

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de propiedad industrial con los derechos que a este fin se le atribuyen en virtud de la presente disposición, en virtud del contenido de la memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	12 A1
21	483.277	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	9-8-79	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 28 35 069.8	10 de Agosto de 1978	R. Federal Alemana
CORD 21/98, A23K 1/22, A61K 31/445		

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

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-AMINO-3,4,5-TRIHIDROXIPIPERIDINAS

71 SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana

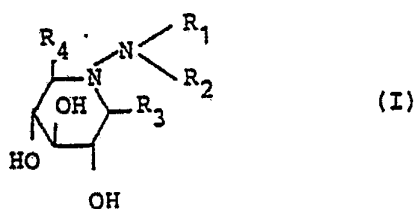
72 INVENTOR (ES)
Dr. Günther Kinast, Dr. Lutz Müller, Dr. Walter Puls, Dr. Rüdiger Sitt

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a nuevas N-amino-3,4,5-trihidroxipiperidinas, a procedimientos para su obtención así como a su empleo como medicamento, especialmente como medio contra diabetes, hiperlipoproteinemia, adiposidad, meteorismo, flatulencia, infecciones gastrointestinales, hipertensión, caries y aterosclerosis, así como en la alimentación de los animales para influenciar la proporción entre la carne y la grasa a favor de la parte de carne.

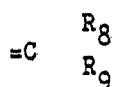
Los compuestos de la presente invención corresponden a la fórmula (I)



donde

R_1 significa hidrógeno, R_5 , formilo, COR_5 , CO_2R_5 , carboxilamida, $CONHR_5$, $CONR_5R_6$, CSR_5 , $CSNH_2$, $CDNR_5R_6$, SO_3H ó SO_2R_5 ,

R_2 significa hidrógeno ó R_5 ó R_1 y R_2 juntos representan la agrupación



R_3 significa hidrógeno, hidroxilo, OR_5 , mercapto, SR_5 , amino, NHR_5 , NR_5R_6 , ciano, carboxi, CO_2R_5 , carbonamido, $CONHR_5$, $CONR_5R_6$, aminometilo, CH_2NHR_5 , $CH_2NR_5R_6$, CH_2NHR_5 , $CH_2NR_5COR_6$, $CH_2NHSO_2R_5$, $CH_2NR_5SO_2R_6$, sulfo, hidroximetilo, CH_2OR_5 ó CH_2OCOR_5 ,

R_4 significa hidrógeno, R_5 , hidroximetilo, CH_2OR_5 , CHR_5OR_6 , CHR_5OR_6 , CR_5R_6OH , $CR_5R_6OR_7$, formilo, CR_5O , carboxi, CO_2R_5 , carbonamido, $CONHR_5$, $CONR_5R_6$ ó CH_2X , donde X es halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo,

R_5 , R_6 y R_7 independientes entre sí, significan un resto hidrocarburo

alifático, saturado ó insaturado, en caso dado sustituido, de cadena recta, ramificada ó cíclico, ó un resto aromático ó heterocíclico, en caso dado sustituido, donde 2 restos R_5 , R_6 y R_7 también pueden estar enlazados entre sí,

5 R_8 y R_9 independientes entre sí, significan hidrógeno ó R_5 .

Preferentemente significan R_5 , R_6 y R_7 alquilo con 1 hasta 30, especialmente 1 hasta 18 átomos de carbono, alqueno ó alquinilo con 2 hasta 18, especialmente 3 hasta 10 átomos de carbono, mono-, bi- ó tri-cicloalquilo, -alqueno ó -alcadieno con 3 hasta 10 átomos de carbono, un resto heterocíclico con 3 hasta 8, especialmente 3 hasta 6 miembros de anillo, que puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, especialmente N, O ó S y en el que en un anillo bencénico puede estar condensado un ulterior heterociclo de la clase mencionada, pudiendo los restos mencionados llevar 1 hasta 5, especialmente 1, 2 ó 3 sustituyentes.

Como sustituyentes para alquilo sean mencionados, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metoxilo y etoxilo; alquilcarbonilo con 1 hasta 7 átomos de carbono, benzoilo, en caso dado sustituido por -OH, -halógeno, especialmente F, Cl, Br, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, nitro y/o amino, heterociclilo, carbonilo, que se deriva de heterociclos de 5 ó de 6 miembros, que contienen 1 hasta 3 heteroátomos (N, O, S) y en el anillo heterocíclico pueden estar sustituidos por C_1 - C_4 -alquilo, cloro, bromo, amino; amino, monoalquilamino y dialquilamino, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono por resto alquilo, especialmente monometilamino, monoetilamino, dimetilamino y dietilamino, monoacilamino, donde el resto acilo se deriva de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 hasta 7 átomos de carbono, ácidos carboxílicos aromáticos, especialmente ácidos fenilcarboxílicos que en el resto fenilo pueden estar sustituidos por -OH, -halógeno, especialmente F, Cl, Br,

C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_4 -alcoxi, nitro y/ó amino, ácidos carboxílicos hete-
 rocíclicos que se derivan de heterociclos con 5 ó 6 miembros, que con-
 tienen 1 hasta 3 heteroátomos (N,O,S) y en el anillo heterocíclico
 pueden estar sustituidos por C_1-C_4 -alquilo, cloro, bromo, amino; mer-
 5 capto, alquiltio, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono, es-
 pecialmente metiltio y etiltio; halógeno, preferentemente fluor, cloro
 y bromo; alquilcarbonilo, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de
 carbono en el resto alquilo; carboxi, nitro, ciano, formilo, sulfo;
 así como restos heterocíclicos de la clase arriba mencionada, y restos
 10 de azúcares, especialmente restos heterocíclicos derivados de hexosas
 ó pentosas, que pueden estar directamente enlazados a través de un
 átomo de anillo ó, a través de un puente -O-, -S- ó -NH- con el resto
 alquilo.

Ejemplos de los heterociclos anteriormente mencio-
 15 nados son ftalímido, piridilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, tiazolilo,
 glucopiranosilo, ribofuranosilo, oxiranilo.

El resto alquilo puede llevar también un sustituye-
 yente mono-, bi- ó tricíclico, preferentemente con 3 hasta 10 átomos
 de carbono que, a su vez, puede estar sustituido por hidroxí, amino,
 20 halógeno, especialmente fluor, cloro, bromo ó -COOH.

El resto alquilo lleva preferentemente sustituyen-
 tes tales como hidroxí, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, mercap-
 to, alquiltio con 1 hasta 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, amino,
 monoalquilamino con 1 hasta 4 átomos de carbono y acilamino, donde el
 25 resto acilo se derivado de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 hasta
 6 átomos de carbono.

Para los restos cíclicos mono-, bi- ó tricíclicos
 R_1 , R' y R'' entran en consideración los sustituyentes mencionados
 para los restos alquilo.

30 Los restos arilo R_5 , R_6 y R_7 pueden llevar 1 ó va-

rios, preferentemente 1 hasta 3 sustituyentes iguales ó diferentes.

Como sustituyentes sean mencionados, como ejemplo:

Alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono que, a su vez, puede estar sustituido, por ejemplo, por cloro, nitro ó ciano; restos alquenilo, en caso dado sustituidos con 2 hasta 10 átomos de carbono; hidroxil, alcoxil, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono; amino, monoalquil- y dialquilamino, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono por restos alquilo; mercapto, alquiltio, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono; carboxil, carbalcoxil, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono; el grupo ácido sulfónico, alquilsulfonilo, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono, arilsulfonilo, preferentemente fenilsulfonilo; aminosulfonilo, alquilamino- y dialquilaminosulfonilo con 1 hasta 4 átomos de carbono por cada grupo alquilo, preferentemente metil- y dimetilaminosulfonilo; nitro, ciano, formilo, alquilcarbonilamino, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono; alquilcarbonilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, benzoino, bencilcarbonilo y feniletilcarbonilo, donde los restos alquilo, fenilo, bencilo y feniletilo mencionados en último lugar a su vez, pueden estar sustituidos, por ejemplo, por cloro, nitro ó hidroxil. Aquí el arilo es preferentemente fenilo y naftilo.

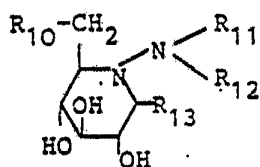
Los restos heterocíclicos R_5 , R_6 y R_7 se derivan preferentemente de anillos heteroparafínicos, heteroaromáticos ó heterocíclicos de 5 ó de 6 miembros, preferentemente con 1 hasta 3 heteroátomos iguales ó diferentes de la serie oxígeno, azufre ó nitrógeno. Estos sistemas de anillo pueden llevar ulteriores sustituyentes tales como grupos hidroxil, amino ó C_1 - C_4 -alquilo y en ellos pueden estar anillados núcleos bencénicos ó ulteriores anillos heterocíclicos, preferentemente de 6 miembros de la clase mencionada.

Restos heterocíclicos especialmente preferentes se derivan de furano, pirano, pirrolidina, piperidina, pirazol, imida-

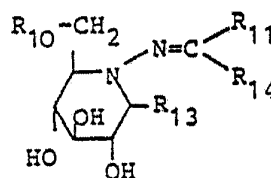
zol, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirrol, piridina, benzimidazol, quinolina, isoquinolina y purina.

Para los compuestos preferentes dentro de la fórmula (I) está R_3 por hidrógeno, hidroxilo, sulfo, ciano, aminometilo, C_1-C_6 -alquilaminometilo y C_1-C_6 -alquilcarbonilaminometilo. R_4 significa preferentemente hidroximetilo, hidroxio- $(C_1-C_6$ -alquil)-metilo, C_1-C_7 -alquilo y C_1-C_5 -alcoximetilo.

Compuestos muy especialmente preferentes dentro de la fórmula (I) corresponden a las fórmulas



(II)



(III)

10

donde

R_{10} significa hidrógeno, hidroxilo ó metoxi,

R_{11} significa hidrógeno, C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_4 -alcoxi, C_1-C_4 -alquil-sulfonilo, C_1-C_4 -alquilcarbonilo ó -fenilo, especialmente hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, metilsulfonilo, propionilo ó fenilo,

15

R_{13} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilcarbonilaminometilo, fenil-carbonilaminometilo, fenilsulfonilaminometilo, C_1-C_4 -alcoxi-carbonilo y C_1-C_6 -alquilaminocarbonilo,

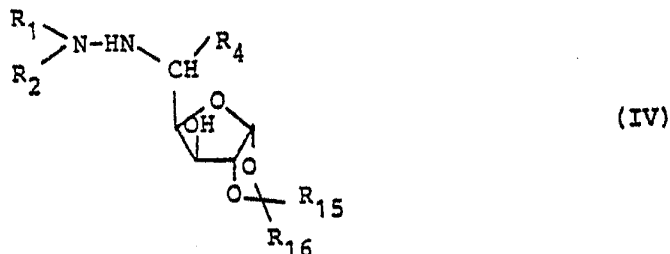
20

R_{12} significa hidrógeno, C_1-C_{12} -alquilo, en caso dado sustituido por hidroxilo, C_1-C_4 -alcoxi, carboxi, C_5-C_7 -cicloalquilo ó fenil-sulfonilamino, C_2-C_4 -alqueno, fenilo, en caso dado sustituido en el anillo fenilo por halógeno, especialmente fluor ó cloro, C_1-C_4 -alquilo, hidroxilo, di- C_1-C_4 -alquilamino, C_1-C_4 -alcoxi,

fenil-C₁-C₄-alquilo ó benzoilmetilo, C₅-C₇-cicloalquilo, furil-
metilo, piridilmetilo ó difenilmetilo y

R₁₄ significa hidrógeno, C₁-C₁₂-alquilo, en caso dado sustituido por
hidroxi, C₁-C₄-alcoxi ó fenilsulfonilamino; C₅-C₇-cicloalquilo,
5 C₂-C₁₂-alquenilo, carboxi, fenilo, en caso dado sustituido por
halógeno, especialmente fluor y cloro, C₁-C₄-alquilo, hidroxi,
nitro, di-C₁-C₄-alquilamino, C₁-C₄-alcoxi ó -carboxi; fenil-C₁-
C₄-alquilo ó -benzoilo, furilo, pirídilo ó junto con R₁₁ y los
átomos de carbono doblemente enlazados un anillo ciclopentano
10 ó ciclohexano.

