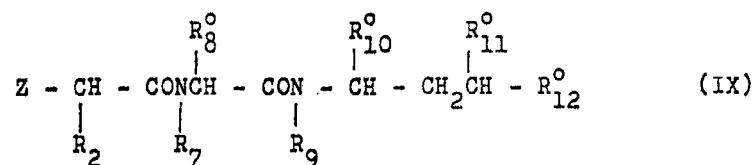
25 Los productos de partida se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden hacer reaccionar en la forma arriba caracterizada, por ejemplo, los correspondientes azúcares insustituídos

en la posición 3 con un ácido halógeno- R_2 -acetamido- R_7^o -acético, ó un compuesto de fórmula III con un ácido amino- R_7 -acético, cuyo grupo carboxilo está protegido y disociar el grupo protector.

Otro método del procedimiento para la introducción de la cadena lateral que se encuentra en la posición 3 del resto azucar consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde X, R, R_1^o , R_4^o , R_6^o y R_{13} tienen los significados arriba mencionados y los grupos hidroxí en caso dado allí existentes están protegidos por un grupo protector fácilmente disociable, con un compuesto de fórmula



donde Z significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, y R_8^o , R_{10}^o , R_{11}^o y R_{12}^o tienen los significados arriba indicados, y los grupos protectores en caso dado existentes se disocian.

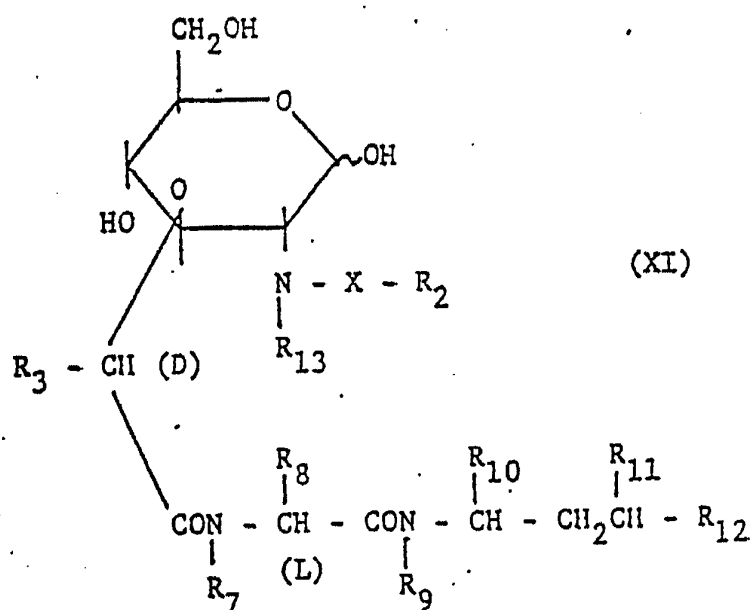
Un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxí esterificado con un ácido inorgánico fuerte ú orgánico, en primer lugar, uno que está esterificado

con hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico ó iodhídrico.

Los grupos protectores fácilmente disociables corresponden a los ya mencionados más arriba. Se pueden disociar en forma en sí conocida, por ejemplo, por vía hidrogenolítica, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como un catalizador de paladio ó de platino ó por hidrólisis ácida.

La invención se refiere también a los nuevos péptidos de muramilo a emplear como productos de partida, de fórmula II, donde X significa un grupo carbonilo, R_1 , R_4 y R_6 significan trialquilo inferior-sililo, en primer lugar trimetilsililo, R_2 significa alquilo, en caso dado sustituido ó arilo carbocíclico, R_3 significa hidrógeno ó alquilo, R_7 y R_{13} significan hidrógeno ó alquilo inferior, R_8 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior libre, esterificado ó eterado, mercapto-alquilo inferior libre, esterificado ó eterado, amino-alquilo inferior libre ó acilado, cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo contiene 5 ó 6 átomos de carbono, arilo ó aralquilo, en caso dado sustituido, heterociclilo conteniendo nitrógeno ó heterociclil-alquilo inferior, R_7 y R_8 juntos también pueden significar alquileno con 3 ó 4 átomos de carbono, R_9 significa hidrógeno ó alquilo inferior y los restos R_{10} , R_{11} y R_{12} , independientes entre sí significan un resto carboxi en caso dado esterificado ó amidado, y R_{11} también significa hidrógeno.

Estos compuestos se pueden obtener sí, en forma en sí conocida, un compuesto de fórmula



se hace reaccionar con un éster reactivo de un compuesto tri-alquilo inferior-sililo.

5 Como ésteres reactivos de un compuesto tri-alquilo inferior-sililo sean mencionados especialmente: Los haluros de tri-alquilo inferior-sililo, especialmente los cloruros ó bromuros, la bis-alquilo inferior-silil-acetamida ó -sulfamida.

10 La reacción se efectua preferentemente en un disolvente que no contenga ningún grupo hidroxil ó amino reactivo, tal como dimetilformamida, dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano ó cloroformo.

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

Ejemplo 1

A una solución de 1 g de albúmina de suero de res en 100 cc de una solución de 0,1 M de hidrogenocarbonato sódico-0,5 M de sal común se agregan bajo agitación 500 mg de 2-acetamido-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxi-carbonil-propil)-carbamoil-etil-} \\ \text{carbamoil-metil} \end{array} \right\}$ -2-deoxi-D-glucosa. La solución se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtra en forma esteril (MF-miliporos, filtro de 0,45 μ m). La albúmina de suero de res conjugada se separa en el procedimiento de dialfiltración a través de un filtro Amikon UM-10 de los productos de reacción de bajo peso molecular ó bien de las sales, y se seca por congelación.

La determinación cuantitativa del péptido de muramilo ligado a la albúmina de suero de res se efectua con la reacción de Morgan-Elson según la modificación de J.M. Ghuyssen et al [in "Methods in Enzymology" 8 (1966) 629]. El promedio se hallan 60 μ g del péptido de muramilo en 1 mg de compuesto de albúmina de suero de res.

El éster de succinimido, que se emplea como producto de partida, se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

1 mmol de 2-acetamido-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-} \\ \text{3-carboxi-propil)-carbamoil-etil-} \\ \text{carbamoil-metil} \end{array} \right\}$ -2-deoxi-D-glucosa, 1 mmol de dicitclohexilcarbodiimida y 1,1 mmol de N-hidroxi-succinimida, se disuelven en 3 cc de dimetilformamida absoluto y en recipiente cerrado se agita bajo exclusión de agua durante 20 horas. La dicitclohexilúrea precipitada se separa, el disolvente se evapora en alto vacío y el residuo se trata con éter, después se separa por succión y se seca. El éster de succinimidooxi así obtenido se puede guardar bajo exclusión de humedad, por ejemplo, en una ampolla de nitrógeno.

Ejemplo 2

Se condensa el derivado de antígeno obtenido en el ejemplo 1 en agarosa activada; aquí se emplea un derivado de agarosa que se obtiene en el comercio de BIO-RAD, el Affi-Gel 10. Este contiene sobre un armazón de agarosa cadenas laterales de éter ("spacer arms") de N-alkil-succinamidas, que están esterificadas con N-hidroxisuccinimida.

120 mg del derivado de albúmina de suero de res obtenida según el ejemplo 1 se disuelven en 12,5 cc de 0,1 M de tampón de fosfato, pH 7,3, a 4°C. Por agitación se suspenden entonces en la solución 500 mg de Affi-Gel 10 y se sigue agitando durante 4 horas a 4°C. Los grupos éster activados que aún quedan se reaccionan tratando durante 30 minutos con una solución de 1 M de etanolamina.HCl-0,1 M de tampón de fosfato (pH 7,3). Después se llena el gel en una columna y primeramente se lava con 200 cc de solución de 0,1 M de tampón de fosfato-1 M de sal común (pH 7,3), después con 20 cc de solución fisiológica de sal común.

La determinación de los compuestos de albúmina de suero de res-péptido de muramilo condensados al Affi-Gel 10 se efectúa por análisis cuantitativo de albúmina de suero de res-aminoácidos representativos en hidrolizados totales de alicuotos de gel definidos. En promedio se ligan 9 - 10 mg del derivado de albúmina de suero de res-péptido de muramilo a 1 cc de Affi-Gel 10 esponjado.

Ejemplo 3

Membranas de eritrocitos de oveja se obtienen de sangre de oveja fresca según el método de Dodge, J. I. et al *Arch. Biochem. Biophys.* 100 (1963) pags. 114 - 180. A una suspensión de

500 mg de membranas de eritrocitos de oveja en 50 cc de solución de 0,1 M de hidrogenocarbonato sódico - 0,1 M de sal común se agregan, bajo agitación, 400 mg de 2-acetamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxicarbonil-propil)-carbamoil-etil} \right] \text{-carbamoil-metil} \right\}$ -2-deoxi-D-glucosa y la mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Después se sedimenta en conjugado de membrana de eritrocito por una ultracentrifugación durante 1 hora a 90'000 g y 4°C. El sedimento se lava tres veces, en cada caso por resuspensión y ultracentrifugación, con solución de sal común tamponada con fosfato y una vez con agua destilada. El conjugado de membrana de eritrocito lavada, se suspende en 100 cc de agua destilada y se seca por congelación.

La determinación cuantitativa del péptido de muramilo ligados a los eritrocitos de oveja se efectua con la reacción según Morgan-Elson y dá 25 µg de dipéptido de muramilo por 1 mg de membrana de eritrocito.

Ejemplo 4

100 mg del grupo C de polisacárido de Neisseria meningitidis y 110 mg (0,2 mmoles) de 2-acetamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-propil)-carbamoil-etil} \right] \text{-carbamoil-metil} \right\}$ -2-deoxi-D-glucosa-HCl, se disuelven en 10 cc de agua destilada, el pH de la solución se ajusta a 5 con ácido clorhídrico diluido.

19,2 mg de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.HCl se agregan bajo agitación a la solución. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, el pH se mantiene en 5, bajo adición de lejía sódica diluida, después se agregan 5 cc de solución de tampón de 2 M de acetato sódico, pH 5, y se sigue agitando

durante 30 minutos. A continuación se ajusta el pH con lejía sódica a 7. La solución se filtra en forma esteril y a 4°C se dializa contra agua destilada y a continuación se seca por congelación.

5 La determinación cuantitativa del C polisacárido acoplado con el dipéptido de desmetilmuramilo se efectúa como descrito en el ejemplo 1 con la reacción según Morgan-Elson y da 80 µg de dipéptido de desmetilmuramilo por 1 mg de polisacárido.

