



PATENTE DE INVENCION

Case 6321/1+2/E.

360696

*Memoria Descriptiva*

SECCION TECNICA

COMISION I. P. C.

CLASE C 13

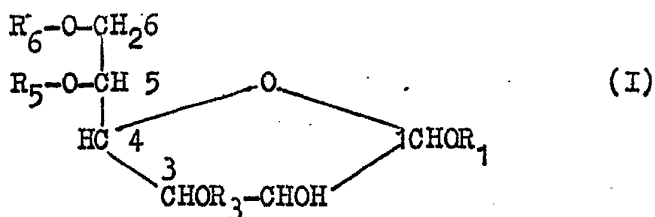
sobre:

CLASE K

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE GLUCOFURANOSIDOS"

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,  
residente en: BASILEA, Suiza.

El objeto de la invención es un nuevo procedimiento para la obtención de glucofuranosidos de fórmula:





en la que cada uno de los radicales  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, así como los derivados 2-O-acílicos del mismo.

5. Los compuestos de arriba tienen la configuración de la D-glucofuranosa; el radical hidroxí ete-rificado en la posición 1 pueden asumir la configura-ción  $\alpha$  o la configuración  $\beta$  y los compuestos según la presente invención se pueden presentar en forma de anómeros puros o como mezclas de anómeros.
- 10.

Los restos, radicales o compuestos modifica-dos a continuación con la expresión "inferior" contie-nen, siempre que no se indique otra cosa, en primer lugar hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

15. Restos de hidrocarburo, en caso dado susti-tuidos, son en primer lugar los restos orgánicos de alcoholes, especialmente los restos hidrocarburo ali-fático, alicíclico, alicíclico-alifático, o, en pri-mer lugar, alifático, en caso dado sustituidos, pero también pueden representar restos hidrocarburo aromá-tico, en caso dado sustituido.
- 20.

25. Los restos de hidrocarburo alifáticos son, por ejemplo, los restos de hidrocarburo alifático in-ferior, en primer lugar, los restos de alquilo infe-rior o alqueno inferior, así como los restos de al-quinilo inferior.

30. Como sustituyentes de estos restos, espe-cialmente de los restos de alquilo inferior, entran ante todo en consideración los radicales amino libre



- o sustituidos, tales como los radicales amino mono-  
o disustituidos por restos de alquilo inferior, alque-  
nilo inferior, cicloalquilo o cicloalquenilo, así co-  
mo los radicales alquileno inferior-amino, oxa-alqui-  
leno inferior-amino o aza-alquileno inferior-amino,
5. los radicales hidroxilo o mercapto libres o funcional-  
mente modificados, tales como los radicales hidroxilo  
o mercapto eterificados o esterificados, por ejemplo,  
los radicales alcoxi inferior o los átomos de halóge-  
no, así como los radicales alquilo inferior-mercapto,
10. o los radicales carboxilo libres o funcionalmente mo-  
dificados, tales como los radicales carbo-alcoxi in-  
ferior, carbamilo o ciano, así como los restos hete-  
rocíclicos, especialmente los restos heterocíclicos  
monocíclicos de carácter aromático, tales como los  
restos tienilo, furilo o piridilo, pudiendo éstos es-  
tar sustituidos, en caso dado, como los restos aromá-  
ticos indicados más abajo. Los restos hidrocarburo  
alifático, en caso dado sustituidos, tales como los  
radicales alquilo inferior, pueden contener 1, 2 o  
20. más sustituyentes, tales como radicales hidroxilo li-  
bres o funcionalmente modificados, por ejemplo, alco-  
xi inferior.

25. Los restos hidrocarburo alicíclicos contie-  
nen, por ejemplo, hasta 8 átomos de carbono de anillo  
y significan, en primer lugar, los restos cicloalquilo  
correspondientes, por ejemplo, con 3 - 8 preferente-  
mente 5 - 6 átomos de carbono de anillo, así como ra-  
dicales cicloalquenilo, por ejemplo, con 5 - 8, pre-  
ferentemente 5 - 6 átomos de carbono de anillo, pu-
- 30.

**POOR  
QUALITY**



diendo estos radicales alicíclicos estar, en caso dado, mono-, di- o polisustituídos en el anillo cicloalifáticos, por ejemplo, por restos alquilo inferior.

5. Restos hidrocarburo alicíclico-alifáticos contienen, por ejemplo, hasta 8 átomos de carbono de anillo y son, en primer lugar, los correspondientes radicales cicloalquilo-alquilo inferior, así como cicloalqueno-alquilo inferior que, en caso dado, pueden estar mono-, di- o polisustituídos en el anillo cicloalifático, por ejemplo, por restos alquilo inferior.