Los compuestos de la presente invención se obtienen
si compuestos de fórmula (IV)

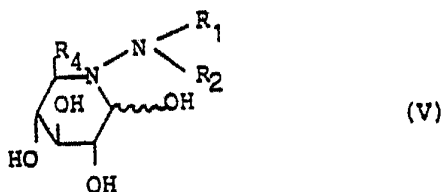


donde

15 R₁₅ y R₁₆ independientes entre sí, significan C₁-C₄-alquilo ó juntos
C₄-C₅-alquileno y

R₁, R₂ y R₄ tienen el significado ya indicado,

se hidrolizan en forma ácida y el compuesto obtenido de fórmula (V)



donde

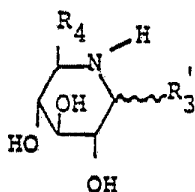
R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado ya conocido, se hacen reaccionar, en forma en sí conocida, a los compuestos de fórmula (I), donde R_3 con excepción de hidroxí puede tener los significados ya mencionados.

5

R_{15} y R_{16} significan especialmente metilo ó juntos pentametileno.

Los compuestos de fórmula (I), donde R_3 con excepción de OH, SH y NH_2 , tiene los significados indicados y R_1 , R_2 y R_4 tienen el significa ya señalado, se obtienen, además, sí compuestos de fórmula (VI)

10



(VI)

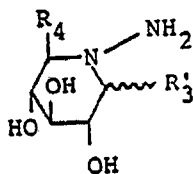
donde

R_4 tiene el significado ya indicado y

15

R'_3 tiene el significado de R_3 con excepción de hidroxí, mercapto y amino,

se nitrosan y reducen y los compuestos así obtenidos de fórmula (VII)



(VII)

donde

20

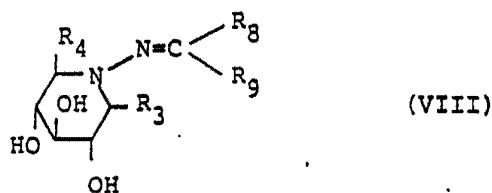
R'_3 y R_4 tienen los significados indicados,

se hacen reaccionar en la forma usual a los correspondientes compuestos de fórmula (I), donde R_1 y R_2 tienen el significado indicado.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden obtener de los compuestos de fórmula (VI) también haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VI) bien con ácido hidroxilamin-O-sulfúrico ó bien con amoniaco y cloro en forma en sí conocida.

5 Los compuestos de fórmula (I), donde R_3 significa OR_5 , SH, SR_5 , NH_2 , NHR_5 , NR_5R_6 , CN ó SO_3H se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (V) con los correspondientes nucleófilos. El grupo ciano en los compuestos de fórmula (I) donde R_3 es =CN se puede saponificar en forma usual el grupo carboxilo, al grupo éster de ácido carboxílico, al grupo amida del ácido carboxílico ó reducir al grupo aminometilo que, a su vez, se puede volver a alquilar ó a acilar. De los compuestos de fórmula (I), en los cuales R_3 significa ciano ó sulfo, se pueden recuperar los compuestos donde R_3 es OH por tratamiento con bases, preferentemente con hidróxidos alcalinos-terreos. De los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener los compuestos de fórmula (I) donde R_3 es hidrógeno, con medios de reducción, por ejemplo, con hidruro de sodio-ciano-boro.

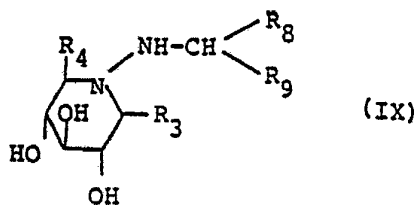
Los compuestos de fórmula (VIII)



20 se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VII) con los correspondientes aldehidos ó cetonas en agua ó alcohol, eventualmente en presencia de un ácido, especialmente ácido acético.

Los compuestos de fórmula (VIII) en los cuales R_3 no es OH ó SH, se pueden reducir con donadores de hidrógeno, especialmente con $NaBH_3CN$ en alcohol en presencia de ácido acético glacial ó con $NaBH_4$ en alcohol en presencia de ácido acético glacial a los com-

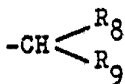
puestos de fórmula (IX)



donde

R_3 no es OH ó SH y R_4 , R_8 y R_9 tienen los significados indicados.

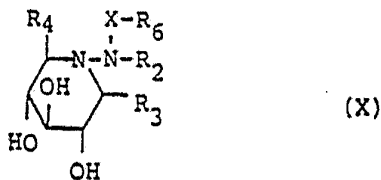
5 Los compuestos de fórmula (IX), donde R_3 no es OH ó SH, se pueden hacer reaccionar con aldehidos y cetonas así como NaBH_3CN en alcohol en presencia de ácido, por ejemplo, ácido acético glacial, a los compuestos de fórmula (I), donde R_3 no es OH ó SH, R_4 tiene el significado indicado y R_1 y R_2 independientes entre sí, significan



donde

R_8 y R_9 tienen los significados indicados.

15 Además, los compuestos de fórmula (IX) y los compuestos de fórmula (VII) se pueden reaccionar con cloruros ó anhídridos de ácido carboxílico, así como con cloruros de ácido sulfónico, especialmente en agua ó mezclas de alcohol/agua, en presencia de una base, tal como NaOH , K_2CO_3 , NaHCO_3 , especialmente, sin embargo, en presencia de un intercambiador de iones básico, a los compuestos de fórmula (X)



donde

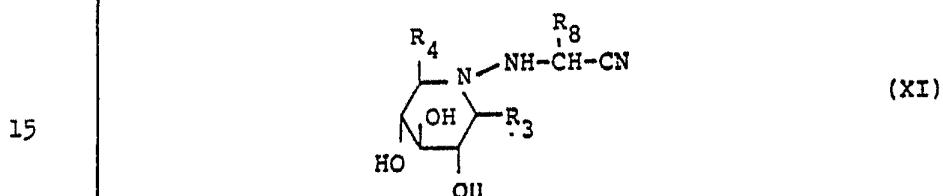
X significa CO ó SO₂ y

R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados indicados.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden reducir, por ejemplo, con NaBH₄ en ácido trifluoracético a los compuestos de fórmula (I), donde R₁ significa -CH₂-R₆ y R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados indicados.

De los compuestos de fórmula (VII) y (IX) se pueden obtener, por reacción con epóxidos y compuestos de carbonilo α,β -insaturados, tales como acrilonitrilo, los compuestos de fórmula (I), donde R₁ significa un grupo 2-hidroxiethyl, en caso dado sustituido, ó un grupo 2-cianoethyl, en caso dado sustituido, especialmente el grupo 2-hidroxiethyl y el grupo 2-cianoethyl y R₂, R₃, R₄, R₈ y R₉ tienen los significados indicados.

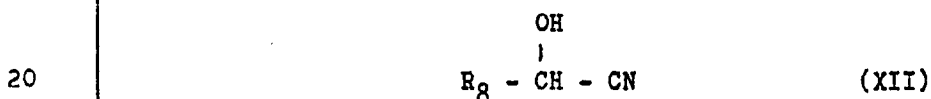
Los compuestos de fórmula (XI)



donde

R₃, R₄ y R₈ tienen el significado indicado,

se obtienen, si compuestos de fórmula (VII) se hacen reaccionar con 2-hidroxinitrilos de fórmula (XII)



donde

R₈ tiene el significado indicado,

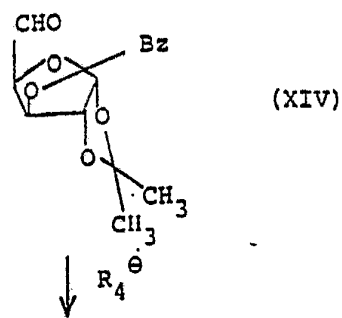
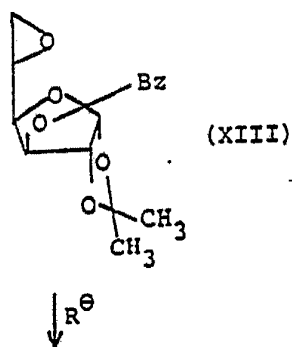
ó haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VIII), donde R₈ tiene el significado indicado y R₉ significa hidrógeno, con ácido prúsico.

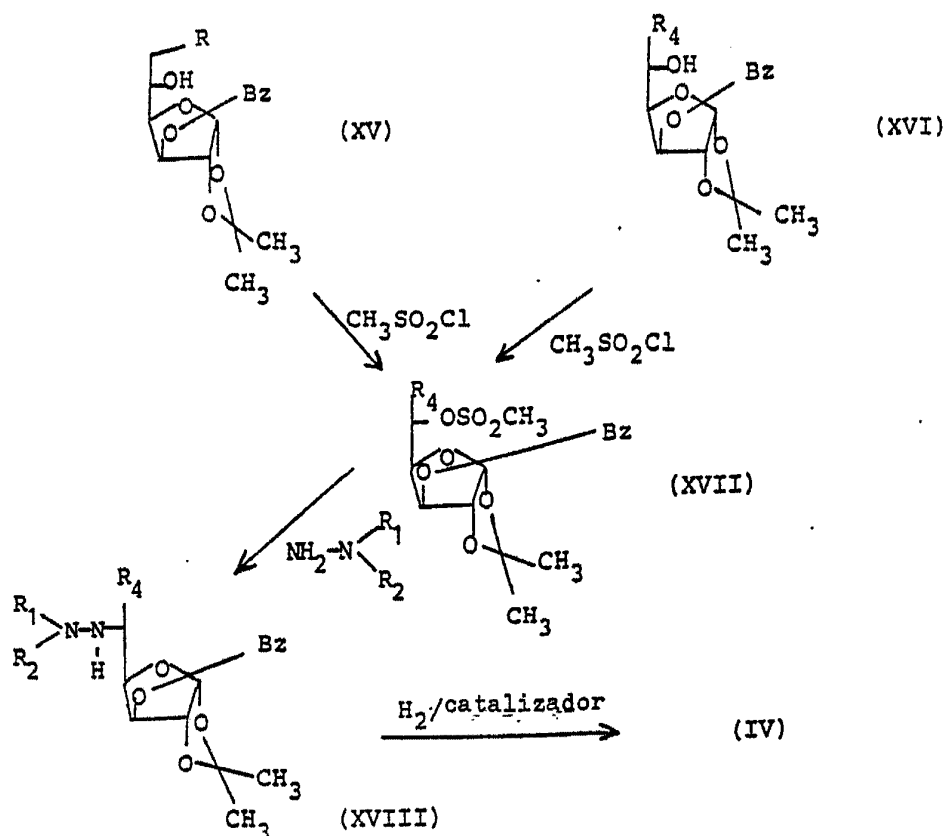
25 Los compuestos de fórmulas (IX) y (VII), donde R₃

ó bien R'_3 significa un grupo ciano, que se ha de reducir al grupo aminometilo, se protegen convenientemente antes de la reducción por reacción de cloruros de ácido carboxílico ó anhídridos de ácido carboxílico, especialmente por reacción con ésteres de C_1-C_4 -alquilo del ácido clorofórmico. Los grupos protectores se pueden disociar después de la hidrogenación ó en caso dado después de una ulterior reacción, facilmente en forma ácida ó básica.