10 El hidrocloreto de 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-carbamoyl-3-N-aminoetil-carbamoyl-propil)-} \\ \text{carbamoyl-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa empleado se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

15 1 mmol de 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxi-propil)-} \\ \text{carbamoyl-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa y 2 mmoles de N-etil-N'-(3-dimetil-aminopropil)-carbodiimida.HCl se disuelven en 10 cc de agua y el pH se ajusta con ácido clorhídrico a 5,0; después se agrega una solución de 5 mmoles de dihidrocloruro de etilendiamina en 10 cc de agua. El preparado se agita a un pH de 5,0 y temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se aplica sobre una columna intercambiadora de cationes débilmente ácida de Amberlite CG 50 II, 2,5 x 45 cm, y se eluye con un gradiente lineal de 0,05 M de acetato de piridina, pH 6 (300 cc) a 0,5 M de acetato de piridina, pH 3,7 (300 cc). Las fracciones que contiene el acetato de 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-N-aminoetil-carbamoyl-propil)-} \\ \text{carbamoyl-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa obtenido, las fracciones se comprueban y caracterizan con 25 ninhidrina ó bien electroforesis de alta tensión se secan por congelación. La transformación en la forma hidrocloreto se efectúa de la manera siguiente: El liofilizado se disuelve en 6 cc de HCl 0,2-N y se cromatografía en una columna de Bio-Gel P 2, 2,5 x 90 cm con agua como eluyente. Las fracciones que contienen el hidrocloreto 30 de 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-N-aminoetil-carbamoyl-pro-$

pil)-carbamoil-etil}-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa se secan
 por congelación. El preparado es unitario según la electrofóresis
 de alta tensión. En la determinación de los constituyentes en los
 hidrolizados totales se halla la proporción molecular 1 de ácido
 5 muramínico: 1 de L-alanina: 1 de ácido D-glutamínico: 1 de etilen-
 diamina.

En forma análoga se obtienen, partiendo de los cor-
 respondientes dipéptidos de muramilo los correspondientes compuestos
 de β' -aminoetilamida.HCl:

- 10 2-acetamino-3-O- { \underline{D} -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-
 propil)-carbamoil-etil}-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
 2-benzoilamino-3-O- { \underline{D} -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-
 propil)-carbamoil-etil}-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
 15 2-benzoilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-
 propil)-carbamoil-etil}-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-N-carbamoil-metil-carbamoil-3-N-amino-
 etil-carbamoil-propil)-carbamoil-etil}-carbamoil-metil } -2-desoxi-
 D-glucosa.HCl,
 2-benzoilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-
 20 propil)-carbamoil-propil}-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
 2-propionilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-
 propil)-carbamoil-etil}-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
 2-acetilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-
 propil)-carbamoil-propil}-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
 25 2-acetilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-
 propil)-carbamoil-2-hidroxi-etil}-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-
 glucosa.HCl,
 2-propionilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1 (ó 3)-carboxi-3 (ó 1)-N-aminoetil-
 carbamoil-propil)-carbamoil-etil}-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-
 30 glucosa.HCl,

- 2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-N-carbamoil-metil-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
- 5 2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carboxi-3-N-aminoetil-carbamoil-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
- 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-propil)-carbamoil-2'-metil-propil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
- 10 2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-(1-N-aminoetil-carbamoil)-etil-carbamoil-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
- 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carboxi-3-N-aminoetil-carbamoil-propil)-carbamoil-2'-metil-propil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
- 15 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen } -2-desoxi-D-glucosa.HCl,
- 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-propil)-carbamoil-etil } -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl, 6
- 20 2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-N-aminoetil-carbamoil-propil)-carbamoil-2'-metil-propil } -2-desoxi-D-glucosa.HCl.

Estos compuestos se condensan como arriba descrito con el grupo C polisacárido de Neisseria meningitidis.

25

Ejemplo 5

Inmediatamente después de su obtención se suspenden merozoitos del provocador de la malaria Plasmodium knowlesi, el rendimiento total de la sangre de un mono de Rhesus infectado \angle método

30

de la obtención de merozoitos: véase G.H. Mitchel et al. (1975), Immunology, 29, 397, en una solución de 100 mg (0,17 mmoles) de 2-acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxi-carbonil-propil)-carbamoil-etil} \right] \text{-carbamoil-metil} \right\}$ -2-deoxi-D-glucosa en 15 cc de solución de tampón fisiológica, pH 7,2. La suspensión se incuba durante 1 hora a 37°C. Después se sedimentan los conjugados por centrifugación. El sedimento se lava por resuspensión en solución de tampón fisiológica y nueva centrifugación. Los conjugados de merozoitos lavados se suspenden según G.H. Mitchel (referencia véase más arriba) en suero de mono de Rhesus autólogo al 10 % y se seca por congelación.

La determinación cuantitativa de dipéptido de muramilo acoplado a los merozoitos se efectúa con la reacción según Morgan-Elson y da 40 - 60 μg de dipéptido de muramilo por 1 mg de merozoitos.

Ejemplo 6

En una solución de 200 mg (0,34 mmoles) de 2-acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxi-carbonil-propil)-carbamoil-etil} \right] \text{-carbamoil-metil} \right\}$ -2-deoxi-D-glucosa en 20 cc de solución de sal común fisiológica tamponada con fosfato, pH 7,2, se suspenden 10^9 de T-linfoblastos de ratones CBA/J. (los T-linfoblastos se obtienen en un "mixed lymphocyte culture" contra células de estimulador del ratón C57BL/6 según L.C. Anderson et al. (1977), The Journal of Experimental Medicine, 146, 1124).

La suspensión se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después se sedimentan los conjugados de los linfoblastos por centrifugación y se lavan por resuspensión en solución fisiológica de sal común tamponada con fosfato y centrifugado de nuevo.

La determinación cuantitativa del dipéptido de muramilo acoplado a los T-linfoblastos se efectúa con la reacción según Morgan-Elson (véase el ejemplo 1) y da 60 - 70 μg de dipéptido de muramilo por 10^7 de T-linfoblastos.

5

Ejemplo 7

En forma análoga a los ejemplos anteriores se obtiene albúmina de suero de res acoplada con

- 10 2-acetamido-3-O- { D-1/ \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ \underline{L} -carbamoil-etil } -2-deoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { \underline{D} -1-/ \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ \underline{L} -carbamoil-etil } -2-deoxi- α , (β -D-glucosa,
 15 2-benzoilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ \underline{L} -carbamoil-metil } -2-deoxi- α , (β -D-glucosa,
 2-acetamido-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ \underline{L} -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
 2-benzamido-2-deoxi-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ \underline{L} -carbamoilmetil } D-glucopiranososa,
 20 3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ \underline{L} -carbamoilmetil } -2-deoxi-2-propionamido-D-glucosa,
 2-acetamido-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ \underline{L} -carbamoilmetil } -2-deoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-hidroxi-etil/ \underline{L} -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-hidroxi-etil/ \underline{L} -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-propionilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil/ \underline{L} -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ \underline{L} -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-(L-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{2'-metil-propil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-
 2'-metil-propil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -
 carbamoilmetil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{2'-metil-propil} \end{array} \right\}$ -carbamoilmetil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-} \\ \text{carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil)-} \\ \text{carbamoil-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil)-} \\ \text{carbamoil-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-} \\ \text{propil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{2'-metil-propil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{N,N-tetrametil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{N,N-tetrametil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{metil} \end{array} \right\}$ -N-metil-carbamoil-metil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{metil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa, y
 15 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{2'-metil-propil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{2'-metil-propil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 8

20 En forma análoga al ejemplo 3 se obtienen membranas de eritrocitos de oveja copulados con

- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -carbamoilmetil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -carbamoilmetil $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-propionilamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetammno-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-benzoilamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetilamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
- 10 2-hidroxi-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { \underline{D} -1- \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil)-carbamoil-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-
- 20 metil-propil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil }-2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen }-2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-N-metil-carbamoil-metil }-2-desoxi-D-glucosa y
- 2-acetamino-3-O- { \underline{D} -1-(\underline{L} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil }-2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 9

En forma análoga al ejemplo 5 se obtienen merozoitos del provocador de la malaria Plasmodium knowlesi copulados con

- 5 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoilpropil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-2-hidroxi-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
 30 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil)-carbamoil-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 - 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil]-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa. y
 10 2-acetamino-3-O- { [D-1-(L-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil]-carbamoiletel } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 10

En una solución de 100 mg de 2-acetamino-3-O- { D-1-[L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxicarbonil-propil)-carbamoil-etil]-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa en 10 cc de solución fisiológica de sal común tamponada con fosfato, pH 7,2, se suspenden 10^8 células de mamacarcinoma del perro. [Las células tumorales se obtienen según H.H. Sedlacek, H. Messmann y F.R. Seiler, Behring Inst. Mitt.,
 20 Nr. 55, 349 - 355 (1974)]. La suspensión se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después se sedimentan los conjugados de células tumorales-dipéptido de muramilo por centrifugación y se lava por resuspensión en solución fisiológica de sal común tamponada con fosfato y nueva centrifugación.

25 La determinación cuantitativa del dipéptido de muramilo copulado a las células tumorales se efectua con la reacción según Morgan-Elson (véase ejemplo 1) y dá 60 - 80 μ g de dipéptido de muramilo por 10^7 de células de calcinina de mama.

Ejemplo 11

En forma análoga al ejemplo 10 se obtienen células de carcinoma de mama del perro copuladas con

- 5 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-acetilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-hidroxi-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,
 30 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil)-carbamoil-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ }-2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzoilamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

5 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil]-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa y

10 2-acetamino-3-O- { [D-1-(L-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil]-carbamoiletil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 12

A 10 cc de una suspensión de vacuna de cultivo de glosopeda de Beringwerke en solución fisiológica de sal común tamponada con fosfato se agregan 100 cc de 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxi-carbonil-propil)-carbamoil-etil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa. La suspensión se agita durante 4 horas a 4°C. Después se filtra el conjugado de virus-dipéptido de muramilo en forma esteril, se separa por diálisis contra agua de los productos de reacción de bajo peso molecular y se seca por congelación. La determinación cuantitativa del dipéptido de muramilo copulado con los virus se efectua con la reacción según Morgan-Elson (véase ejemplo 1).

25

Ejemplo 13

En forma análoga al ejemplo 12 se obtiene vacuna de glosopeda copulada con

- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoilpropil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-2-hidroxi-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil)-carbamoil-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

- 2-acetamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen $\overline{7}$ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{7}$ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa y
 5 2-acetamino-3-O- { \overline{D} -1-(\overline{L} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{7}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 14

- 10 En forma análoga al ejemplo 6 se obtiene T-linfo-
 blastos de ratones CBA/J copulados con
 2-acetamino-3-O- { \overline{D} -1- \overline{L} -1-(\overline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{7}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { \overline{D} -1- \overline{L} -1-(\overline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-
 15 carbamoil-etil $\overline{7}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { \overline{L} -1-(\overline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{7}$ -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{7}$ -
 carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-propionilamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{7}$ -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{7}$ -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{7}$ -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-acetilamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{7}$ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-hidroxi-etil $\overline{7}$ -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-propionilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-
etil-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-car-
boxi-propil)-carbamoil-etil-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
5 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-2'-metil-propil-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil)-
carbamoil-propil)-carbamoiletil-carbamoiletii } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-
10 metil-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-2'-metil-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
N,N-tetrametilen-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
15 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa. y
2-acetamino-3-O- { D-1-(L-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
2'-metil-propil-carbamoiletii } -2-desoxi-D-glucosa.

20 Ejemplo 15

1 mg de conjugado de albúmina de suero de res-2-
acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa se disuelve en 0,1 cc
25 de solución fisiológica de sal común tamponada con fosfato (PBS);
con la solución se mezcla 0,1 cc de una suspensión al 5 % de celulosa
carboximética de PBS. La mezcla se aplica en dos porciones iguales
por vía intramuscular a cobayas.

Ejemplo 16

Conjugados de 10^8 T-linfoblastos-2-acetamino-3-
 0- { $\left[\text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil} \right]$ -carbamoil-
 5 metil } -2-desoxi-D-glucosa (véase ejemplo 6) se suspenden en 0,5 cc
 de solución fisiológica de sal común tamponada con fosfato (PBS); con
 la suspensión se mezclan 0,5 cc de una suspensión al 5 % de celu-
 losa carboximética en PBS. Por ratón se aplican subcutáneamente
 0,1 cc de la mezcla.