10. Restos hidrocarburo aralifáticos son especialmente los restos aralquilo o aralqueno mono-cíclicos, así como bicíclicos, en primer lugar, los restos fenil-alquilo inferior, así como fenil-alqueno inferior, especialmente los restos bencilo, así como feniletilo, tales como el 1- o 2-feniletilo, así como los restos cinamílicos que, en caso dado, pueden estar mono-, di- o polisustituídos en el núcleo aromático, por ejemplo, por radicales alquilo inferior, radicales hidroxilo o mercapto libres, eterificados o esterificados, por ejemplo, los radicales alcoxi inferior o alquilo inferior-dioxi, así como radicales alquilo inferior-mercapto, o átomos de halógeno, y/o radicales trifluormétilo.

15. Restos hidrocarburos aromáticos son, por ejemplo, los restos monocíclicos o bicíclicos de esta clase, en primer lugar, los radicales fenilo que, en caso dado, pueden estar sustituídos, por ejemplo, como

30.



el núcleo aromático de un resto hidrocarburo aralifático.

- Los restos acílicos de los derivados acílicos, en los cuales el radical hidroxilo está acilado en la posición 2, representan en especial los restos de ácidos carboxílicos alifáticos, tales como los ácidos grasos, en primer lugar, los ácidos alcano inferior-carboxílicos y los ácidos alcano inferior-dicarboxílicos, así como el ácido carbónico y sus semiesteres, los ácidos alqueno inferior-carboxílico, los ácidos alqueno inferior-dicarboxílicos, los ácidos alcano-carboxílicos superiores, o los ácidos alqueno-carboxílicos, así como de ácidos carboxílicos alicíclicos o alicíclico-alifáticos, de ácidos carboxílicos aralifáticos o aromáticos, que pueden estar sustituidos en caso dado en el núcleo aromático, por ejemplo, como arriba descrito, o de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos bencenosulfónicos sustituidos en el núcleo aromático, en caso dado, por ejemplo, como arriba indicado.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Restos de alquilo inferior son, por ejemplo, los restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo o isohexilo, mientras los restos de alqueno inferior son, por ejemplo, los restos alilo, metalilo o 2-butenilo y los restos alquino inferior, por ejemplo, los restos propargilo.
- 25.

**POOR  
QUALITY**

- Un radical amino sustituido por restos de alquilo inferior es, por ejemplo, un radical dimetil-
- 30.

amino o dietilamino, un radical alquileo inferior-amino, por ejemplo, un radical pirrolidino o piperidino, un radical oxa-alquileo inferior-amino, por ejemplo, un radical morfolino y un radical aza-alquileo inferior-amino, por ejemplo, un radical piperacino.

5.

Como radicales alcoxi inferior se han de mencionar, por ejemplo, los radicales metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, n-pentiloxi o n-hexiloxi, como radicales alquileo inferior-dioxi, los radicales metilenodioxi.

10.

Los radicales alquilo inferior-mercapto son, por ejemplo, los radicales metilmercapto o etilmercapto.

Los átomos de halógeno son, en primer lugar, aquellos con un peso atómico de 19 hasta 80, es decir, los átomos de fluoro, cloro o bromo.

15.

Los radicales carbo-alcoxi inferior son, por ejemplo, los radicales carbometoxi o carboetoxi, mientras los radicales carbamilo pueden estar en caso dado, N-monosustituídos o N,N-disustituídos y representar, por ejemplo, radicales N-metilo, N-etilo- o N,N-dimetilo-carbamilo.

20.

Restos piridilo son, por ejemplo, los radicales 2-, 3- o 4-piridilo, mientras los restos tienilo y furilo representan, en primer lugar, los radicales 2-tienilo o bien 2-furilo.

25.

En los restos hidrocarburo alifáticos sustituidos están separados, por ejemplo, los radicales amino libres o sustituidos o los radicales hidroxilo o mercapto, libres o funcionalmente modificados por uno, preferentemente sin embargo, por más de un átomo de

30.



carbono del resto hidrocarburo alifático del átomo de oxígeno, que lleva un resto hidrocarburo alifático así sustituido.

5. Los restos hidrocarburo alifático inferior sustituidos por hidroxí y alcoxi inferior son, en primer lugar, los restos hidroxí- o alcoxi inferior-alquilo inferior en los cuales los radicales hidroxí o alcoxi inferior están separados preferentemente como mínimo por dos átomos de carbono del átomo de oxígeno que lleva un resto alifático inferior así sustituido, tales como los restos 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, o 3-etoxipropilo, así como los restos hidrometilo, además los
- 10.
15. restos 2,3-dihidroxipropilo.