La hidrólisis de los compuestos de fórmula (IV) a los compuestos de fórmula (V) se realiza convenientemente recogiendo los productos en forma de productos de adición del ácido sulfuroso. ($R_3 = SO_3H$) y liberando de éstos productos de adición de bisulfito los compuestos de fórmula (I) ($R_3 = OH$), como ya se ha mencionado, por tratamiento con bases, preferentemente hidróxidos alcalino-terreos, tales como $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$ ó, especialmente $Ba(OH)_2$.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener según métodos en sí conocidos, tal y como se muestra en el esquema de reacción a continuación, siendo conocidas por la literatura las condiciones de iniciación de las dos vías de reacción.



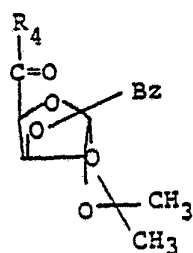


En el esquema de reacción tiene el grupo $-\text{CH}_2-\text{R}$ el significado de R_4 .

R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados indicados, Bz está por un grupo bencilo, especialmente un grupo 4-nitrobencilo.

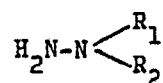
Los reactantes R^\ominus y R_4^\ominus se emplean, por ejemplo, como R_4MgHal , R_4Li , LiAlH_4 , $\text{H}_2/\text{catalizador}$, R^\ominus como alcoholato.

Los productos intermedios (XV) y (XVI) son compuestos ido. Los gluco-isómeros de (XVI) asimismo formados se han de separar en caso dado. Pero también se puede proceder oxidando los compuestos ido y gluco ó las mezclas de ambos en forma conocida, por ejemplo, con trióxido de cromo, a las cetonas de fórmula (XIX)



(XIX)

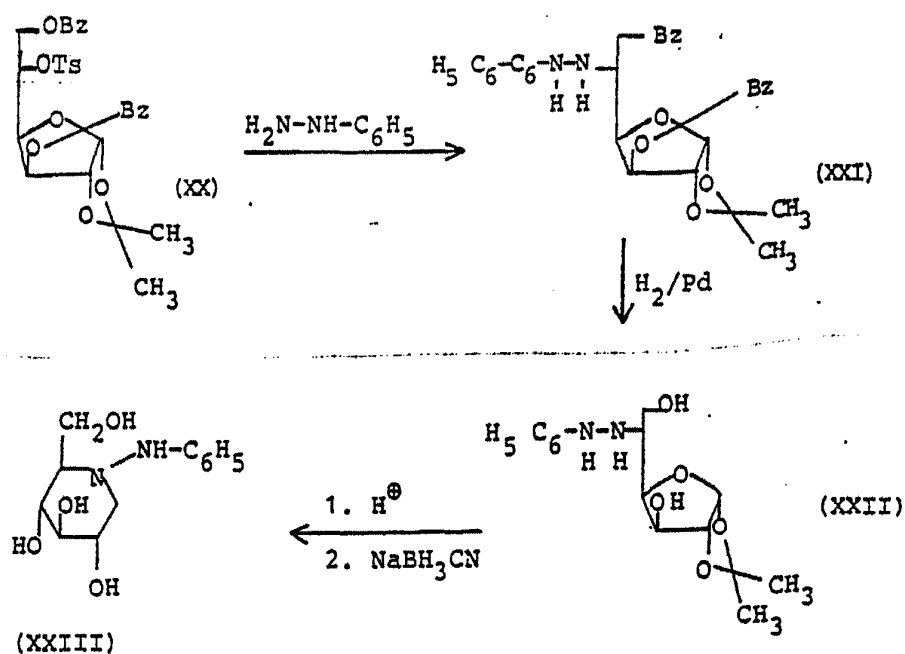
hacer reaccionar éstas cetonas ó el aldehído (XIV) ($R_4 = H$) con las hidrazinas de fórmula



- 5 reducir las hidrazonas que aquí se forman, por ejemplo, con $NaBH_4$ ó con $NaCNBH$ en alcohol/ácido acético glacial y separar cromatográficamente los gluco-isómeros de los ido-isómeros. Las aldehídohidrazonas se pueden hacer reaccionar, como ya se ha descrito anteriormente, con los compuestos organometálicos $R_4 MgBr$ ó $R_4 Li$ a una mezcla de ido/
- 10 gluco de la fórmula (XVIII) de la que en caso dado se separa el gluco-isómero por cromatografía.

La obtención de la N-fenilamino-1-desoxinojirimicina se describe a continuación en forma de ejemplo.

- 15 El compuesto de partida (XX) aquí empleado se conoce por la literatura.



La disociación del grupo protector isopropilideno de los compuestos de fórmula (IV) y (XXII) se efectúa en solución moderadamente ácida hasta débilmente ácida, preferentemente en un margen pH entre 1 y 4, en solución acuosa ó en un disolvente orgánico que contenga agua, miscible con agua. Como ácidos se pueden emplear ácidos minerales diluidos, tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico ó también ácidos orgánicos, tales como ácido acético. La reacción se efectúa preferentemente a presión atmosférica y a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

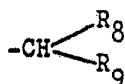
Para la elaboración del preparado de reacción se neutraliza el ácido ó se separa como sal ó con ayuda de un intercambiador de iones básico. El aislamiento de los compuestos de fórmula (I) donde R_3 es OH se efectúa entonces, en caso dado, mediante cuidadosa eliminación del disolvente, por ejemplo, por liofilización.

Una forma de ejecución preferente de la disociación

del grupo protector isopropilideno de los compuestos de fórmula (IV) y (XXII) consiste en saturar la solución acuosa ó alcohólica que contiene agua de los compuestos de fórmula (IV) y (XXII) con SO_2 dejando-
 5 la reposar durante varios días a temperaturas entre 20 y 80°C. Los compuestos de fórmula (I) se obtienen entonces como productos de adición de bisulfito ($\text{R}_3 = -\text{SO}_3\text{H}$) en la mayoría de los casos de buena cristalización, de los cuales se pueden liberar los compuestos de fórmula (I) ($\text{R}_3 = \text{OH}$) con ayuda de, por ejemplo, $\text{Ba}(\text{OH})_2$ acuoso.

La reducción de los compuestos de fórmula (I) donde
 10 de R_3 es OH a los compuestos de fórmula (I) donde R_3 es H se efectúa empleando hidruros de metal alcalino-boro, hidruros de metal alcalino-ciano-boro ó también de dialquilaminoboranos. Tiene preferencia el empleo de hidruro de sodio-ciano-boro en presencia de ácido acético glacial en solución acuosa ó en un disolvente orgánico que contenga
 15 agua, miscible con agua, tal como por ejemplo, dioxano, a temperatura ambiente ó, en caso dado, temperatura más elevada. Con especial preferencia se efectúa la reducción, sin embargo, catalíticamente con Pt ó Pd como catalizador ó en presencia de níquel-Raney. Aquí se trabaja preferentemente en solución acuosa a temperatura ambiente.

20 Los compuestos carbonilo para las reacciones (I) con $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}$ a (VIII) y (IX) a compuestos de fórmula (I), donde R_1 y R_2 significan



ó bien son conocidos ó se pueden obtener según procedimientos standard.

25 Como ejemplos típicos sean mencionados en detalle:

Los alquiloaldehídos de cadena recta ó ramificada, tal como formaldehído, acetaldehído, n-propanal, n-butanal, 2-metilpropanal, n-pentanal, 2-metilbutanal, 3-metilbutanal, 2,2-dimetilpropanal, n-hexanal, 2-etilbutanal, n-heptanal y n-octanal;

alquenilaldehydos tales como propenal, 2-metilpropenal, 2-butenal, 2-metil-2-butenal, 2-etil-2-hexenal; aldehidos cíclicos tal como ciclopropancarbaldehido, ciclopentancarbaldehido, ciclopentancetaldehido, ciclohexancarbaldehido; benzaldehido, o-, m- y p-tolueno-carbaldehido y fenilacetaldehido; ó alquilaldehydos de cadena recta ó ramificada, sustituidos por hidroxil, tales como 5-hidroxi-pentanal, 2-hidroxi-3-metilbutanal, 2-hidroxi-2-metilpropenal, 4-hidroxi-butanal, 2-hidroxi-propanal y 8-hidroxi-octanal; alquiloaldehidos de cadena recta y ramificada sustituidos por amino, tales como 5-aminopentanal, 2-aminopropanal, 3-aminopropanal, 4-aminobutanal, 2-amino-3-metilbutanal, 8-aminooctanal y los derivados de mono-N-alquilo de los mismos; y los alquilaldehydos de cadena recta y ramificada disustituidos por amino e hidroxil, tales como 2-hidroxi-5-aminopentanal, 3-hidroxi-3-metil-4-aminobutanal, 2-hidroxi-4-aminobutanal, 2-hidroxi-3-aminopropanal, 2-hidroxi-2-metil-3-aminopropanal, 2-amino-3-hidroxi-octanal y los derivados de mono-N-alquilo de los mismos.

Además:

Metoxi-acetaldehido, etoxi-acetaldehido, n-propoxi-acetaldehido, i-propoxi-acetaldehido, n-butoxi-acetaldehido, i-butoxi-acetaldehido, terc.-butoxi-acetaldehido, ciclopropilmetiloxi-acetaldehido, ciclopropoxi-acetaldehido, 2-metoxi-etoxi-acetaldehido, 2-etoxi-etoxi-acetaldehido, 2-metoxi(1-metil-etoxi)-acetaldehido, 2-etoxi(1-metil-etoxi)-acetaldehido, feniloxi-acetaldehido, 2-metoxi-2-metil-acetaldehido, 2-etoxi-2-metil-acetaldehido, 2-n-propoxi-2-metil-acetaldehido, 2-(i-propoxi)-2-metil-acetaldehido, 2-(n-butoxi)-2-metil-acetaldehido, 2-(i-butoxi)-2-metil-acetaldehido, 2-(terc.-butoxi)-2-metil-acetaldehido, 2-ciclopropilmetiloxi-2-metil-acetaldehido, 2-ciclopropiloxi-2-metil-acetaldehido, 2-metoxi-etoxi- α -metil-acetaldehido, 2-etoxi-etoxi- α -metil-acetaldehido,

2-metoxi-(1-metil-etoxi)- α -metil-acetaldehido, 2-metoxi-2,2-dimetil-acetaldehido, 2-etoxi-2,2-dimetil-acetaldehido, 2-ciclopropilmetiloxi-acetaldehido, 2- ω -butoxi-2,2-dimetil-acetaldehido, metiltio-acetaldehido, etiltio-acetaldehido, n-propiltio-acetaldehido, i-propiltio-acetaldehido, ciclopropilmetiltio-acetaldehido, 3-metoxi-propanal, 3-etoxi-propanal, 3-n y 3-i-propoxi-propanal, 3-n, 3-i- y 3-terc.-butoxi-propanal, 3-ciclopropiloxi-propanal, 3-ciclopropilmetiloxi-propanal, 3-metoxi-3-metil-propanal, 3-etoxi-3-metil-propanal, 3-n- y 3-i-propoxi-3-metil-propanal, 3-n-, 3-i-, y 3-terc.-butoxi-3-metil-propanal, 2-, 3- y 4-metoxi-butanal, 2-, 3- y 4-etoxi-butanal, 2-metiltio-propanal, 2-etiltio-propanal, 3-metiltio-propanal, 3-etiltio-propanal, 2-metiltio-butanal, 3-metiltio-butanal, 4-metiltio-butanal, furfurool, tetrahidrofurfurool, tiofeno, 5-bromotiofeno, 5-metilfurfurool, piram-carbaldehido.