10

Ejemplo 17

A 10 cc de una suspensión de vacuna de rabia HDC
 de Behringwerke solución fisiológica de sal común tamponada con
 15 fosfato se agregan 100 mg (0,17 mmoles) de 2-acetamino-3-0- { $\left[\text{L-} \right]$
 $\left[\text{L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxi-carbonil-propil)-carbamoil-etil} \right]$ -
 carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa. La concentración de virus as-
 ciende a 2×10^7 LD₅₀/ratón en 1 cc de suspensión. La suspensión
 se agita durante 4 horas a 4°C. Después se filtra por conjugado de
 20 dipéptido de muramilo-vacuna de rabia-HDC en forma esteril, se
 separa por diálisis contra agua de los productos de reacción de bajo
 peso molecular y se seca por congelación.

Ejemplo 18

25

En forma análoga al ejemplo 17 se obtiene vacuna
 de rabia HDC de Behringwerke copulada con

- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoilpropil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-2-hidroxi-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil)-carbamoil-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{N,N-tetrametilen} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa y
 5 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-(L-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{2'-metil-propil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 19

- 10 A 10 cc de una suspensión de antígenos de virus de
 Influenza del tipo A/Victoria/3/75 extraídos en solución fisioló-
 gica de sal común tamponada con fosfato se agregan 100 mg (0,17 mmoles)
 de 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxi-carbonil-} \\ \text{propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa.
 15 Los antígenos del virus se obtienen según el procedimiento de diso-
 ciación de Tween/éter de Behringwerke, Marburgm BRD, análogo a la
 obtención de ^(R) Begrivac S; la concentración asciende a 4000 U.I.
 en 1 cc de suspensión). La suspensión se agita durante 4 horas a
 4°C. Después se separan los conjugados de antígeno de virus-dipép-
 20 tido de muramilo por diálisis contra solución fisiológica de sal
 común tamponada con fosfato de los productos de reacción de bajo
 peso molecular; la suspensión dializada se congela y se almacena
 hasta su uso a -20°C.

25 Ejemplo 20

En forma análoga al ejemplo 20 se obtienen anti-
 genos de virus de Influenza copulados con

- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-hidroxi-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil)-carbamoil-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa y

5 2-acetamino-3-O- { \angle D-1-(L-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 21

10 A 2 cc de una solución de tetanustoxoide en solución fisiológica de sal común tamponada con fosfato se agregan 10 mg de 2-acetamido-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-succinimidooxi-carbonil-propil)-carbamoil-etil } -carbamoil-metil } -2-deoxi-D-glucosa. La concentración de toxoide asciende a 3 mg/cc. La solución se agita

15 durante 4 horas a 4°C. Después se separa el conjugado de tetanustoxoide-dipéptido de muramilo por ultrafiltración de los productos de reacción de bajo peso molecular; La solución ultrafiltrada se congela y se almacena hasta su uso a -20°C. La determinación cuantitativa (reacción según Morgan-Elson) dá aproximadamente 50 μ g

20 de dipéptido de muramilo por 1 mg de conjugado de tetanustoxoide-dipéptido de muramilo.

Ejemplo 22

25 En forma análoga al ejemplo 21 se obtiene tetanustoxoide copulado con

- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoil-etil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-hidroxi-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-propionilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil)-carbamoil-propil)-carbamoil-etil $\overline{}$ -carbamoilmetil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\overline{}$ -carbamoil-metil $\overline{}$ } -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

- 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen-7-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil-7-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa y
 5 2-acetamino-3-O- { \underline{D} -1-(\underline{L} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil-7-carbamoiletel } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 23

- 10 A 10 cc de una solución de coleratoxide de *Vibrio cholerae* en solución fisiológica de sal común tamponada con fosfato se agregan 50 mg de 2-acetamido-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-suc-
- 15 cinimidooxicarbonil-propil)-carbamoil-etil-7-carbamoil-metil } -2-deoxi-D-glucosa. La concentración de proteína en la solución asciende a 0,6 mg/cc. La solución se agita durante 4 horas a 4°C. Después se separa el conjugado de coleratoxide-dipéptido de muramilo por ultrafiltración de los productos de reacción de bajo peso molecular; La solución ultrafiltrada se congela y se almacena hasta su
- 20 uso a -20°C. La determinación cuantitativa (reacción según Morgan-Elson) dá 40 - 50 μ g de dipéptido de muramilo por 1 mg de conjugado de coleratoxide-dipéptido de muramilo.

Ejemplo 24

- 25 En forma análoga al ejemplo 23 se obtiene tetanus-toxide copulado con
- 2-acetamino-3-O- { \underline{D} -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil-7-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 30 2-benzoilamino-3-O- { \underline{D} -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil-7-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil \angle -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-
etil \angle -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
5 2-propionilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moilet \angle -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-
propil)-carbamoil-
etil \angle -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
10 propil \angle -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil \angle -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
2-hidroxi-
etil \angle -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
15 2-propionilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-
etil \angle -
carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-carboxi-
propil)-carbamoil-
etil \angle -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
20 2'-metil-propil \angle -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil)-car-
bamoil-propil)-carbamoil-
etil \angle -carbamoil-
etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-
propil \angle -
carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
25 2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
2'-metil-propil \angle -
carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
N,N-tetrametilen \angle -
carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
30 etil \angle -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-(\underline{L} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 25

5

20 mg de un eicosapéptido sintético, que es idéntico a la secuencia C-terminal de la coriongonadotropina humana (HCG) /referencia: C.H. Schneider, K. Blaser, Ch. Pfeuti and E. Gruden, Febs Letters, 50, 272 (1975)/ y 30 mg de 2-acetamido-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-succinimidooxi-carbonil-propil)-carbamoil-etil $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa se disuelven en 2 cc de solución tamponada con fosfato sódico, pH 7,2. La solución se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Después se aísla el conjugado de eicosapéptido-dipéptido de muramilo por cromatografía en una columna de Sephadex G-25 (1,4 x 40 cm) con agua como eluyente y se seca por congelación. El análisis de aminoácido cuantitativo muestra que una molécula de dipéptido de muramilo está ligada a una molécula de eicosapéptido.

10

15

20

Ejemplo 26

En forma análoga al ejemplo 25 se obtiene el fragmento C-terminal de eicosapéptido de la coriongonadotropina humana copulada con

25

2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,

30

2-benzoilamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-benzoilamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoiletil }-
 carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-propionilamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoiletil }-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-acetammno-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-N-carbamoilmetilcarbamoil-3-carboxi-
 propil)-carbamoiletil }-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
 moil-propil }-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetilamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
 10 moilpropil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-
 2-hidroxietyl }-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-propionilamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-
 etil }-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-benzoilamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-N-carbamoilmetil-carbamoil-3-car-
 boxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
 moil-2'-metil-propil }-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \underline{D} -1- $\angle \bar{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil)-
 20 carbamoil-propil)-carbamoiletil }-carbamoiletil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-2'-
 metil-propil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
 moil-2'-metil-propil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-acetamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 N,N-tetrametilen }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { $\angle \bar{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 etil }-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa y
 2-acetamino-3-O- { $\angle \bar{D}$ -1-(\underline{L} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 30 2'-metil-propil }-carbamoiletil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 27

En forma análoga al ejemplo 1 se obtiene albúmina de suero de res copulada con

- 5 - 2-acetamino-3-O- { / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
10 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
15 2-benzamido-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil/ -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
20 N,N-pentametiler/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-N,N-pentametiler/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-
carbamoil-etil/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
25 2-acetamino-3-O- { D-1- / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { D-1- / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
30 moil-etil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil β -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil β -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 - 2-benzamido-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil β -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil β -N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-benzoilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucos,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-metil-mercapto-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-cloroetil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa

y

2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-metil }-2-desoxi-1,4,6-tris-trimetilsilil-D-glucosa,

(al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de trimetilsililo),

5

2-acetamino-2-desoxi-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-metil }-1,4,6-tris-trimetilsilil-D-glucosa,

10

2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil }-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-hidroxi-propil }-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil }-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,

15

2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen }-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,

2-glicolilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,

20

2-glicolilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-metil }-2-desoxi-D-glucosa,

2-(N-metil-acetamino)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-metil }-2-desoxi-D-glucosa,

25

2-(N-metil-acetamino)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-feniletal }-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxifenil)-etil }-carbamoil-metil }-2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-[L-1-carboxi-etil]-carbamoil-3-bencil-carboxi-propil)-carbamoil-etil]-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa

y

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil]-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 28

En forma análoga al ejemplo 3 se obtienen membranas de eritrocitos de oveja copulados con

2-acetamino-3-O- { [(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil]-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzoilamino-3-O- { [(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil]-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil]-N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil]-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil]-N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzamido-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil]-N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil]-N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa;

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzoilamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { D-1- / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil / -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { D-1- / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-metil / -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
5 2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-etil / -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
bamoil-propil / -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
10 bamoil-propil / -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzamido-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-propil / -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
bamoil-etil / -N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
15 2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
bamoil-N,N-pentametilen / -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-
carbamoil-N,N-pentametilen / -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-
20 metil-carbamoil-etil / -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil / -car-
bamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil / -
carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
25 2-benzamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
2-metil-mercapto-etil / -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
2-cloroetil / -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-
 carbamoiletil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-
 propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-
 carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa
 y
 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-
 propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-1,4,6-tris-
 10 trimetilsilil-D-glucosa,
 (al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de
 trimetilsililo),
 2-acetamino-2-desoxi-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-
 carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoilmetil } -1,4,6-tris-trime-
 15 tilsilil-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoil-propil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoil-2'-hidroxi-propil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-
 glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoil-N,N-tetrametilen β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-glicolilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-
 carbamoiletil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-glicolilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)
 30 carbamoiletil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { D-1- \int L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil \int -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- \int L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-feniletill \int -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-acetamino-3-O- { \int L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxifenil)-etil \int -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \int L-1-(D-1- \int L-1-carboxi-etill \int -carbamoil-3-bencil-carboxi-propil)-carbamoil-etill \int -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa
 y
 10 2-acetamino-3-O- { \int L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etill \int -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 29

- 15 En forma análoga al ejemplo 4 se obtiene el grupo
 C polisacárido de Neisseria meningitidis copulado con
 2-acetamino-3-O- { \int (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil \int -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { \int (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil \int -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-acetamino-3-O- { \int L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etill \int -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \int L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propill \int -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-acetamino-3-O- { \int L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propill \int -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamido-3-O- { \int L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propill \int -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \int L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etill \int -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 30