Además, como cetonas sean mencionadas como ejemplo:

Acetona, metiletilcetona, metil-n-propilcetona, dietilcetona, metilbutilcetona, ciclopentanona, di-n-propil-cetona, ciclohexanona, 3-metilciclohexanona, 4-metilciclohexanona, acetofenona, propiofenona, butirofenona, fenilacetona, p-metoxiacetofenona, m-nitroacetofenona.

Como agente reductor donador de hidrógeno se puede emplear, por ejemplo, ácido fórmico (reacción según Leuckart-Wallach). El ácido fórmico se emplea en gran exceso. Con formaldehido como componente carbonilo se puede realizar la reacción en solución acuosa, con cetonas y aldehidos menos reaccionables en ácido fórmico anhidro. Las temperaturas de reacción se encuentran entre 100° y 200°C, en caso dado, la reacción se habrá de realizar en un autoclave.

Como agente reductor, donador de hidrógeno, se puede emplear tanto para la alquilación reductiva como también para la

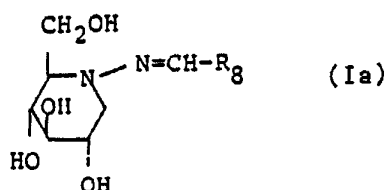
reducción de las hidrazinas, por ejemplo, (VIII), hidruros de metal alcalino-ciano-boro, dialquilaminoboranos e hidruros de metal alcalino-boro. En ésta variante de procedimiento tiene especial preferencia el empleo de hidruro de sodio-ciano-boro.

5 La reacción se realiza en general a temperatura ambiente. Pero también puede ser favorable calentar a temperatura de reflujo.

El procedimiento se realiza generalmente en un disolvente inerte. Si bien se pueden utilizar disolventes apróticos libres de agua (por ejemplo, tetrahidrofurano, cuando el agente reductor es un dialquilaminoborano, tal como dimetilaminoborano), se emplea generalmente, sin embargo, un disolvente prótico. Como tal es especialmente adecuado un alcohol inferior, pero también se pueden utilizar agua ó un alcohol inferior acuoso (por ejemplo, metanol ó etanol acuoso) ú otros sistemas de disolventes acuoso, tales como, 10 por ejemplo, dimetilformamida acuoso, triamida de ácido hexametilfosfórico acuosa, tetrahidrofurano acuoso ó etilenglicoldimetiléter acuoso. 15

El procedimiento se realiza generalmente en un pH desde 1 hasta 11, teniendo preferencia un pH entre 4 y 7. 20

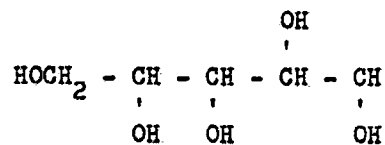
Como ejemplos de los compuestos de la presente invención sean mencionadas las siguientes sustancias activas:



donde

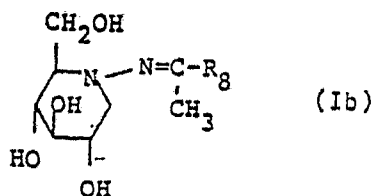
25 R_8 significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, n-hexilo, n-undecilo, ciclopentilo, hidroximetilo, metoximetilo, 2-fenilsulfonilamino-etilo, vinilo, carboxi, fenilo, bencilo, 4-clorofenilo, 3-fluorfenilo,

2-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-nitrofenilo, benzoilo, 3-metoxifenilo, 2-carboxifenilo, fur-2-ilo, pirid-3-ilo y un resto de fórmula



5

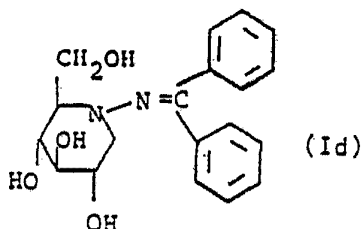
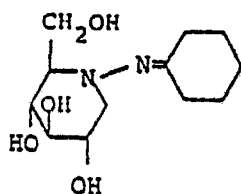
Compuestos según la presente invención son, además aquellos de fórmula



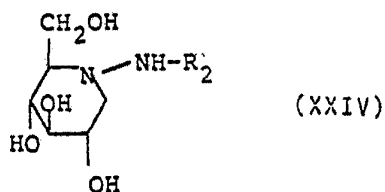
donde R_8 significa metilo, fenilo ó 2-feniletilo.

10

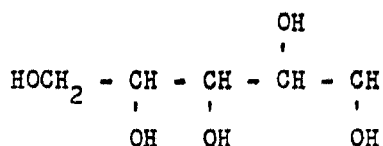
A los compuestos de la presente invención pertenecen además los compuestos de las fórmulas



Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula

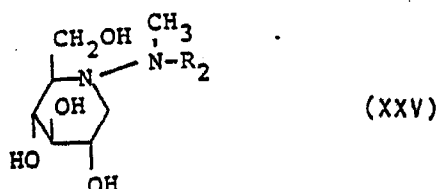


donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-butilo, n-heptilo, n-dodecilo, ciclopentilmetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxietilo, 3-fenilsulfonilaminopropilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-feniletilo, 4-clorobencilo, 3-fluorbencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxi-bencilo, 4-dimetilaminobencilo, fenilo, fenilcarbonilmetilo, 3-metoxibencilo, 2-carboxibencilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo, difenilmetilo, 1-metil-3-fenilpropilo ó un resto de fórmula



10

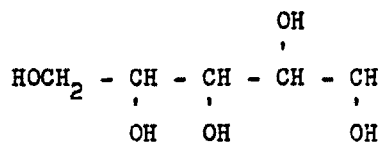
Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



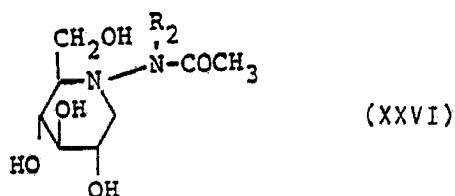
15

donde R_2 significa metilo, etilo, n-propilo, iso-butilo, n-heptilo, n-dodecilo, ciclopentilmetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxietilo, 3-fenilsulfonilaminopropilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-feniletilo, 4-clorobencilo, 3-fluorbencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxi-bencilo, 4-dimetilaminobencilo, fenilo, fenilcarbonilmetilo, 3-metoxibencilo, 3-carboxibencilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo, difenilmetilo, 1-metil-3-fenilpropilo ó un resto de fórmula

20

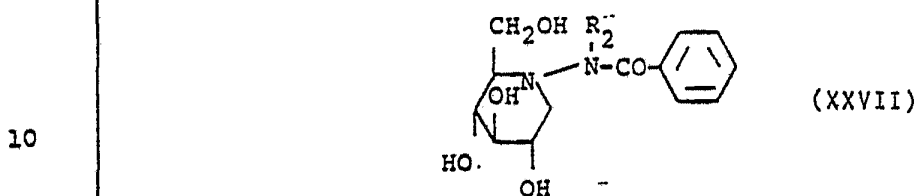


Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



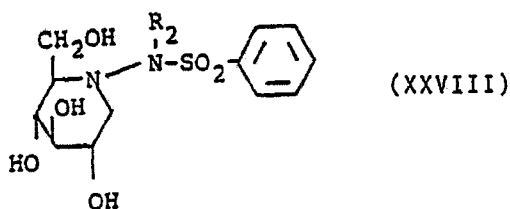
5 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, heptilo, 2-hidroxi-etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo y 1-feniletilo.

Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



10 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, heptilo, 2-hidroxi-etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo y 1-feniletilo.

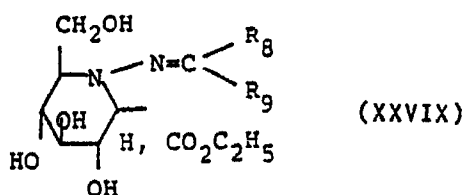
15 Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, heptilo, 2-

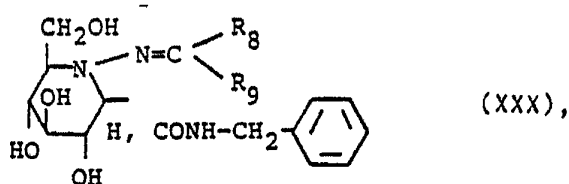
hidroxietilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo y 1-feniletilo.

5 Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



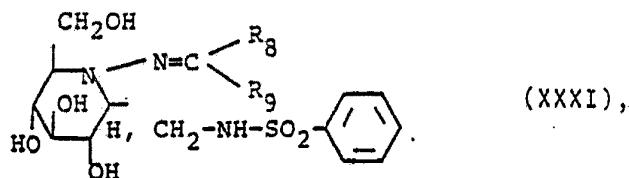
10 donde R_8 significa hidrógeno y R_9 significa hidrógeno, metilo, isopropilo, n-hexilo, hidroximetilo, vinilo, carboxilo, fenilo, bencilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, fur-2-ilo, pirid-3-ilo, R_8 está por metilo y R_9 significa metilo ó fenilo, y R_8 y R_9 juntos con el átomo de carbono están por ciclohexilo.

Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



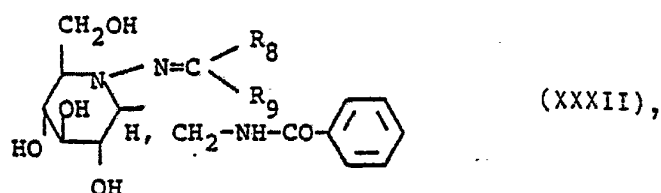
15 donde R_8 significa hidrógeno y R_9 significa hidrógeno, metilo, isopropilo, n-hexilo, hidroximetilo, vinilo, carboxilo, fenilo, bencilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, fur-2-ilo, pirid-3-ilo, R_8 está por metilo y R_9 significa metilo ó fenilo y R_8 y R_9 juntos con el átomo de carbono están por carboxilo.

20 Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



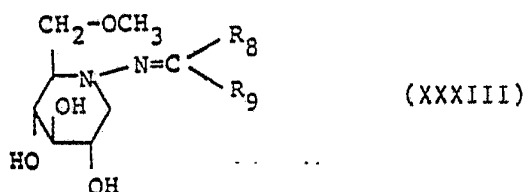
donde R_8 significa hidrógeno y R_9 significa hidrógeno, metilo, isopropilo, n-hexilo, hidroximetilo, vinilo, carboxilo, fenilo, bencilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, fur-
 2-ilo, pirid-3-ilo, R_8 está por metilo y R_9 significa metilo ó fenilo
 y R_8 y R_9 juntos con el átomo de carbono están por ciclohexilo.

Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



donde R_8 significa hidrógeno y R_9 significa hidrógeno, metilo, isopropilo, n-hexilo, hidroximetilo, vinilo, carboxilo, fenilo, bencilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, fur-
 2-ilo, pirid-3-ilo, R_8 está por metilo y R_9 significa metilo ó fenilo
 y R_8 y R_9 junto con el átomo de carbono están por ciclohexilo.

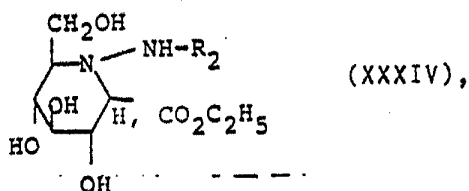
Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



donde R_8 significa hidrógeno y R_9 significa hidrógeno, metilo, isopro-

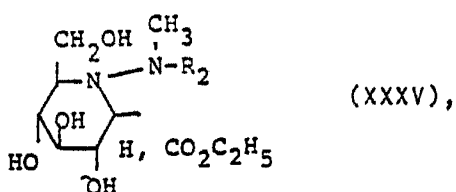
pilo, n-hexilo, hidroximetilo, vinilo, carboxilo, fenilo, bencilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, fur-2-ilo, pirid-3-ilo, R_8 está por metilo y R_9 significa metilo ó fenilo y R_8 y R_9 junto con el átomo de carbono están por ciclohexilo.

5 Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



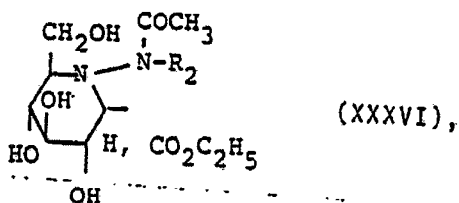
10 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxietilo, alilo, carboximetilo, bencilo 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



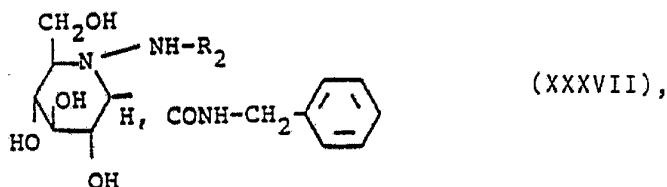
15 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxietilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

20 Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



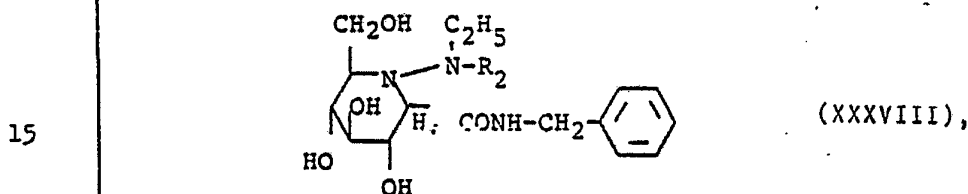
5 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxi-etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



10 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxi-etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

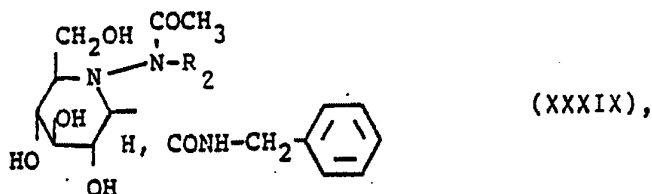
Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



15 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxi-etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-

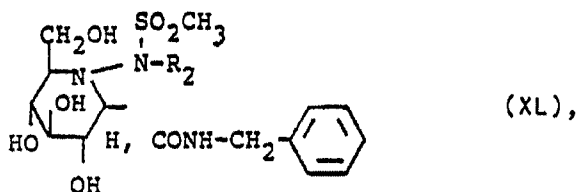
ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



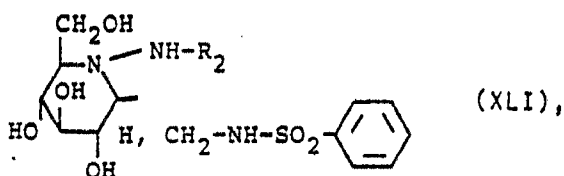
5 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxietilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

10 Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



15 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxietilo, alilo, carboximetilo, bencilo 2-feniletilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

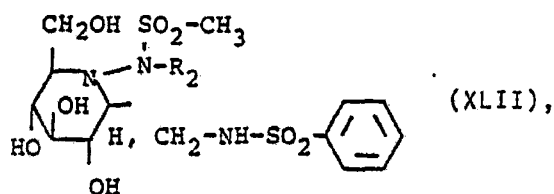
Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxi-etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxi-bencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

5

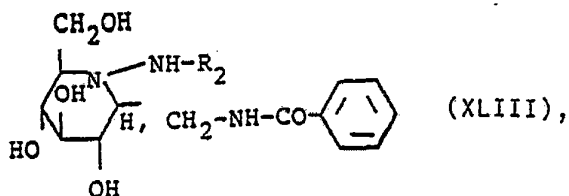
Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



10

donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxi-etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxi-bencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula

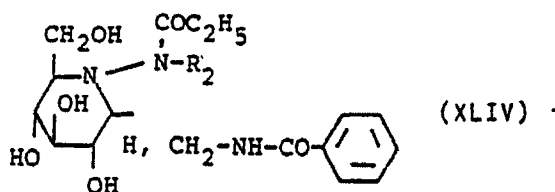


15

donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxi-etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxi-bencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

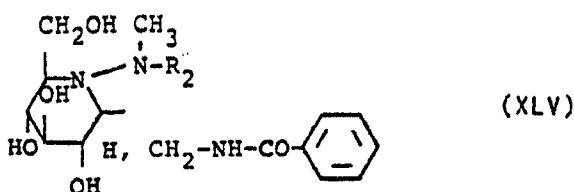
20

Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



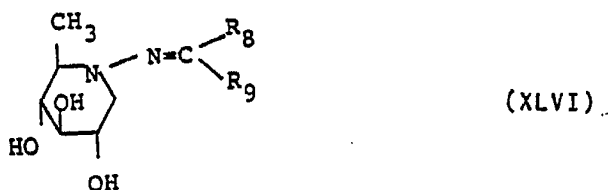
5 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxi-
 etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobenci-
 lo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-
 3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

Otros compuestos según la presente invención cor-
 responden a la fórmula



10 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-
 hidroxietilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobenci-
 lo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-
 ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo.

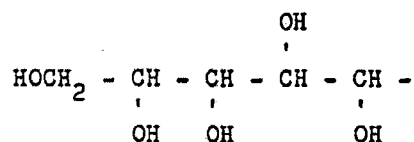
Otros compuestos según la presente invención cor-
 responden a la fórmula



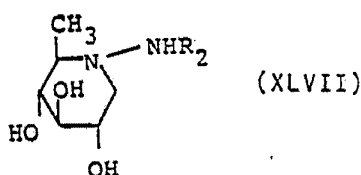
15

donde R_8 significa hidrógeno y R_9 significa hidrógeno, metilo, etilo,
 isopropilo, n-heptilo, n-undecilo, n-ciclopentilo, hidroximetilo, meto-

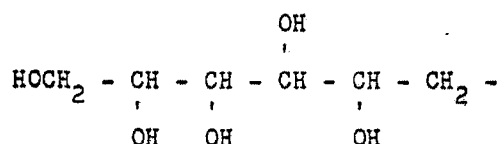
ximetilo, 2-fenilsulfonilaminoetilo, vinilo, carboxi, fenilo, bencilo, 4-clorofenilo, 3-fluorfenilo, 2-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-nitrofenilo, benzoilo, 3-metoxifenilo, 2-carboxifenilo, fur-2-ilo, pirid-3-ilo, R₈ está por metilo y R₉ significa metilo, fenilo ó 2-fenetilo, R₈ y R₉ significa fenilo, R₈ y R₉ juntos con el átomo de carbono están por ciclohexilo y R₈ significa hidrógeno y R₉ significa un resto de fórmula



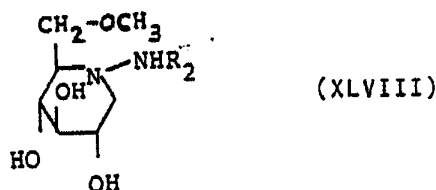
Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



donde R₂ significa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, n-heptilo, n-didecilo, ciclopentilmetilo, 2-hidroxi etilo, 2-metoxietilo, 3-fenilsulfonilaminopropilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-feniletilo, 4-clorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, 4-dimetilaminobencilo, fenilo, fenilcarbonilmetilo, 3-metoxibencilo, 2-carboxibencilo, fur-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo, 1-feniletilo, difenilmetilo, 1-metil-3-fenilpropilo ó un resto de fórmula



Otros compuestos según la presente invención corresponden a la fórmula



5 donde R_2 significa hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, n-heptilo, 2-hidroxi-
 etilo, alilo, carboximetilo, bencilo, 2-fenetilo, 4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 4-hidroxibencilo, fenilo, fur-2-ilmetilo, pirid-
 3-ilmetilo, isopropilo, ciclohexilo ó 1-feniletilo.

10 Las sustancias de la presente invención son inhibidoras de las α -glucosidasas del tracto gastrointestinal. Pueden por lo tanto inhibir la digestión de los carbohidratos. Además inhiben la absorción de la coles-
 terina y de los triglicéridos desde el intestino. Por lo tanto son adecuados como terapéuticos para:

15 Prediabetes, gastritis, obstipación, caries, infecciones del tracto gastro-intestinal, meteorismo, flatulencia, hipertensión, arteroesclerosis y en especial adipositas, diabetes e hiperlipoproteí-
 mia.

20 Para ensanchar el espectro de eficacia puede ser recomendable combinar inhibidores de las glicosidohidrolasas que se complementan entre sí en su efecto, bién se trate de combinaciones de los inhibidores según la presente invención entre sí ó de combinaciones de los inhibidores según la presente invención con otros
 ya conocidos. Así puede ser por ejemplo, conveniente combinar inhibidores de la sacarasa, según la presente invención con inhibidores de amilasa ya conocidos.

25 En algunos casos son también ventajosas las combinaciones de los inhibidores según la presente invención con

antidiabéticos orales conocidos (derivados de sulfonilúrea β -
citotrópicos y/ó biguanidas actuadores sobre el azúcar de la sangre)
así como con sustancias activas reductoras de los lípidos de la
sangre, tales como, por ejemplo, clofibrato, ácido nicotínico, coles-
tiramina y otras.

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

Los preparados farmacéuticos pueden contener una
cantidad mayor ó menor del inhibidor, por ejemplo, 0,1 % hasta
99,5 % en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farma-
céuticamente compatible, pudiendo contener el excipiente uno ó va-
rios diluyentes sólidos, semi-sólidos ó líquidos, materiales de
carga y/ó agentes auxiliares de la formulación no-tóxicos, inertes
y farmacéuticamente compatibles. Tales preparados farmacéuticos se
presentan preferentemente en forma de unidades de dosificación, es
decir, unidades físicamente discretas conteniendo una cantidad de-
terminada del inhibidor, que corresponden a una fracción ó a un
múltiplo de la dosis que es necesaria para provocar el efecto in-
hibidor deseado. Las unidades de dosificación pueden contener 1, 2,
3, 4 ó más dosis individuales ó 1/2, 1/3 ó 1/4 de una dosis indi-
vidual. Una dosis individual contiene preferentemente una cantidad
suficiente de sustancia activa para en una aplicación según uno de
los esquemas de dosificación previamente determinado de una ó va-
rias unidades de dosificación lograr el efecto inhibidor deseado,
administrándose una dosis entera, media, ó un tercio ó un cuarto
de la dosis diaria generalmente en todas las comidas principales
y secundarias diarias. También se pueden ingerir otros medios te-
rapéuticos. Si bien la dosificación y el esquema de dosificación
en todos los casos pudiera estar cuidadosamente equilibrado, bajo

utilización del juicio del especialista y bajo observación de la edad, del peso y del estado del paciente, la clase y gravedad de la enfermedad, la dosis se encontrará generalmente en una zona entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1×10^4 SIE/kg del peso corporal por día. En algunos casos se logrará aquí un efecto terapéutico suficiente con una dosis algo menor, mientras en otros casos será necesaria una dosis mayor.

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

Los polvos se preparan por desmenuzación de la sustancia a un tamaño adecuado y mezclados con un excipiente farmacéutico asimismo desmenuzados. Si bien se emplea normalmente para esta finalidad un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, fécula, lactosa, sacarosa ó glucosa, y de hecho también aquí se puede emplear es conveniente utilizar un carbohidrato no metabolizable, tal como por ejemplo, un derivado de celulosa.

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

Las cápsulas se pueden preparar mediante la elaboración de la mezcla de polvos arriba descrita y llenado en revestimientos de gelatina ya formados. La mezcla pulverulenta se puede mezclar antes del proceso de llenado con agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, gel de sílice, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio ó polietilenglicol sólido. La mezcla se puede mezclar en caso dado con un desintegrador ó facilitador de la disolución, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, ó carbonato sódico para, al ingerir las cápsulas mejorar la adhe-

sibilidad del inhibidor.

Para confeccionar las tabletas se prepara, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, de grano basto ó fino y se agrega un lubricante y un desintegrador. De ésta mezcla se conforman

5 tabletas. Una mezcla pulverulenta se prepara mediante mezcla de la sustancia que se desmenuzó en forma adecuada y se complementa con un diluyente ú otra sustancia excipiente como arriba descrito. En caso dado se agrega un aglutinante, por ejemplo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatina ó polivinilpirrolidonas, un retardador de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorcpción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria

10 y/ó agente de adsorcpción, tal como, por ejemplo, bentonita, caolína, ó fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta se puede granular junto con un aglutinante, tal como, por ejemplo, un jarabe, pasta de fécula, mucosidad de acacias ó soluciones de materiales celulósicos ó polímeros. Después se pasa el producto a través de un tamiz basto. Como alternativa se puede pasar la mezcla pulverulenta a través de una máquina confeccionadora de tabletas y desmenuzar los trozos conformados en forma desigual a un tamaño de granulometría deseado.

15 Para que los gránulos formados no se queden atascados en las toberas que forman las tabletas se pueden dotar de un lubricante, tal como, por ejemplo, ácido esteárico, sal de estearato, talco ó aceite mineral. Esta mezcla hecha deslizante se prensa entonces en forma de tabletas. Las sustancias activas se pueden reunir también con

20 excipientes inertes de libre fluidez y prensarse directamente a tabletas omitiendo las etapas de granulación ó desmenuzación. El producto se puede dotar de un revestimiento rptotector claro ú opaco, por ejemplo, un revestimiento de laca, un revestimiento de azucar ó sustancias polímeras ó un revestimiento pulido de acero.

25 A éste recubrimiento se les pueden agregar colorantes para que se

30

puedan diferenciar las distintas unidades de dosificación.

Las formas de preparación de administración oral, tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, se pueden preparar en unidades de dosificación de manera que una cantidad

5 de preparado determinada contenga una cantidad de sustancia activa determinada. Los jarabes se pueden preparar disolviendo la sustancia activa en una solución acuosa que contenga sustancias sazonantes adecuadas; los elixires se obtienen empleando excipientes alcoholes no tóxicos. Las suspensiones se pueden preparar por dis-

10 persión del compuesto en un excipiente no tóxico. También se pueden agregar facilitadores de la disolución y agentes emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos y ésteres de sorbita polioxietilénica, agentes de conservación, aditivos mejoradores del sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta, sacarina y simi-

15 lares.

Instrucciones sobre la dosificación se pueden indicar en las cápsulas. Además, la dosificación se puede asegurar de manera que la sustancia activa sea cedida con retraso, por ejemplo, manteniendo la sustancia activa en sustancias polímeras, ceras

20 ó similares.

Adicionalmente a las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas, también se pueden preparar alimentos conteniendo éstas sustancias activas: por ejemplo, azúcar, pan, productos de la patata, zumos de fruta, cerveza, chocolate y otras confituras y

25 conservas, tales como, por ejemplo, mermelada, agregándose a éstos productos una cantidad terapéuticamente eficaz de como mínimo uno de los inhibidores de la presente invención.

Los alimentos preparados empleando las sustancias activas de la presente invención son adecuados tanto para la dieta

30 en pacientes que sufren de perturbaciones en el metabolismo como

también para el alimento de personas sanas en el sentido de una alimentación preventiva de las perturbaciones en el metabolismo.

Los inhibidores según la presente invención muestran además la propiedad de influenciar en los animales en gran escala la proporción de la grasa indeseada con respecto a la carne pobre en grasas deseada (carne magra) a favor de la carne magra. Esto es de especial importancia para la cría y mantenimiento de animales útiles en la agricultura, por ejemplo, en la cría y ceba porcina, pero también de considerable importancia para la cría y mantenimiento de otros animales útiles y animales de adorno. El empleo de los inhibidores puede conducir además a una considerable racionalización de la alimentación de los animales, tanto temporal, cuantitativa como también cualitativamente. Como producen un cierto retardo de la digestión se prolonga el tiempo de residencia de los nutrientes en el tracto digestivo con lo que se permite una alimentación ad libitum ligada a poco gasto. Además, al emplear los inhibidores de la presente invención se presenta en muchos casos un considerable ahorro en piensos proteínicos valiosos.

Las sustancias activas se pueden emplear por lo tanto prácticamente en todos los terrenos de la alimentación animal como medio para reducir la formación de grasas, así como para ahorrar las albúminas alimenticias.

La eficacia de las sustancias activas es aquí ampliamente independiente de la clase y del sexo de los animales. Especialmente valiosas resultan las sustancias activas en las clases de animales que en general ó en determinados periodos de su vida, tienden a una mayor formación de grasas.

Como animales en los cuales los inhibidores se pueden emplear para reducir la formación de grasas y/ó para ahorrar las albúminas alimenticias, sean mencionados, por ejemplo, los

siguientes animales útiles y de adorno: Los animales de sangre caliente, tales como reses, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos, perros, conejos, animales de piel, por ejemplo, martas, chinchillas, otros animales de adorno, por ejemplo, cobayas y hamster, animales de laboratorio y zoos, por ejemplo, ratas, ratones, monos, etc., aves, por ejemplo, cebones, gallinas, gansos, patos, pavos, palomas, papagayos y canarios y seres de sangre fría, tales como peces, por ejemplo, carpas y reptiles, por ejemplo, serpientes.

La cantidad de las sustancias activas que se administra a los animales para lograr el efecto deseado, se puede variar ampliamente debido a las ventajosas propiedades de las sustancias activas. Se encuentra preferentemente en aproximadamente 0,5 mg hasta 2,5 g, especialmente 10 hasta 100 mg/kg de alimento por día. La duración de la administración puede ascender desde pocas horas ó días hasta varios años. La cantidad adecuada de sustancia activa, así como la duración adecuada de la administración están en estrecha relación con la finalidad de la alimentación. Dependen especialmente de la clase, de la edad, del sexo, del estado de salud y de la clase del mantenimiento de los animales y es fácilmente determinable por cualquier especialista.

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

Las sustancias activas se pueden administrar como sustancias puras ó en forma formulada, entendiéndose la forma formulada tanto como mezcla previa, ésto es en mezcla con excipientes inertes no tóxicos de cualquier clase, así como también como parte de una ración total en forma de un pienso adicional ó bien como componente de la mezcla de un pienso mixto solo. Queda incluida también la aplicación de preparados adecuados a través del agua de beber.

Las sustancias activas se pueden administrar, en caso dado en forma formulada, también junto con otras materias nutrientes y sustancias activas, por ejemplo, sales minerales, elementos en huellas, vitaminas, albúminas, portadores de energía (por ejemplo, fécula, azúcar, grasas), colorantes y/ó sazonantes ú otros aditivos a los piensos, tales como, por ejemplo, fomentadores del crecimiento, todo ello en forma adecuada. Las sustancias activas se pueden administrar a los animales antes, durante ó después de la administración de los alimentos.

Es recomendable la administración oral junto con el pienso y/ó el agua de beber, donde según las necesidades las sustancias activas se agregan a la cantidad total ó solo a parte de el pienso y/ó del agua de beber.

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

El pienso y/ó el agua de beber puede contener, por ejemplo, las sustancias activas de la presente invención en una concentración de un 0,001 hasta 5,0 %, especialmente 0,02 hasta

2,0 % (en peso). El nivel óptimo de la concentración de la sustancia activa en el pienso y/ó en el agua de beber depende especialmente de la cantidad de la recepción de pienso y/ó de agua de beber por los animales y se puede determinar facilmente por cualquier especialista.

La clase del pienso y su composición aquí no tiene importancia. Se pueden emplear todas las composiciones de pienso usuales, comerciales ó especiales, que preferentemente contienen el equilibrio usual necesario para una alimentación equilibrada de sustancias energéticas y albúminas, inclusive vitaminas y sustancias minerales. El pienso se puede componer, por ejemplo, de sustancias vegetales, por ejemplo, salvados de torta de aceite, salvados de trigo, productos secundarios del trigo, pero también de heno, piensos fermentados, remolachas y otras plantas alimenticias, de sustancias animales, por ejemplo, productos cárnicos del pescado, harinas de hueso, grasas, vitaminas, por ejemplo, A, D, E, K y complejo B, así como fuentes de proteínas especiales, por ejemplo, levaduras, así como aminoácidos especiales y sustancias minerales y elementos en huellas, tales como, por ejemplo, fósforo y hierro, cinc, manganeso, cobre, cobalto, yodo etc.

Las mezclas previas pueden contener preferentemente desde un 0,1 hasta 50 %, especialmente un 0,5 hasta 5,0 % (en peso) de, por ejemplo, N-amino-1-desoxinojirimicina además de excipientes comestibles arbitrarios y/ó sales minerales, por ejemplo, cal de pienso ácido carbónica y se preparan según los métodos de mezcla usuales.

Los piensos mixtos contienen preferentemente un 0,001 hasta 5,0 %, especialmente un 0,02 hasta 2,0 % (en peso), por ejemplo, de N-amino-1-desoxinojirimicina, además de los componentes en bruto usuales de un pienso mixto, por ejemplo, salvados

de trigo ó productos secundarios del trigo, salvados de torta de aceite, albúminas animales, minerales, elementos en huellas y vitaminas. Se pueden preparar según los métodos de mezcla usuales.

5 En las mezclas previas y en los piensos mixtos se pueden proteger preferentemente las sustancias activas en caso dado también mediante agentes adecuados recubridores de su superficie, por ejemplo, con ceras no tóxicas ó gelatina, contra los efectos del aire, de la luz y/ó de la humedad.