- 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen \angle -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen \angle -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil \angle -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- \angle (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil \angle -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { D-1- \angle (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil \angle -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil \angle -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil \angle -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil \angle -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamido-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil \angle -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil \angle -N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen \angle -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen \angle -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- { D-1- \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil \angle -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil \angle -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-benzoilamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamóil-3-carboxi-metil-fenil)-
 carbamóil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamóil-3-carboxi-propil)-carbamóil-
 2-metil-mercapto-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-benzamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamóil-3-carboxi-propil)-carbamóil-
 2-cloroetil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamóil-3,3-dicarboxi-propil)-
 carbamóil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { /L-1-(D-1-carbamóil-3-carboxi-
 10 propil)-carbamóil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamóil-3-
 carboxi-propil)-carbamóil-etil } -2-desoxi-D-glucosa
 y
 2-benzamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamóil-3-trimetilsilil-carboxi-
 15 propil)-carbamóil-etil } -2-desoxi-1,4,6-tris-
 trimetilsilil-D-glucosa,
 (al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de
 trimetilsililo),
 2-acetamino-2-desoxi-3-O- { /L-1-(D-1-carbamóil-3-trimetilsilil-
 20 carboxi-propil)-carbamóil-etil } -1,4,6-tris-trime-
 tilsilil-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamóil-3-carboxi-propil)-car-
 bamóil-propil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamóil-3-carboxi-propil)-car-
 25 bamóil-2'-hidroxi-propil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamóil-3-carboxi-propil)-car-
 bamóil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil } -2-desoxi-D-
 glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamóil-3-carboxi-propil)-car-
 30 bamóil-N,N-tetrametilen } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-glicolilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-
 carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-glicolilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)
 carbamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-
 propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
 moil-2'-feniletill β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 2'-(p-hidroxifenil)-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1- β -L-1-carboxi-etill β -carbamoil-3-bencil-
 carboxi-propil)-carbamoil-etill β -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa
 15 y
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-
 etill β -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 30

20

En forma análoga al ejemplo 5 se obtienen mero-
 zoitos del provocador de la malaria Plasmodium knowlesi copulado
 con

25

- 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 metill β -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoliamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 metill β -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 etill β -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-benzamido-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-benzoilamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-acetamino-3-O- { D-1- /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { D-1- /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-acetamino-3-O- { D-1- /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-benzamido-3-O- { D-1- /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ -N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 30

- 2-benzoilamino-3-O- { D-1/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-
 carbamoil-N,N-pentametilen/7-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucos,
 2-acetamino-3-O- { D-1/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-
 metil-carbamoil-etil/7-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil/7-car-
 bamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil/7-
 carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-benzamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 2-metil-mercapto-etil/7-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 2-cloroetil/7-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1/L-1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-
 carbamoiletil/7-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-(β-carbometoxi-succinamido)-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-
 propil)-carbamoil-etil/7-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β-carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1/L-1-(D-1-carbamoil-3-
 carboxi-propil)-carbamoil-etil/7-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa
 y
 20 2-benzamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-
 propil)-carbamoil-etil/7-carbamoil-metil } -2-desoxi-1,4,6-tris-
 trimetilsilil-D-glucosa,
 (al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de
 trimetilsililo),
 25 2-acetamino-2-desoxi-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-
 carboxi-propil)-carbamoil-etil/7-carbamoilmetil } -1,4,6-tris-trime-
 tilsilil-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoil-propil/7-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-hidroxi-propil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-glicolilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10
 2-glicolilamino-3-O- { L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-feniletal } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20
 2-acetamino-3-O- { L-1-(D-1- β -L-1-carboxi-etil } -carbamoil-3-bencil-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa
 y
 2-acetamino-3-O- { L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.
- 25

Ejemplo 31

En forma análoga al ejemplo 6 se obtienen de T-linfoblastos de ratones CBA/J copulados con

- 2-acetamino-3-O- { / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamido-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil/ -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-
carbamoil-etil/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-acetamino-3-O- { D-1- / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { D-1- / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-etil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
bamoil-propil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
bamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

- 2-benzamido-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-metil-mercapto-etil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-cloroetil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa
- 25 y
- 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-1,4,6-tris-trimetilsilil-D-glucosa,
- (al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de
- 35 trimetilsililo),

- 2-acetamino-2-desoxi-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-} \\ \text{carboxi-propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -1,4,6-tris-trime-
tilsilil-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-propil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-2'-hidroxi-propil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-
10 glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-N,N-tetrametilen} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-glicolilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-} \\ \text{carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-glicolilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-(N-metil-acetamino)-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)} \\ \text{carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-(N-metil-acetamino)-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-} \\ \text{propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
20 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-} \\ \text{moil-2'-feniletil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{2'-(p-hidroxi-fenil)-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-L-1-carboxi-etil)-carbamoil-3-bencil-} \\ \text{carboxi-propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa
y
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 32

En forma análoga al ejemplo 12 se obtiene vacuna de cultivo de glosopeda de Beringwerke copulado con

- 5 .. 2-acetamino-3-O- { [(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil] -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { [(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil] -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil] -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil] -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil] -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-benzamido-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil] -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil] -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen] -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-benzoilamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen] -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil] -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-acetamino-3-O- { D-1- [(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil] -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { D-1- [(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil] -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil] -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 30

- 2-acetamino-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil \overline{N} -metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil \overline{N} -etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 - 2-benzamido-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil \overline{N} -etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil \overline{N} -propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen \overline{N} -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-benzoilamino-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen \overline{N} -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil \overline{N} -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil \overline{N} -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil \overline{N} -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
- 20 2-metil-mercapto-etil \overline{N} -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamino-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-cloroetil \overline{N} -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil \overline{N} -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil \overline{N} -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1- \overline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil \overline{N} -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa

2-benzamino-3-O- { α -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-1,4,6-tris-trimetilsilil-D-glucosa,

(al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de trimetilsililo),

5

2-acetamino-2-desoxi-3-O- { α -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-1,4,6-tris-trimetilsilil-D-glucosa,

10

2-acetamino-3-O- { D-1- α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { D-1- α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-hidroxi-propil } -2-desoxi-D-glucosa,

15

2-acetamino-3-O- { D-1- α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { D-1- α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen } -2-desoxi-D-glucosa,

2-glicolilamino-3-O- { D-1- α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

20

2-glicolilamino-3-O- { α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-(N-metil-acetamino)-3-O- { α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

25

2-(N-metil-acetamino)-3-O- { D-1- α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { D-1- α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-feniletal } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { α -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-[L-1-carboxi-etil]-carbamoil-3-bencil-carboxi-propil)-carbamoil-etil]-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa

y

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil]-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 33

En forma análoga al ejemplo 17 se obtienen vacunas
10 de rabia HDC de Beringwerke copuladas con

2-acetamino-3-O- { [(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil]-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzoilamino-3-O- { [(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil]-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

15 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil]-N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil]-N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

20 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil]-N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzamido-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil]-N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil]-N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

25 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentameten]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzoilamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentameten]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

30 2-acetamino-3-O- { [L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { D-1-/(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil/-N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { D-1-/(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-metil/-N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
5 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-etil/-N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
bamoil-propil/-N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
10 bamoil-propil/-N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzamido-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-propil/-N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
bamoil-etil/-N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
15 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
bamoil-N,N-pentametilen/-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-
carbamoil-N,N-pentametilen/-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-
20 metil-carbamoil-etil/-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil/-car-
bamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil/-
carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
25 2-benzamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
2-metil-mercapto-etil/-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
2-cloroetil/-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-
30 carbamoiletil/-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-} \\ \text{propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-} \\ \text{carboxi-propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa

5 y

2-benzamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-} \\ \text{propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil } -2-desoxi-1,4,6-tris-
 trimetilsilil-D-glucosa,

(al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de
 10 trimetilsililo),

2-acetamino-2-desoxi-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-} \\ \text{carboxi-propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil } -1,4,6-tris-trime-
 tilsilil-D-glucosa,

15 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-propil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-2'-hidroxi-propil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-
 20 glucosa,

2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-N,N-tetrametilen} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-glicolilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-} \\ \text{carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

25 2-glicolilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-(N-metil-acetamino)-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-} \\ \text{carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-feniletil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxifenil)-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1- β -L-1-carboxi-etil } -carbamoil-3-bencil-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa
 y
 10 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil } -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 34

- 15 En forma análoga al ejemplo 19 se obtienen antígenos de virus de influenza del tipo A/Victoria/3/75 copulados con
 2-acetamino-3-O- { β -(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil } -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-benzoilamino-3-O- { β -(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil } -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamido-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 30

- 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1-/(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { D-1-/(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamido-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ -N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil/ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-benzoilamino-3-O- { $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil})}$ -
 carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamino-3-O- { $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-carboxi-propil})}$ -carbamoil-
 2-metil-mercapto-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-benzamino-3-O- { $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-carboxi-propil})}$ -carbamoil-
 2-cloroetil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil})}$ -
 carbamoiletel } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-carboxi-}$
 propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1- $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-}$
 carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa
 y
- 15 2-benzamino-3-O- { $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-}$
 propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-1,4,6-tris-
 trimetilsilil-D-glucosa,
- (al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de
 trimetilsililo),
- 20 2-acetamino-2-desoxi-3-O- { $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-trimetilsilil-}$
 carboxi-propil)-carbamoil-etil } -1,4,6-tris-trime-
 tilsilil-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-carboxi-propil})}$ -car-
 bamoil-propil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-carboxi-propil})}$ -car-
 bamoil-2'-hidroxi-propil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- { D-1- $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-carboxi-propil})}$ -car-
 bamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil } -2-desoxi-D-
 glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- $\sqrt{L-1-(D-1\text{-carbamoil-3-carboxi-propil})}$ -car-
 bamoil-N,N-tetrametilen } -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

- 2-glicolilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-
 carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-glicolilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-
 bamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-
 carbamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-
 propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
 10 moil-2'-feniletal β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 2'-(p-hidroxifenil)-etal β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1- β -L-1-carboxi-etil β -carbamoil-3-bencil-
 carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa
 15 y
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-
 etal β -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 35

20

En forma análoga al ejemplo 21 se obtiene tetanus-
 toxoide copulado con

- 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 metil β -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 25 2-benzoilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 metil β -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 etal β -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 30 propil β -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamido-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 7 10 2-acetamino-3-O- { /L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-benzoilamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamido-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/ -N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { D-1-/L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil)-carbamoil-metil }-2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-benzoilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil)-carbamoil-metil }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-metil-mercapto-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-10 2-cloroetil }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-D-glucosa
 y
 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-1,4,6-tris-
 20 trimetilsilil-D-glucosa,
 (al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de trimetilsililo),
 2-acetamino-2-desoxi-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-2-desoxi-1,4,6-tris-
 25 trimetilsilil-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil }-2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-hidroxi-propil }-2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-tetrametilen β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-glicolilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-glicolilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-(N-metil-acetamino)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-feniletil β -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil β -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1- β -L-1-carboxi-etil β -carbamoil-3-bencil-carboxi-propil)-carbamoil-etil β -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa
- 20 y
- 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil β -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa.

25 Ejemplo 36

En forma análoga al ejemplo 23 se obtiene coleratoxide de *Vibrio cholerae* copulada con

- 2-acetamino-3-O- { / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
5 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
etil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
propil/ -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
10 propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzamido-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
etil/ -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
15 2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carba-
moil-N,N-pentametilen/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -N-metil-
20 carbamoil-etil/ -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carbamoil-
metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { D-1- / (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carba-
moil-metil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
25 2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -carba-
moil-etil/ -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -car-
bamoil-propil/ -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- / L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) -car-
30 bamoil-propil/ -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-benzamido-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil }-N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 5 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen }-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen }-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil }-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 10 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzoilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 15 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-metil-mercapto-etil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-cloroetil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 20 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa
 25 y
 2-benzamino-5-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-5-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-metil } -2-desoxi-1,4,6-tris-trimetilsilil-D-glucosa,
 (al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de
 30 trimetilsililo),

- 2-acetamino-2-desoxi-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-} \\ \text{carboxi-propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -1,4,6-tris-trime-
tilsilil-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-propil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-2'-hidroxi-propil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-
10 glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-N,N-tetrametilen} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-glicolilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-} \\ \text{carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-glicolilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-car-} \\ \text{bamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-(N-metil-acetamino)-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)} \\ \text{carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-(N-metil-acetamino)-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-} \\ \text{propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
20 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-1-L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-} \\ \text{moil-2'-feniletil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-} \\ \text{2'-(p-hidroxi-fenil)-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-L-1-carboxi-etil)-carbamoil-3-bencil-} \\ \text{carboxi-propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa
- y
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-} \\ \text{etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 37

En forma análoga al ejemplo 25 se obtiene un eicosa-
péptido sintético, que es idéntico a la secuencia C-terminal de la
5 coriongonadotropina humana, copulada con

- 2-acetamino-3-O- { \angle (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil \angle -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { \angle (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil \angle -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
10 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil \angle -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil \angle -N-metil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
15 propil \angle -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzamido-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
propil \angle -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
etil \angle -N-propil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
20 2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
N,N-pentametilen \angle -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-N,N-pentametilen \angle -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { \angle L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-
25 carbamoil-etil \angle -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- { D-1- \angle (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
metil \angle -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
2-benzoilamino-3-O- { D-1- \angle (D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carba-
moil-metil \angle -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -N-etil-carbamoil-etil } 2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -N-metil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -N-etil-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamido-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -N-etil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -N-propil-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-N,N-pentametilen } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-etil } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-metil-fenil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-metil-mercapto-etil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzamino-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-cloroetil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- { D-1- β -L-1-(D-1-carbamoil-3,3-dicarboxi-propil)-carbamoil-etil } -carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- { β -L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucosa,

- 2-(β -carbometoxi-succinamido)-3-O- $\left\{ \text{D-1-}\overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-etil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-etil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa
y
- 5 2-benzamino-3-O- $\left\{ \overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil})\text{-carbamoil-etil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-metil} \right\}$ -2-desoxi-1,4,6-tris-trimetilsilil-D-glucosa,
(al contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de trimetilsililo),
- 10 2-acetamino-2-desoxi-3-O- $\left\{ \overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil})\text{-carbamoil-etil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoilmetil} \right\}$ -1,4,6-tris-trime-tilsilil-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-}\overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-propil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-etil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-}\overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-2'-hidroxi-propil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-etil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-}\overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-2'-(p-hidroxi-fenil)-etil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-etil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-}\overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-N,N-tetrametilen}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-etil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
2-glicolilamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-}\overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-etil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-etil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
2-glicolilamino-3-O- $\left\{ \overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-etil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-metil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-(N-metil-acetamino)-3-O- $\left\{ \overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-etil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-metil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
2-(N-metil-acetamino)-3-O- $\left\{ \text{D-1-}\overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-etil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-etil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
2-acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-}\overline{\text{L-1}}\text{-}(\text{D-1-carbamoil-3-carboxi-propil})\text{-carbamoil-2'-feniletil}\overline{\text{L-1}}\text{-carbamoil-etil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-
 2'-(p-hidroxifenil)-etil } -2-desoxi-D-glucosa,
 2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1- \underline{L} -1-carboxi-etil } -carbamoil-3-bencil-
 carboxi-propil)-carbamoil-etil } -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa

5

y

2-acetamino-3-O- { \underline{L} -1-(D-1,3-di-carboxi-propil)-N-metil-carbamoil-
 etil } -carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa.

10

Varios de los péptidos de muramilo arriba mencio-
 nados ó bién sus formas copuladas con "spacer" son nuevos. Se pueden
 obtener, por ejemplo, como descrito en los ejemplos siguientes:

Ejemplo 38

15

Una solución de 3,4 g de éster bencílico de bencil-
 2-acetamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-
 carbamoil)-propil } -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi- α -
 D-glucopiranosido en 100 cc de metanol/agua destilada 2/1 se hidro-
 gena en presencia de 0,3 g de paladio sobre carbón al 10 % a presión
 normal y 45°C durante 24 horas. El catalizador se separa por filtra-
 20 ción y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en 40 cc de
 agua y ésta solución se extrae tres veces cada vez con 40 cc de sec.-
 butanol saturado con agua. Las fases orgánicas se lavan aún tres
 veces, cada una con 40 cc de agua saturada con sec.-butanol. Las so-
 luciones acuosas se reúnen, se evaporan, el residuo se disuelve
 25 en poca agua destilada y se seca por congelación. Se obtiene así
 la 2-acetamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-
 carbamoil)-propil } -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-
 glucosa como polvo blanco de $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ \pm 1^\circ$ (agua destilada,
 c = 1,090).

El producto de partida empleado se obtiene de la manera siguiente:

Una solución de 6,1 g de monohidrato de bencil-2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-etil $\right]$ -carbamoil-etil $\right\}$ -2-desoxi- α -D-glucopiranosido y 3,5 g de p-toluenosulfonato de éster de L-alaninbencilo en 30 cc de N,N-dimetilformamida se mezcla con 1,4 cc de trietilamina, 1,1 g de N-hidroxi-succinimida y 2,3 g de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La dicitclohexilúrea cristalizada se separa por succión y se lava con 10 cc de N,N-dimetilformamida y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se suspende en 100 cc de agua, se agita durante 1 hora a 0°C, lo insoluble se separa por succión, se lava con poca agua de hielo y se seca. El producto se disuelve aún en metanol, se precipita con dos veces la cantidad de éster acético, se separa por succión, se lava con poco éster acético y se seca: $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ \pm 1^\circ$ (metanol, c = 0,998).

En forma análoga se obtiene, partiendo de bencil-2-acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-etil $\right]$ -carbamoil-metil $\right\}$ -2-desoxi- α -D-glucopiranosido la 2-acetamino-3-O- $\left[\left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\right]$ -carbamoil-etil $\right\}$ -carbamoil-metil $\right]$ -2-desoxi-D-glucosa.

Partiendo de bencil-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\right]$ -carbamoil-etil $\right\}$ -2-desoxi-2-propionamido- α -D-glucopiranosido y p-toluenosulfonato de éster de glicinbencilo se obtiene la 3-O- $\left[\underline{D}$ -1- $\left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\right]$ -carbamoil-etil $\right\}$ -carbamoil-etil $\right]$ -2-desoxi-2-propionamido-D-glucosa.

En forma análoga se obtienen:

- 2-acetamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-butiroilamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 3-O [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-2-propionamino-D-glucosa,
- 10 2-iso-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-propil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-iso-butiroilamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-propil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-iso-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-2-metilpropil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-iso-butiroilamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-2-metilpropil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-iso-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-iso-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-iso-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 30 2-iso-butiroilamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-

- D-glucosa,
 2-iso-butiroilamino-3-O- $\left[\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(}\underline{\text{L}}\text{-1-carboxi-etil-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-etil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$
- 5 2-iso-butiroilamino-3-O- $\left[\underline{\text{D}}\text{-1-}\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(}\underline{\text{L}}\text{-1-carboxi-etil-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-etil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$
- 2-iso-butiroilamino-3-O- $\left[\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(}\underline{\text{L}}\text{-1-carboxi-propil-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-etil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$
- 10 2-acetamino-3-O $\left[\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-2-metilpropil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$
- 2-acetamino-3-O- $\left[\underline{\text{D}}\text{-1-}\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-2-metilpropil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$
- 15 2-acetamino-3-O- $\left[\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(}\underline{\text{L}}\text{-1-carboxi-etil-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-2-metilpropil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$
- 2-acetamino-3-O- $\left[\underline{\text{D}}\text{-1-}\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(}\underline{\text{L}}\text{-1-carboxi-etil-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-2-metilpropil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$
- 20 2-acetamino-3-O- $\left[\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(}\underline{\text{L}}\text{-1-carboxi-propil-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-2-metil-propil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$
- 25 2-butiroilamino-3-O- $\left[\left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoil-3-(}\underline{\text{L}}\text{-1-carboxi-butyl-carbamoil)-propil}\right\}\text{-carbamoil-etil} \right] \text{-2-desoxi-D-glucosa,}$

- 2-acetamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil / -carbamoil-propil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-acetamino-3-O- [{ \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil / -carbamoil-propil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil / -carbamoil-propil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- [{ \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil / -carbamoil-propil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-glucosa,
- 10 2-acetamino-3-O- [{ \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-propil-carbamoil)-propil / -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-propil-carbamoil)-propil / -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 15 2-acetamino-3-O- [{ \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-2-metilpropil-carbamoil)-propil / -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-2-metilpropil-carbamoil)-propil / -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 20 2-acetamino-3-O- [{ \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-butil-carbamoil)-propil / -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil / -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-butiroilamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- / \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-propil-carbamoil)-propil / -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 30

- 2-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-propil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 5 2-butiroilamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-2-metil-propil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-butiroilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-2-metil-propil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 10 2-benzoilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-
- 15 D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-propil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-benzoilamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-propil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-
- 20 D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-N,N-tetrametilen } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 25 2-acetamino-3-O- [\underline{D} -1- { \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -1-carboxi-etil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-N,N-tetrametilen } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,
- 2-acetamino-3-O- [{ \underline{L} -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil $\overline{/}$ -carbamoil-N,N-tetrametilen } -carbamoil-metil] -2-desoxi-
- 30 D-glucosa,

2-acetamino-3-O- [D-1- { L-1- / D-1-carbamoil-3-(carboxi-metil-carbamoil)-propil / -carbamoil-N,N-tetrametilen } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,

5 2-acetamino-3-O- [{ L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil-carbamoil)-propil / -carbamoil-2-hidroxi-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- [D-1- { L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil-carbamoil)-propil / -carbamoil-2-hidroxi-etil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,

10 2-benzoilamino-3-O- [{ L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil-carbamoil)-propil / -carbamoil-2-hidroxi-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,

2-benzoilamino-3-O- [D-1- { L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-etil-carbamoil)-propil / -carbamoil-2-hidroxi-etil } -carbamoil-etil] -2-

15 desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- [{ L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-metil)-carbamoil-propil / -carbamoil-metil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,

20 2-acetamino-3-O- [D-1- { L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-carboxi-metil-carbamoil)-propil / -carbamoil-metil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetamino-3-O- [{ L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-metil-carbamoil)-propil / -carbamoil-metil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa,

25 2-acetamino-3-O- [D-1- { L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-metil-carbamoil)-propil / -carbamoil-metil } -carbamoil-etil] -2-desoxi-D-glucosa, y

2-acetamino-3-O- [{ L-1- / D-1-carbamoil-3-(L-1-carboxi-metil-carbamoil)-propil / -carbamoil-metil } -carbamoil-metil] -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 39

Una solución de 4,2 g de bencil-2-acetamino-3-O $\left[\left\{ \underline{\text{L}}\text{-} \right. \right.$
 1- $\left[\underline{\text{D}}\text{-} \right.$ 1-carbamoil-3-($\underline{\text{L}}\text{-} \left. \right]$ 5-benciloxicarbonilamino-5-carbamoil-pentil-
 5 carbamoil)-propil/-carbamoil-etil } -carbamoil-metil] -2-desoxi- α -
 D-glucopiranosido en 100 cc de metanol/agua 2/1 se hidrogena en pre-
 10 sencia de 0,5 g de paladio/carbón al 10 % a presión normal y tem-
 peratura ambiente. Aquí se mantiene el pH de la mezcla de reacción
 en 6 mediante adición de ácido clorhídrico 1-n. Terminada la recep-
 ción de hidrógeno se separa por filtración del catalizador y el
 filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en poca
 agua destilada y se seca por congelación. Se obtiene así el hidro-
 cloruro de 2-acetamino-3-O- $\left[\left\{ \underline{\text{L}}\text{-} \right. \right.$ 1- $\left[\underline{\text{D}}\text{-} \right.$ 1-carbamoil-3-($\underline{\text{L}}\text{-} \left. \right]$ 5-amino-
 5-carbamoil-pentil-carbamoil)-propil/-carbamoil-etil } -carbamoil-
 15 metil] -2-desoxi-D-glucosa como polvo blanco.