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

200 g de trigo, 340 g de maiz, 360,3 g de salvado de soja, 60 g de sebo de vaca, 15 g de de fosfato dicálcico, 10 g de carbonato cálcico, 4 g de sal común yodada, 7,5 g de mezcla de
15 vitaminas-minerales y 3,2 g de mezcla previa de sustancia activa, dán, después de una esmerada mezcla, 1 kg de pienso.

La mezcla de vitamina-mineral se compone de:

6000 I.E. de vitamina A, 1000 I.E. de vitamina D₃,
10 mg de vitamina E, 1 mg de vitamina K₃, 3 mg de riboflavina, 2 mg
20 de piridoxina, 20 mcg de vitamina B₁₂, 5 mg de pantotenato cálcico,
30 mg de ácido nicotínico, 200 mg de cloruro colínico, 200 mg de
Mn SO₄ x H₂O, 140 mg de Zn SO₄ x 7H₂O, 100 mg de Fe SO₄ x 7H₂O y
20 mg de Cu SO₄ x 5H₂O.

25 La mezcla previa de sustancia activa contiene, por ejemplo, N-amino-L-desoxinojirimicina en la cantidad deseada, por ejemplo, 1600 mg y, adicionalmente 1 g de DL-metionina así como tanta harina de soja, de manera que se formen 3,2 g de mezcla previa.

30 Ejemplo para la composición de un pienso mixto para cerdos que contiene una sustancia activa de fórmula I:

630 g de salvado de trigo para piensos (compuesto de 200 g de salvado de maiz, 150 g de salvado de cebada, 150 g de salvado de avena y 130 g de salvado de trigo), 80 g de harina de pescado, 60 g de salvado de soja, 53,8 g de harina de tapioca, 38 g de levadura de cerveza, 50 g de mezcla de vitaminas-minerales para cerdos (composición, por ejemplo, como para el pienso de los pollitos), 30 g de harina de torta de linaza, 30 g de pienso de maiz, 10 g de aceite de soja, 10 g de melaza de caña de azucar y 2 g de mezcla previa de sustancia activa (composición, por ejemplo, como para el pienso de los pollitos) dán, después de mezclar es-
meradamente 1 kg de pienso.

Las mezclas de piensos indicadas están ajustadas preferentemente para la cría y cebado de pollos ó bién cerdos, pero se pueden utilizar sin embargo, en igual ó composición similar también para la cría y cebado de otros animales.

Los inhibidores se pueden emplear individualmente ó también mezclados entre sí en mezclas arbitrarias.

Ensayo de inhibición de sacarasa in vitro

El ensayo de inhibición de sacarasa in vitro permite la determinación de la actividad inhibidora de las enzimas de una sustancia por la comparación de la actividad del complejo de disacaridasas intestinales solubilizadas en presencia ó bién bajo ausencia (así llamado valor al 100 %) del inhibidor. Como sustrato que determina la especificidad del ensayo de inhibición sirve aquí una sacarosa prácticamente libre de glucosa (glucosa < 100 ppm); la determinación de la actividad enzimática se basa en la determinación espectrofotométrica de la glucosa liberada mediante glucosa-dehidrogenasa y nicotinamida-adenina-dinucleótido como cofactor.

Una unidad inhibidora de sacarasa (SIE) está definida como aquella actividad inhibidora que en un preparado de ensayo definido reduce una actividad sacarolítica previamente dada en una unidad (unidad de sacarasa = SE); la unidad de sacarasa está aquí definida como aquella actividad enzimática que bajo condiciones previamente dadas disocia un μ mol de sacarosa por min y así conduce a la liberación de cada vez un μ mol de glucosa que se determina en el ensayo, y fructosa, que no queda recogida en el ensayo.

El complejo de disacaridasas intestinales se obtiene de la mucosa del intestino delgado de cerdos por digestión triptica, precipitación de un 66 % de etanol a -20°C , recepción del precipitado en 100 mM de tampón de fosfato, pH 7,0 y finalmente diálisis contra el mismo tampón.

10 μ l de una solución de prueba, que se ha preparado de manera que la extinción del preparado de ensayo se encuentre como mínimo en un 10 %, pero sin embargo no más de un 25 % por debajo del valor 100 %, se mezcla con 100 μ l de una dilución del complejo de disacaridasas intestinales en 0,1 M de tampón de maleinato, pH 6,25, y se incuba previamente durante 10 minutos a 37°C . El diluido del complejo de disacaridasa se ajustará a una actividad de 0,1 SE/cc.

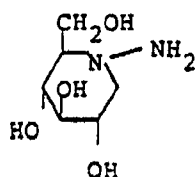
A continuación se inicia la reacción sacarolítica mediante adición de 100 μ l de una solución 0,4 M de sacarosa ("SERVA 35579") en 0,1-M de tampón de maleinato, pH 6,25, y después de una duración de la incubación de 20 minutos a 37°C se para mediante la adición de 1 cc de reactivo de glucosa-dehidrogenasa (1 botellita de mezcla de glucosa-dehidrogenasa-mutarotasa liofilizada (MERCK 14053) y 331,7 mg de β -nicotinamida-adenin-dinucleótido (ácido libre, "BOEHRINGER" grado de pureza I) disueltos en 250 cc

de 0,5-m de tampón tris, pH 7,6.). Para demostrar la glucosa se incubaba durante 30 minutos a 37°C y finalmente se fotometrizaba a 340 nm contra un testigo de reacción (con enzima, pero sin sacarosa).

El cálculo de la actividad inhibidora de los inhibidores queda dificultada debido a que ya pequeñas variaciones en el sistema de ensayo, por ejemplo, un valor 100 % que varíe ligeramente entre determinación y determinación son de una influencia no despreciable en el resultado del ensayo. Esta dificultad se evita desarrollando con cada determinación un standard; como standard sirve un inhibidor de sacarasa de fórmula $C_{25}H_{43}O_{18}N$, que presenta una actividad inhibidora específica de 77 700 SIE/g y que en las cantidades empleadas de 10 hasta 20 ng en el ensayo conduce a una inhibición de la magnitud arriba especificada. Conociendo la diferencia de las extinciones a 340 nm del valor 100 % y del preparado inhibido por el standard se puede calcular de las diferencias de extinción del valor 100 % y por el preparado inhibido por la solución de muestra bajo consideración de la cantidad de inhibidor empleada en forma conocida su actividad específica inhibidora, expresado en unidades inhibidoras de sacarasa por gramo (SIE/g).

Ejemplo 1

25 N-amino-1-desoxinojirimicina

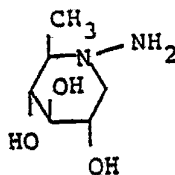


A 82 g de 1-desoxinojirimicina en 600 cc de HCl 2-n se agregan a 0°C en porciones 69 g de nitrito sódico y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Después se pone alcalino con 1 litro de solución concentrada de amoníaco, se mezcla bajo enfriamiento con hielo, en porciones, con 166 g de polvo de zinc, se agita durante la noche a temperatura ambiente y se hierve durante 3 horas bajo reflujo. Después de enfriar se separa el precipitado por filtración, el volumen se concentra en vacío a 200 cc, el precipitado se separa por filtración, se lava con agua y el filtrado se hierve con 800 cc de etanol. De la solución filtrada en caliente cristaliza la N-amino-1-desoxinojirimicina que se vuelve a recrystalizar aún dos veces con etanol/agua. Rendimiento 35 g, punto de fusión 186 hasta 189°C.

Las lejías madres recogidas se evaporan y el residuo se cromatografía en 500 g de gel de sílice (granulometría 0,063 hasta 0,2 mm) con etanol-agua (10:2) como eluyente. Se obtienen otros 27 g de rendimiento.

Ejemplo 2

N-amino-1,6-didesoxinojirimicina



A 4,5 g de 1,6-didesoxinojirimicina en 37 cc de HCl 2-n se gotean a 0°C 6,3 g de nitrito sódico en 30 cc de agua, se agita durante 2 horas y se deja reposar durante la noche en la nevera. Después se agregan, bajo enfriamiento con hielo, 180 cc de solución

concentrada de amoníaco y a continuación a 0 hasta 20°C 16 g de polvo de zinc. Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, se hierve aún durante 2 horas bajo reflujo, después de enfriar se separa por filtración del precipitado y el filtrado se evapora hasta sequedad.

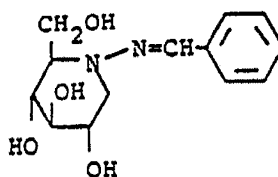
5 El residuo se recoge en poco HCl 2-n, se vierte a una columna con intercambiador de iones fuertemente ácido, se lava ulteriormente con 2 litros de agua y se eluye con solución 0,3-n de amoníaco. Después de evaporar el eluado se recristaliza el residuo en metanol. Rendimiento 1,3 g, punto de fusión 155°C.

10 Las leñas madres se cromatografían en gel de sílice (granulometría 0,063 hasta 0,2 mm) con etanol-agua (10:2) como eluyente y se obtienen otros 1,4 g de la sustancia deseada.

Ejemplo 3

15

N-bencilidenamino-1-desoxinojirimicina



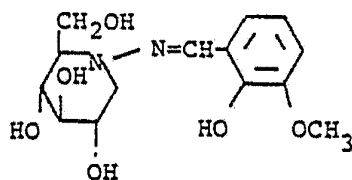
1 g de N-amino-1-desoxinojirimicina se disuelven 5 cc de metanol y 5 cc de ácido acético glacial a 60°C, se mezcla con 1,1 cc de benzaldehído y se deja reposar a temperatura ambiente. Después de breve tiempo se precipita el producto de reacción en forma cristalina, se separa por filtración y se recristaliza en metanol. Se obtienen 1,4 g del punto de fusión 203°C.

25 Análogo a éstas instrucciones se preparan los compuestos de los ejemplos 4 a 16. En los compuestos que no se obtienen directamente en forma cristalina se evapora la mezcla de reacción hasta

sequedad y el residuo se recristaliza.

Ejemplo 4

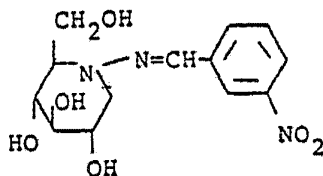
5 N-(2-hidroxi-3-metoxibenciliden)-amino-1-desoxinojirimicina



De N-amino-1-desoxinojirimicina y 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído, p.f. 239°C.

10 Ejemplo 5

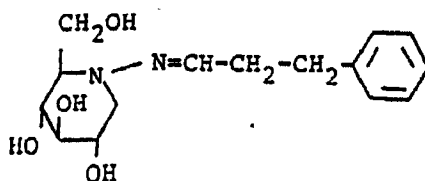
N-(3-nitrobenciliden)-amino-1-desoxinojirimicina



15 De N-amino-1-desoxinojirimicina y 3-nitrobenzal-dehído, p.f. 205°C.

Ejemplo 6

N-(3-fenilpropiliden)-amino-1-desoxinojirimicina

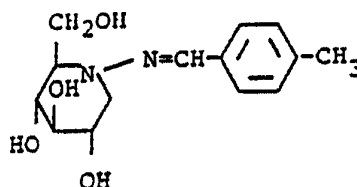


De N-amino-1-desoxinojirimicina y aldehido dihidro-
cinamónico, p.f. 156°C.