El producto de partida empleado se puede obtener como sigue:

Una solución de 15 g de éster de metilo de α -car-
 bobenzoxi- ξ -t-butoxi-carbonil-L-lisina en 100 cc de una solución
 20 metanólica saturada de amoníaco se deja reposar durante 48 horas
 a temperatura ambiente y se evapora hasta sequedad. El producto, la
 α -carboboil- ξ -t-butoxicarbonil-L-lisinamida se recristaliza
 en metanol/éter, P.f. 142°C, $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$ (metanol, c = 1,018).

Una solución enfriada a 0°C de 3 g de α -carbo-
 25 benzoxi- ξ -t-butiloxicarbonil-L-lisinamida en 25 cc de ácido trifluor-
 acético se agita durante 1 hora y a continuación se evapora hasta
 sequedad. El residuo se mezcla con 20 cc de solución saturada de
 sal común y hielo, se pone alcalina con solución concentrada de
 amoníaco y se extrae con éster acético. La fase orgánica se lava
 30 aún con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato só-

dico y se evapora hasta sequedad. Se obtiene así la α -carbобензохи-L-lisinamida como espuma blanca.

Una solución de 5,6 g de бencil-2-acetamino-3-0-
 5 $\left[\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil }-carbamoil-
 metil] -2-desoxi- α -D-glucopiranosido y 2,8 g de α -carbобензохи-
 L-lisinamida en 30 cc de N,N-dimetilformamida se mezcla con 1,1 g
 de N-hidroxisuccinimida y 2,2 g de dicitlohexilcarbodiimida y se
 agita durante 40 horas a temperatura ambiente. La dicitlohexilúrea
 cristalizada se separa por succión y se lava con 10 cc de N,N-di-
 10 metilformamida. El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo
 se extrae durante 30 minutos con 100 cc de agua destilada. Se separa
 por succión de lo insoluble, se lava con agua, se seca y se obtiene
 el бencil-2-acetamino-3-0- $\left[\left\{ \underline{L}$ -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(\underline{L} -5-benciloxi-
 15 carbonilamino-5-carbamoil-pentil-carbamoil)-propil]-carbamoil-etil } -
 carbamoil-metil] -2-desoxi- α -D-glucopiranosido. El producto se re-
 cristaliza en metanol/éster acético.

En forma análoga se obtiene:

El hidrocлоруро de 2-acetamino-3-0- $\left[\left\{ \underline{L}$ -1- \underline{D} -1-carbamoil-3-(5-
 amino-L-1-carbamoil-pentil-carbamoil)-propil]-carbamoil-etil } -carba-
 20 moil-metil] -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 40

Una solución de 2,8 g de бencil-3-0- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-
 25 carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil]-carbamoil-metil } 2-
 desoxi-2-isobutiroilamino- α -D-glucopiranosido en 80 cc de metanol/
 agua destilada 1/1 se hidrogena en presencia de 0,3 g de paladio/
 carbón al 10 % a presión normal y 45°C. Después de elaborar y secar
 por congelación el residuo se obtiene la 3-0- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoil-
 30 3-carboxi-propil)-carbamoil-propil]-carbamoil-metil } -2-desoxi-2-

isobutiroilamino-D-glucosa como polvo blanco.

El producto de partida empleado se prepara como sigue:

5 Una mezcla de las soluciones de 21,0 g de bencil-2-amino-2-desoxi-4,6-O-isopropiliden- α -D-glucopiranosido en 150 cc de cloroformo y 9,0 g de hidrogenocarbonato potásico en 150 cc de agua destilada se enfría bajo agitación a 0°C y gota a gota se mezcla con 8,5 cc de cloruro de ácido iso-butírico. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se separa la fase orgánica, se lava con ácido clorhídrico 0,5-n enfriado con hielo, agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y nuevamente con agua, se seca y evapora. El producto, el bencil-2-desoxi-2-isobutil-amino-4,6-O-isopropiliden- α -D-glucopiranosido se cristaliza en 150 cc de éter, P.f. 82°C $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, c = 1,017).

15 Una solución de 15,1 g de bencil-2-desoxi-2-isobutiroilamino-4,6-O-isopropiliden- α -D-glucopiranosido en 150 cc de acetonitrilo absoluto se mezcla en atmósfera de nitrógeno, bajo exclusión de humedad y bajo agitación con 1,9 g de hidruro sódico (Fluka, pract.) y se agita durante 1,5 horas a 40°C. A continuación se enfría la mezcla de reacción a -10°C y se mezcla con 5,6 cc de bromoacetato de metilo. Se agita aún durante 15 minutos en el baño de hielo y durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la elaboración se obtiene el bencil-2-desoxi-2-isobutilamino-4,6-O-isopropiliden-3-O-metoxicarbonil-metil- α -D-glucopiranosido que se re-
25 cristaliza en éter/éter de petróleo, P.f. 119 - 120°C, $[\alpha]_D^{20} = +152^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, c = 0,963).

Una solución de 3,16 g de bencil-2-desoxi-2-isobutiroilamino-4,6-O-isopropiliden-3-O-metoxicarbonilmetil- α -D-glucopiranosido en 30 cc de metanol y 10 cc de lejía sódica 1-n se
30 deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan 3 cc

de ácido clorhídrico 1-n y la solución se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en 50 cc de N,N-dimetilformamida y se mezcla con 2,26 g de hidrocloreuro de éster de terc.-butilo de L- α -aminobutiroil-D-isoglutamina y 1,75 g de EEDQ y se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se agregan aún 0,2 g de EEDQ y la mezcla se deja reposar durante otras 24 horas. El disolvente se separa por destilación y el residuo se disuelve en éster acético/agua. La fase orgánica se separa y se lava con ácido clorhídrico 1-n enfriado con hielo, agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Se obtiene así el éster de terc.-butilo de bencil-3-O- $\left\{ \left[\underline{L} \right] \text{-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil} \right\}$ -carbamoil-metil $\left. \right\}$ -2-desoxi-2-isobutilamino-4,6-O-isopropilideno- α -D-glucopiranosido como espuma blanca.

Este producto se disuelve en 60 cc de ácido acético glacial, se mezcla con 60 cc de agua bajo agitación y se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Esta solución se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad y el residuo se disuelve en etanol. Se filtra con carbón activo y se vuelve a evaporar hasta sequedad. Se obtiene el éster de terc.-butilo de bencil-3-O- $\left\{ \left[\underline{L} \right] \text{-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil} \right\}$ -carbamoil-metil $\left. \right\}$ -2-desoxi-2-isobutiroilamino- α -D-glucopiranosido como material amorfo blanco del $[\alpha]_D^{20} = +74^\circ \pm 1^\circ$ (metanol, c = 0,950).

Una solución enfriada a 0° de 3,9 g de éste éster de terc.-butilo en 40 cc de ácido trifluoracético al 98 % se agita durante 1 hora a 0°C y se vierte sobre 500 cc de éter absoluto. El producto cristalizado se separa por succión, se lava con éter y se seca en vacío. El polvo obtenido se disuelve en 40 cc de agua/tetrahidrofurano 1/1 y se agita durante 30 minutos con 50 cc de resina intercambiadora de iones Dowex 3 (forma acetato). El intercam-

biador de iones se separa por filtración y se lava con 500 cc de tetrahidrofurano/ácido acético 1-n. El filtrado se evapora hasta sequedad y el producto se cristaliza en metanol/éter. P.f. 205 - 206°C.

5

Ejemplo 41

Una solución de 3,1 g de bencil-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-D-1-} \\ \text{carbamoil-3-carboxi-propil) - carbamoil-etil-7-} \\ \text{carbamoil-metil} \end{array} \right\}$ -2-
 10 desoxi-2-isobutiroilamino- α -D-glucopiranosido en 40 cc de metanol/
 agua 1/1 se hidrogena en presencia de paladio/carbón al 10 % a pre-
 sión normal y 45°C. Después de la elaboración se obtiene la 3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-} \\ \text{1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) - carbamoil-etil-7-} \\ \text{carbamoil-metil} \end{array} \right\}$ -
 2-desoxi-2-isobutiroilamino-D-glucosa como polvo blanco por secado
 15 por congelación.

El producto de partida empleado se obtiene, análogo a como descrito en el ejemplo 40:

En la condensación de sal sódica de bencil-3-O-carboxi-metil-2-desoxi-2-isobutiroilamino-4,6-O-isopropiliden- α -
 20 D-glucopiranosido con hidrocloreuro de éster de terc.-butilo de L-alanil-D-isoglutamina se forma el éster de terc.-butilo de bencil-
 3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil) - carbamoil-etil-7-} \\ \text{carbamoil-metil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-2-isobutiroilamino-4,6-O-isopropiliden- α -D-
 glucopiranosido como espuma blanca. La hidrólisis del grupo 4,6-O-
 25 isopropilideno dá el éster de terc.-butilo de bencil-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-} \\ \text{1-(D-1-carbamoil-3-carboxipropil) - carbamoil-etil-7-} \\ \text{carbamoil-metil} \end{array} \right\}$ -
 2-desoxi-2-isobutiroilamino- α -D-glucopiranosido del $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$
 $\pm 1^\circ$ (metanol, c = 0,956).

El éster de terc.-butilo se disocia con ácido tri-
 30 fluoracético. Se obtiene así el bencil-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-1-(D-1-carbamoil-} \end{array} \right.$

3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/-carbamoil-metil } -2-desoxi-2-isobutiroilamino- α -D-glucopiranosido como producto amorfo blanco.

Ejemplo 42

5

Una solución de 4,2 g de bencil-2-acetil-N-metil-amino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil/-carbamoil-metil } -2-desoxi-D-glucopiranosido en 75 cc de metanol/agua 1/1 se hidrogena en presencia de 0,5 g de paladio/carbón al 10 % a presión normal y 45°C. El catalizador se separa por filtra-
 10 ción y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en poca agua destilada y se seca por congelación. Se obtiene así la 2-acetil-N-metil-amino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoiletil/-carbamoilmetil } -2-desoxi-D-glucosa como pol-
 15 vo blanco.

El producto de partida empleado se prepara como sigue:

Una solución de 8,5 g de bencil-2-acetamino-2-desoxi-4,6-O-isopropiliden-3-O-metoxicarbonilmetil- α -D-glucopira-
 20 nosido en 80 cc de acetonitrilo absoluto se mezcla en atmósfera de nitrógeno bajo agitación y bajo exclusión de humedad con 0,75 g de hidruro sódico (Fluka, pract.) y se agita durante 1 hora a 40°C. La mezcla de reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y
 25 gota a gota se mezcla en el transcurso de 4 horas con una solución de 6,0 g de ioduro metílico en 50 cc de acetonitrilo absoluto. Después de otras 3 horas se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en éster acético, ésta solución se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Se obtiene así el bencil-2-acetil-N-metil-
 30 amino-2-desoxi-4,6-O-isopropiliden-3-O-metoxi-carbonil-metil- α -D-

glucopiranosido como aceite amarillo del valor R_f 0,45 sobre placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/éster acético 85/15.

Una solución de 4,4 g de bencil-2-acetil-N-metil-amino-2-desoxi-4,6-O-isopropiliden-3-O-metoxicarbonil-metil- α -D-glucopiranosido en 60 cc de metanol y 15 cc de lejía sódica 1-n se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente, se mezcla con 5 cc de ácido clorhídrico 1-n y se evapora hasta sequedad. La sal sódica de bencil-2-acetil-N-metilamino-3-O-carboximetil-2-desoxi-4,6-O-isopropiliden- α -D-glucopiranosido obtenida se disuelve en 50 cc de N,N-dimetilformamida y se condensa con 3,2 g de hidrocioruro de éster de terc.-butilo de L-alanil-D-isoglutamina en presencia de 2,5 g EEDQ. La solución se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo se disuelve en éster acético. Esta solución se lava con agua, ácido clorhídrico 1-n enfriado con hielo, agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. Se obtiene así el éster de terc.-butilo de bencil-2-acetil-N-metilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-} \\ \text{1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi-4,6-O-isopropiliden- α -D-glucopiranosido como espuma amarillenta. Este producto se disuelve en 45 cc de ácido trifluoracético al 95 % previamente enfriado a 0°C y se agita durante 1 hora a 0°C.

La mezcla de reacción se vierte sobre 400 cc de éter absoluto, el producto precipitado se separa por succión, se lava con éter y se seca. Mediante tratamiento de ésta sustancia con la resina intercambiadora de iones Dowex-3 (forma acetato) se obtiene el bencil-2-acetil-N-metilamino-3-O- $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-} \\ \text{1-(D-1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil} \end{array} \right\}$ -2-desoxi- α -D-glucopiranosido libre de ácido trifluoracético, como polvo blanco.

En forma análoga se obtiene:

2-acetil-N-metil-amino-3-O- { \underline{D} -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetil-N-metil-amino-3-O- { \underline{D} -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetil-N-metil-amino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-propil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetil-N-metil-amino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2-metil-propil } -2-desoxi-D-glucosa,

2-acetil-N-metil-amino-3-O- { \underline{D} -1- \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-2'-metil-propil } -2-desoxi-D-glucosa,

3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-2-propionil-N-metil-amino-D-glucosa,

1515

y
2-butilil-N-metil-amino-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxi-propil)-carbamoil-etil } -2-desoxi-D-glucosa.

Ejemplo 43

20

Los trimetilsililéteres se pueden obtener, por ejemplo, como sigue:

0,3 g de 2-benzamido-2-desoxi-3-O- { \underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-etil } - \underline{D} -glucosa

25

se disuelven en 3 cc de dimetilformamida y se mezcla con 0,4 cc de bis-trimetilsililacetamida. Después de 5 horas a 35° se evapora en vacío hasta obtener un jarabe del que por solución en éter absoluto ó en éster acético absoluto se puede separar la acetamida formada. Después de volver a evaporar se obtiene un jarabe incoloro

30 del $[\alpha]_D^{20} = + 15^\circ$ (c = 0,8, dioxano).

En forma análoga se obtiene la 2-acetamino-2-desoxi-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(D-1-carbamoil-3-trimetilsilil-carboxi-propil)-carbamoil-etil $\right]$ -carbamoilmetil $\right\}$ -1,4,6-tri-trimetilsilil-D-glucosa en forma de jarabe del $\alpha/\underline{D}^{20} = -10^{\circ}$ (c = 0,91, dioxano).$

5

Al ponerse en contacto con agua se saponifica rápidamente el grupo éster de trimetilsililo, por lo que éstos derivados también son adecuados para la copulación.

Ejemplo 44

10

Una solución al 5 % de bencil-2-acetamido-3-O- $\left[\left\{ \underline{L}-1- $\left[\underline{D}-1-($\underline{L}-1-carboxi-etil)-carbamoil-3-carboxipropil $\right]$ -carbamoil-etil $\right\}$ -carbamoil-metil $\right]$ -2-desoxi- α -D-glucopiranosido en tetrahidrofurano/agua 2/1 se hidrogena en presencia de paladio sobre carbón al 10 % a presión normal y temperatura ambiente. Después de haberse recogido la cantidad teórica de hidrógeno se separa por filtración del catalizador y el filtrado se seca por congelación. Se obtiene así la 2-acetamido-3-O- $\left[\left\{ \underline{L}-1- $\left[\underline{D}-1-($\underline{L}-1-carboxi-etil)-carbamoil-3-carboxipropil $\right]$ -carbamoil-etil $\right\}$ -carbamoil-metil $\right]$ -2-desoxi-D-glucosa como polvo blanco. Valor Rf en el cromatograma de capa delgada = 0,21 (acetato de etilo/n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:21:21:6:10).$$$$$$

15

20

En forma análoga se obtiene el derivado con el ácido muramínico verdadero.

25

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5,68 g de éster de bencilo de N-terc.-butoxicarbonil-L-alanil-D- γ -bencil-glutamyl-L-alanina se disuelven en una mezcla de 5 cc de ácido trifluoracético y 5 cc de 1,2-dicloroetano y bajo exclusión de humedad se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Esta solución se diluye con 50 cc de tetrahidro-

30

furano, se enfría en el baño de hielo y se neutraliza con trietil-
 amina. Después de la adición de la solución de 3,7 g de bencil-2-
 acetamido-3-carboximetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido y 1,38 cc
 de trietilamina en 100 cc de tetrahidrofurano se mezcla todo ello
 5 con 2,6 g de 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina y se deja
 reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar
 el disolvente se disuelve el residuo en cloroformo/metanol 9/1,
 se lava con agua, ácido clorhídrico 2-n enfriado con hielo, agua,
 una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se filtra,
 10 y se libera del disolvente. Se obtiene así el bencil-2-acetamido-3-
 O- $\left[\left\{ \underline{L}\text{-1-}/\underline{D}\text{-1-}(\underline{L}\text{-1-carboxi-etil})\text{-carbamoil-3-carboxi-propil}/\text{-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{carbamoiletil} \right\} \text{-carbamoil-metil} \right]$ -2-desoxi- α -D-glucopiranosido como
 polvo incoloro, valor Rf = 0,48 (en sistema idéntico).

El producto de partida se puede preparar como
 15 sigue:

7,15 g de éster de γ -bencilo de ácido N-terc.-
 butoxicarbonil-L-alanil-D-glutamínico y 6,15 g de p-toluenosulfo-
 nato de éster de bencilo de L-alanina se disuelven en 100 cc de
 dimetilformamida anhidro. Se enfría en el baño de hielo y bajo agi-
 20 tación se agregan consecutivamente 4,03 g de N-hidroxisuccinimida,
 3,61 g de dicitclohexilcarbodiimida y finalmente 1,95 cc de N-metil-
 morfolina. Después de agitar durante 6 horas a 0° y durante 15
 horas a temperatura ambiente se enfría la suspensión, el precipitado
 (dicitclohexilúrea e hidrocloreuro de morfolina) se separa por filtra-
 25 ción y el filtrado se evapora. El residuo se recoge en acetato de
 etilo, se lava varias veces con agua, ácido cítrico 1-n y solución
 de hidrogenocarbonato sódico 1-n y nuevamente con agua. La solución
 éster acética se seca, se evapora y el residuo cristalino se recris-
 taliza en éster acético/éter de petróleo 1/1, P.f. 135 - 136°,
 30 $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1, metanol), valor Rf = 0,82 (en el sistema

de arriba) y 0,86 (acetonitrilo/agua 3:1).

En lugar de alanina se puede prolongar el dipéptido protegido en forma análoga con otro L-aminoácido natural.

Ejemplo 45

$7,5 \times 10^8$ de parásitos *Tripanosoma cruzi* muertos (provocadores de la enfermedad de Chagas) se suspenden en una solución de 50 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de 2-acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-carbamoil-3-carboxipropil)-carbamoil-etil} \right] \text{-carbamoil-metil} \right\}$ -2-desoxi-D-glucosa en 6 cc de solución fisiológica de tampón. La suspensión se incuba durante 2 horas a 37°C . Después se sedimentan los parásitos conjugados con el dipéptido de muramilo por centrifugación. El sedimento se lava volviendo a suspender en solución tampón fisiológica y nuevo centrifugado. Los conjugados de parásitos-dipéptido de muramilo lavados se suspenden en solución tampón fisiológica y se emplean para la inmunización.

La determinación cuantitativa del dipéptido de muramilo copulado con los tripanosomas se efectúa como indicado en el ejemplo 1 con la reacción según Morgan-Elson y da 50 - 70 mg de dipéptido de muramilo por mg de tripanosoma.

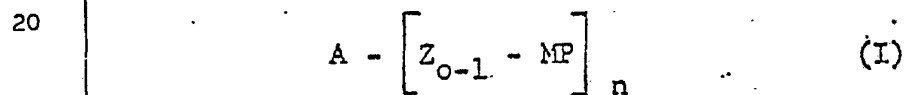
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, deba hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de antígeno, compuestos de un antígeno y un péptido de muramilo covalentemente ligado con él, en caso dado a través de un miembro puente, caracterizado porque un antígeno, en caso dado enlazado con un miembro puente, se condensa con péptidos de muramilo, en caso dado enlazados con miembros puente, donde una de las dos partes lleva un grupo amino, hidroxilo ó mercapto libre y la otra un grupo de ácido carboxílico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque uno de los compuestos se hace reaccionar, en forma de un ácido carboxílico activado, con el otro compuesto como compuesto amino, hidroxilo ó mercapto libre.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los nuevos derivados de antígeno según la reivindicación 1 corresponden a la fórmula I



donde A significa el resto de un antígeno, Z significa un miembro puente, MP significa el resto de un péptido de muramilo y n es un número entero superior a 0.