5

Ejemplo 7

N-(4-metilbenciliden)-amino-1-desoxinojirimicina

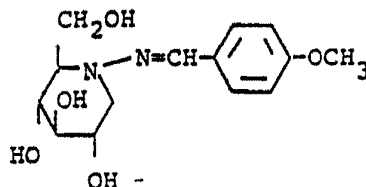


10

De N-amino-1-desoxinojirimicina y 4-metilbenzal-
dehido, p.f. 209°C.

Ejemplo 8

N-(4-metoxibenciliden)-amino-1-desoxinojirimicina

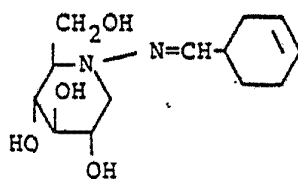


15

De N-amino-1-desoxinojirimicina y 4-metoxibenzal-
dehido, p.f. 209°C.

Ejemplo 9

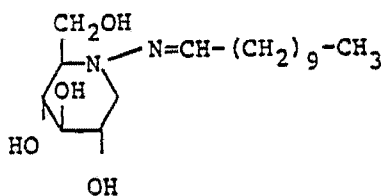
N-(3-ciclohexenil)-metilenamino-1-desoxinojirimicina



5 De N-amino-1-desoxinojirimicina y 3-ciclohexen-1-aldehído, p.f. 143°C.

Ejemplo 10

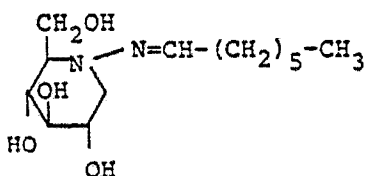
10 N-undecilidenamino-1-desoxinojirimicina



De N-amino-1-desoxinojirimicina y undecanal, p.f. 151°C.

15 Ejemplo 11

N-heptilidenamino-1-desoxinojirimicina



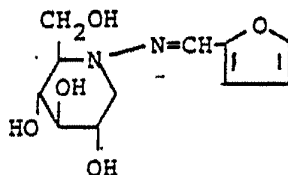
De N-amino-1-desoxinojirimicina y heptanal, p.f.

136°C.

Ejemplo 12

5

1-desoxi-N-furfurilidenaminonojirimicina



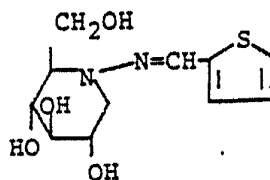
De N-amino-1-desoxinojirimicina y furfural, p.f.

151 hasta 152°C.

10

Ejemplo 13

1-desoxi-N-tenilidenaminonojirimicina



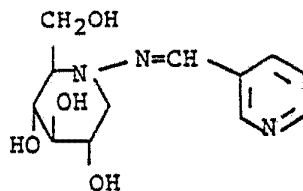
15

De N-amino-1-desoxinojirimicina y tiofen-2-alde-
hido.

Ejemplo 14

20

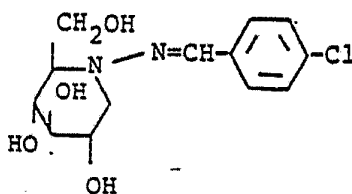
1-desoxi-N-(3-piridil)-metilenoamino-nojirimicina



De N-amino-1-desoxinojirimicina y piridin-3-aldehido, p.f. 141°C.

5 Ejemplo 15

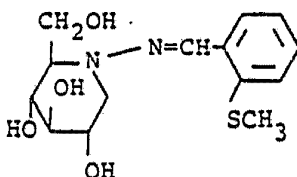
N-(4-clorobenciliden)-amino-1-desoxinojirimicina



10 De N-amino-1-desoxinojirimicina y 4-clorobenzaldehido, p.f. 206°.

Ejemplo 16

N-(2-metilmercaptobenciliden)-amino-1-desoxinojirimicina



15 De N-amino-1-desoxinojirimicina y 2-metilmercaptobenzaldehido, p.f. 178°C.

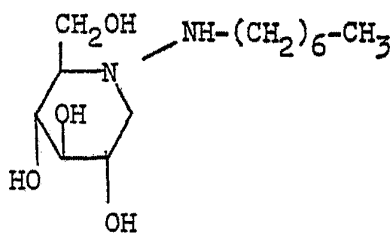
do se agitan fuertemente durante 30 minutos. A continuación se vierte la mezcla de reacción en una columna de 10 cm de longitud y 1,5 cm de diámetro que está llena con intercambiador de iones fuertemente básico (forma OH-) y se eluye con agua hasta alcanzar un pH de 8.

5 Después de eluir quedan 200 mg de una espuma higroscópica de N-acetamido-1-desoxinojirimicina que muestra los siguientes datos espectroscópicos característicos:

Espectro de masa $m/e = 220 (2 \%), 202 (15 \%)$
 10 $189 (40 \%), 147 (45 \%)$;
 $^1\text{H-RMN (100 MHz, D}_2\text{O)}$ $\delta = 2,0 (s, \text{CH}_3\text{-CO)}$

Ejemplo 19

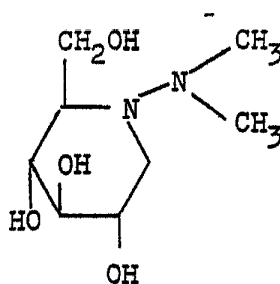
15 La N-heptilamino-1-desoxinojirimicina



se obtiene análogo al ejemplo 17 de 2 g de N-heptilidenamino-1-desoxinojirimicina. Rendimiento: 1,85 g, aceite.

20 Ejemplo 20

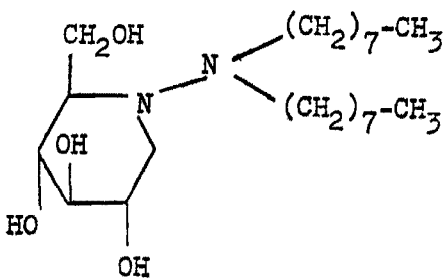
N-dimetilamino-1-desoxinojirimicina



A 2 g de N-amino-1-desoxinojirimicina, 5 cc de
 solución al 30 % de formalina, 15 cc de metanol y 2 g de NaBH_3CN se
 gotean lentamente 1,5 cc de ácido acético glacial, se agita durante la
 5 noche, el preparado se rota, el residuo se disuelve en ácido clorhí-
 drico 2-n, la solución se vierte en una columna cargada con intercam-
 biador de iones ácidos (Lewatit TSW 40) se enjuaga con agua y se eluye
 con solución 0,3 molar de amoniaco en metanol/agua 10:1. Después de
 rotar el eluado se recristaliza el residuo en isopropanol/metanol.
 10 Rendimiento: 1 g. P.f. 177 - 180°C.

Ejemplo 21

La N-dioctilamino-1-desoxinojirimicina

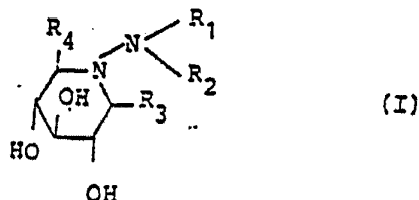


15 se obtiene análogo al ejemplo 20 de 2 g de N-amino-1-desoxinojirimici-
 na y octanal en lugar de formalina. Rendimiento: 2,5 g, aceite.

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

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de N-amino-3,4,5-trihidroxipiperidinas, de fórmula general (I)

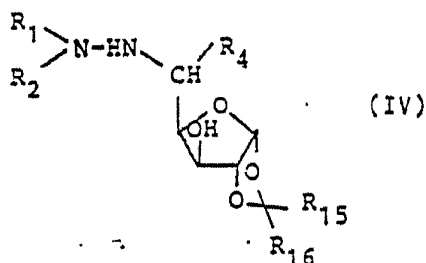


donde R_1 significa hidrógeno, R_5 , formilo, COR_5 , CO_2R_5 , carboxilacida, $CONHR_5$, $CONR_5R_6$, CSR_5 , $CSNH_2$, $CSNR_5R_6$, SO_3H ó SO_2R_5 , R_2 significa hidrógeno ó R_5 ó R_1 y R_2 juntos representan la agrupación $=C \begin{matrix} R_8 \\ R_9 \end{matrix}$, R_3 significa hidrógeno, hidroxilo, OR_5 , mercapto, SR_5 , Amino, NHR_5 , NR_5R_6 , ciano, carboxi, CO_2R_5 , carbonamido, $CONHR_5$, $CONR_5R_6$, aminometilo, CH_2NHR_5 , $CH_2NR_5R_6$, CH_2NHR_5 , $CH_2NR_5COR_6$, $CH_2NHSO_2R_5$, $CH_2NR_5SO_2R_6$, sulfuro, hidroximetilo, CH_2OR_5 ó CH_2OCOR_5 , R_4 significa hidrógeno, R_5 , hidroximetilo, CH_2OR_5 , CHR_5OH , CHR_5OR_6 , CR_5R_6OH , $CR_5R_6OR_7$, formilo, CR_5O , carboxi, CO_2R_5 , carbonamido, $CONHR_5$, $CONR_5R_6$ ó CH_2X , donde X es halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, R_5 , R_6 y R_7 , independientes entre si, significan un resto hidrocarburo alifático, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, de cadena recta, ramificada o cíclico, o un resto aromático o heterocíclico, en caso dado sustituido, , donde 2 restos R_5 , R_6 y R_7 también pueden estar enlazados entre si, R_8 y R_9 , independientes entre si, significan hidrógeno ó R_5 , caracterizado porque cuando R_3 significa OH, compuestos de fórmula

10

15

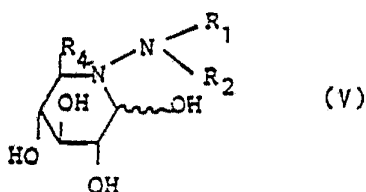
20



donde R_{15} y R_{16} independientes entre si significan C_1 - C_4 -alquilo ó juntos representan C_4 - C_5 -alquilenos y R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado arriba indicado, se hidrolizan en forma ácida.

5

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R_3 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 con excepción de H y OH, compuestos de fórmula general

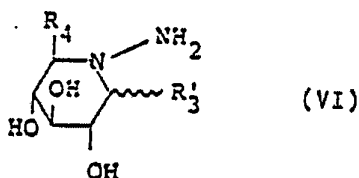


donde R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado ya indicado, se hacen reaccionar con nucleófilos y los compuestos obtenidos en caso dado se saponifican o reducen, y los productos de reducción en caso dado se alquilizan o acilizan.

10

15

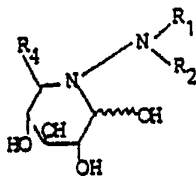
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R_3 tiene los significados indicados en la reivindicación 1, con excepción de OH, SN y NH_2 , compuestos de fórmula



donde R_3 tiene el significado de R_3 con excepción de OH, SH ó NH_2 y R_4 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, se alquilizan, arilizan, acilizan ó se hacen reaccionar con compuestos de carbonilo.

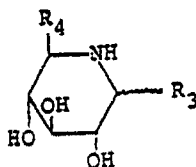
20

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R_3 significa hidrógeno compuestos de fórmula



5 donde R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se reducen.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R_1 y R_2 son hidrógeno y R_3 y R_4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, compuestos de fórmula



10 se nitrosan y reducen.

6. Procedimiento para la obtención de N-amino-3,4,5-trihidroxipiperidinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 57 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 OCT. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GOMEZ AGERO Y POMBO

En su Firma: J. Suarez Diaz