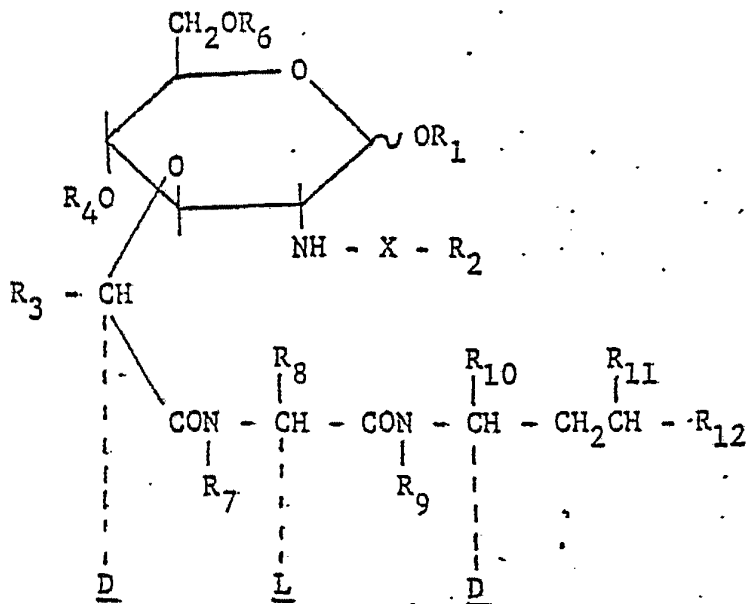
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el antígeno representa la sustancia de contenido

de una vacuna contra parásitos, bacterias, virus, células tumorales, formas debilitadas ó muertas ó componentes de las mismas, de una vacuna contra estructuras propias del cuerpo, estructuras de apreciación inmunológicas ó de una vacuna que es adecuada para la desensibilización específica en alergias.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el antígeno es la sustancia de contenido de una vacuna contra malaria, cólera, tífus, meningitis, fiebre reumática como consecuencia de infección por estreptococos, influenza, rabia, glosopeda, así como una sustancia inyectable para la profilaxis y terapia de enfermedades tumorales, para la inducción de inmunidad contra componentes del sistema de reproducción, para la desensibilización ó inducción de tolerancias inmunológicas específicas contra alergias, para la reposición de la tolerancia contra componentes del tejido propio del cuerpo y moléculas en circulación.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los antígenos son las sustancias de contenido de merozoitos de malaria, polisacáridos de meningococos de tipo específico A, B ó C, M-proteínas de estreptococos, hemaglutinas del virus de influenza, células tumorales autolíticas ó componentes de la membrana de células tumorales, secuencias parciales de coriongonadotropina humana, extractos de polen de hierbas, linfoblastos de células T antiespecíficas y sus receptores para antígenos, ó inmunoglobinas antígeno-específicas.

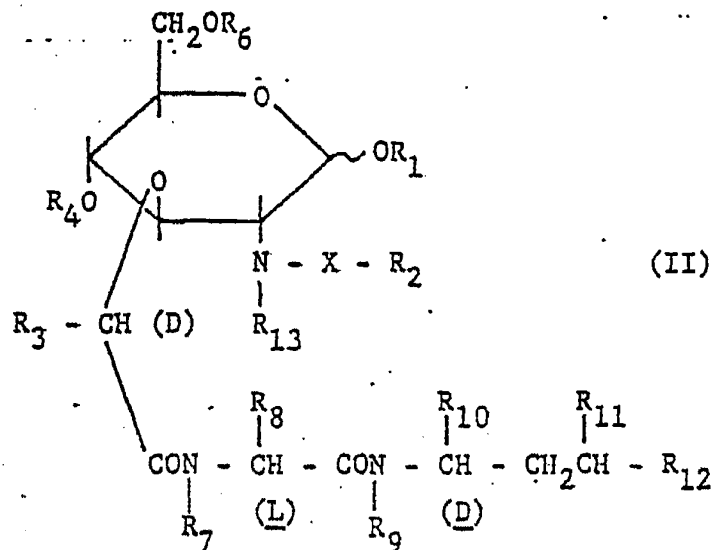
7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el péptido de muramilo tiene la fórmula



donde X significa un grupo carbonilo, carboniloxi ó sulfonilo, R_1 significa hidrógeno, alquilo, bencilo, en caso dado sustituido, ó acilo, R_2 significa alquilo, en caso dado sustituido, ó arilo carbocíclico, R_4 y R_6 , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo, bencilo, en caso dado sustituido, ó acilo, R_3 significa hidrógeno ó alquilo, R_7 significa hidrógeno ó alquilo inferior, R_8 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior libre, esterificado ó eterado, mercaptoalquilo inferior libre, esterificado ó eterado, aminoalquilo inferior libre ó acilado, cicloalquilo, con 5 ó 6 átomos de carbono, cicloalquiloalquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo contiene 5 ó 6 átomos de carbono, arilo ó aralquilo, en caso dado sustituido, heterocíclico conteniendo nitrógeno, ó heterociclilalquilo inferior, R_7 y R_8 juntos también pueden significar alquileno con 3 ó 4 átomos de carbono, R_9 significa hidrógeno ó alquilo inferior y los restos R_{10} , R_{11} y R_{12} , independientes entre sí, significan un resto carboxi, en caso dado esterificado ó amidado, y R_{11} también significa hidrógeno, ó también

los oligómeros de los mismos, tal y como se describen, por ejemplo, en la publicación alemana DOS 2.450.355 y se pueden obtener por aislamiento de las paredes de las células de microorganismos.

- 5 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el péptido de muramilo tiene la fórmula



- 10 donde X significa un grupo carbonilo, carboniloxi ó sulfonilo, R_1 significa hidrógeno, alquilo, bencilo, en caso dado sustituido, ó acilo, R_2 significa alquilo, en caso dado sustituido, ó arilo carbocíclico, R_4 y R_6 , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo, bencilo, en caso dado sustituido, ó acilo, R_3 significa hidrógeno ó alquilo, R_7 y R_{13} significan hidrógeno ó alquilo inferior, R_8 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior libre, esterificado ó eterado, mercaptoalquilo inferior libre, esterificado ó eterado, aminoalquilo inferior libre ó acilado,
 15 cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo inferior, cuyo resto cicloalquilo contiene 5 ó 6 átomos de carbono, arilo ó aralquilo, en caso dado sustituido, heterociclilo conte-

niendo nitrógeno ó heterociclil-alquilo inferior, R_7 y R_8 juntos también pueden significar alquileo con 3 ó 4 átomos de carbono, R_9 significa hidrógeno ó alquilo inferior, los restos R_{10} , R_{11} y R_{12} , independientes entre sí, significan un resto carboxi, en caso dado esterificado ó amidado y R_{11} también significa hidrógeno, ó R_1 , R_4 y R_6 son trialquilo inferior-sililo, especialmente trimetilsililo ó también los oligómeros de los mismos, tal y como se describen, por ejemplo, en la publicación alemana DOS 2.450.355 y se pueden obtener por aislamiento de las paredes de las células de microorganismos.

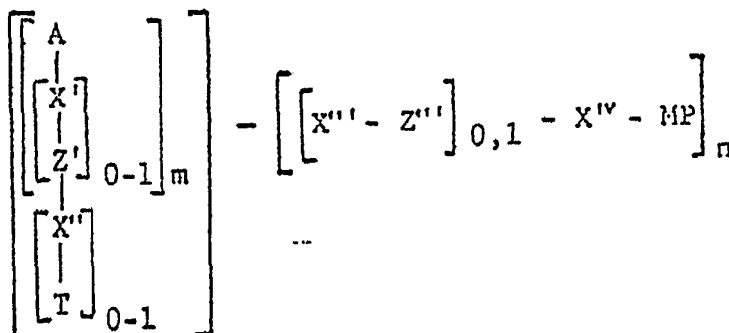
9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el antígeno se fija a un soporte de alto peso molecular.

10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el soporte de un polímero del ácido láctico y sus derivados, que en el final de la cadena llevan un grupo carboxilo libre, ácido algínico, ácido poligalacturónico, ácido pectínico, celulosa carboximetilica, agarosa ó un poliamínico básico, neutro ó ácido.

11. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como elenets de enlace covalentes contienen grupos éster del ácido carboxílico, amida del ácido carboxílico, éster del ácido tiocarboxílico ó amida del ácido tiocarboxílico.

12. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el antígeno está separado del péptido de muramilo por un miembro puente (spacer).

13. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el derivado de antígeno tiene la fórmula



5 donde A significa el resto del antígeno, T es el resto del soporte, MP es el resto del péptido de muramilo, Z' y Z son miembros de puente di-valentes y X', X'', X''' y X'''' representan elementos de enlace covalentes, y m y n significan números enteros superiores a 0.

10 14. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque las vacunas contra parásitos, bacterias, virus, células tumorales, componentes fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modificadas ó sub-unidades de los mismos, se enlazan en forma covalente, en caso dado a través de miembros puente, con los péptidos de muramilo de fórmula II, donde R₁, R₃, R₄, R₆ y R₇ sig-
15 nifican hidrógeno, X significa carbonilo y R₂ significa alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxilo ó alcoxi inferior ó fenilo, en caso dado sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior ó halógeno, y R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ tienen los significados más arriba indicados.

15. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque las vacunas contra parásitos, bacterias, virus, células tumorales, componentes fisiológicos propios del cuerpo, sus fórmulas modificadas ó sub-unidades de los mismos, se enlazan en forma covalente, en caso dado a través de miembros puente, con los péptidos de muramilo de fórmula II, donde R_1 , R_4 , R_6 y R_7 significan hidrógeno, X significa carbonilo, R_2 significa alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxí ó alcoxi inferior, ó fenilo, en caso dado sustituido por hidroxí, alcoxi inferior, alquilo inferior ó halógeno y R_3 significa metilo y R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} tienen los significados más arriba indicados.

16. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un antígeno como sustancia de contenido de las vacunas contra parásitos, bacterias, virus ó células tumorales, componentes fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modificadas ó sub-unidades de los mismos, se enlaza en forma covalente, en caso dado a través de miembros puente, con péptidos de muramilo de fórmula II donde R_1 , R_4 y R_6 significan hidrógeno, X significa carbonilo, R_2 significa alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxí ó metoxi, ó fenilo, en caso dado sustituido por hidroxí, metoxi, metilo, etilo ó halógeno, R_3 significa hidrógeno ó metilo, R_7 y R_9 significan hidrógeno, R_8 significa alquilo inferior, alquilo inferior-mercapto-alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, bencilo, p-hidroxibencilo ó fenilo y R_{10} , R_{11} y R_{12} significan carboxilo, carboxi-alquilo inferior ó carbamoilo y R_{11} también significa hidrógeno.

17. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un antígeno como sustancia de contenido de las vacunas contra parásitos, bacterias, virus, células tumorales, com-

ponentes fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modificadas y sub-unidades de los mismos, se enlaza en forma covalente, en caso dado a través de miembros puente, con péptidos de muramilo de fórmula II donde R_1 , R_4 y R_6 significan hidrógeno, X significa carbonilo, R_2 significa alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxilo o metoxi, o fenilo en caso dado sustituido por hidroxilo, metoxi, metilo, etilo o halógeno, R_3 y R_9 significan hidrógeno ó metilo, R_8 significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metilpropilo, metilmercaptometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, bencilo ó p-hidroxibencilo y R_{10} , R_{11} y R_{12} significan carboxi, carboxialquilo inferior o carbamoilo y R_{11} también significa hidrógeno.

18. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un antígeno como sustancia de contenido de las vacunas contra bacterias, virus, células tumorales, componentes fisiológicos propios del cuerpo, sus formas modificadas o sub-unidades de los mismos, se enlaza en forma covalente, en caso dado a través de miembros puente, con péptidos de muramilo de fórmula II, donde R_1 , R_4 y R_8 significan hidrógeno, X significa carbonilo, R_7 y R_9 juntos representan propileno o butileno y $R_2, R_3, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} tienen los significados más arriba indicados.

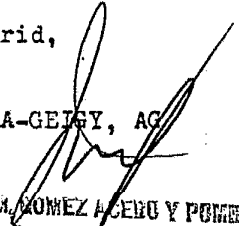
19. Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque células del carcinoma de la mama del perro se enlazan con un muramilpéptido de fórmula II.

20. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de antígeno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 120 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIBA-GEIGY, AG


I. M. GOMEZ ACEBU Y POMERO
p. p. Firmado: Alejandro Calle López