Restos hidrocarburo alifáticos sustituidos por restos heterocíclicos son, por ejemplo, los restos tienilo, furilo, o piridilo, tales como los restos tenilo, furfurilo o picolilo.

20. Los restos cicloalquilo son los restos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, en caso dado, mono- o polisustituidos, por ejemplo, por radicales alquilo inferior, en primer lugar radicales metilo, mientras que en los restos
25. cicloalquenilo se trata de restos 2- o 3-ciclopentenilo, 2- o 3-ciclohexenilo o 2-, 3- o 4-cicloheptenilo, en caso dado correspondientemente sustituidos.

30. Restos cicloalquilo-alquilo inferior son, por ejemplo, los restos ciclopentilmetilo, ciclopent-



1 2 DTC 4968

5. tiletilo o ciclohexilmetilo, mientras los restos cicloalquenilo-alquilo inferior son, por ejemplo, los restos 2- o 3-ciclohexenilmetilo, que, pueden estar mono- o polisustituídos, por ejemplo, por radicales alquilo inferior, en primer lugar radicales metilo.
- Los restos fenilo sustituídos contienen preferentemente un sustituyente en la posición 4; en caso de sustitución múltiple pueden estar presentes sustituyentes iguales o distintos.
10. En los restos hidrocarburo alifáticos sustituídos, especialmente en los restos bencilo, pueden en la sustitución múltiple estar presentes sustituyentes iguales o distintos en el núcleo aromático; un radical fenil-alquilo inferior sustituído, especialmente bencilo, contiene preferentemente un sustituyente en la posición 4 del anillo.
15. Un ácido alcano inferior-carboxílico es, por ejemplo, el ácido fórmico, acético, propiónico o butírico. Un ácido alcano inferior-dicarboxílico tiene, por ejemplo 2-7, preferentemente 3-6 átomos de carbono y es, por ejemplo, el ácido malóico, el ácido 2-metilsuccínico, el ácido glutárico, el ácido 3-metilglutárico, el ácido 3-etilglutárico, el ácido adípico o pimélico, en primer lugar el ácido succínico.
20. Un semiéster del ácido carbónico es, por ejemplo, un semiéster alquilo inferior del ácido carbónico, tal como el semiéster etílico. Un ácido alqueno inferior-dicarboxílico contiene, por ejemplo, 4-7 átomos de carbono y es, por ejemplo, el ácido maléico o fumárico.
25. Un ácido carboxílico alicíclico es, por ejemplo,
- 30.



5. el ácido ciclopentanocarboxílico mientras un ácido carboxílico aralifático es, por ejemplo, el ácido fenilacético, y un ácido carboxílico aromático, por ejemplo, el ácido benzóico, pudiendo estar estos ácidos sustituidos en el núcleo alicíclico o aromático, en caso dado, por ejemplo, como anteriormente indicado. Un ácido bencenosulfónico es, por ejemplo, un ácido toluenosulfónico.

10. Los compuestos que se obtienen según el presente procedimiento poseen valiosas propiedades farmacológicas y biológicas. Así aumentan la resistencia en los organismos animales contra las bacterias y las infecciones virulentas y aumentan el efecto curativo contra las infecciones de los productos químico-terapéuticos, por ejemplo, de las sulfonamidas. Se pueden, por lo tanto, emplear solos o en combinación con otros medicamentos, tales como sulfonamidas, para la profilaxis o bien la terapia en infecciones. Además muestran un efecto antiendotoxínico. Inhiben el shock anafiláctico, así como los procesos inflamables (propiedades antiinflamatorias se pudieron demostrar en los ensayos con animales, por ejemplo, según el ensayo de Terpentin-plauritis de Spector, J. Path. Bact. Tomo 72 pág. 367 (1956), por ejemplo, en la rata bajo administración intraperitoneal) y por lo tanto, se pueden emplear como medicamentos.

15.

20.

25.

30. Especialmente valiosos con respecto a las mencionadas propiedades farmacológicas o bien biológicas son los compuestos de las fórmulas indicadas, así como sus derivados 2-O-ácílicos, en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y



18 DIC. 1953



pura, si la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa se hace reaccionar con un alcohol inferior, tal como etanol, en presencia de un ácido.

5. El alcohol de fórmula  $R_1-OH$ , especialmente un alcohol inferior, tal como por ejemplo, metanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o sec-butanol, especialmente el etanol, se emplean ventajosamente en su forma anhidro. Como ácidos entran por lo general en consideración los ácidos Lewis, preferentemente los ácidos minerales, por ejemplo, el ácido sulfúrico, especialmente los hidrácidos halogenados y en primer lugar el ácido clorhídrico, así como también los ácidos orgánicos, tales como los ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, el ácido acético, o los ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, el ácido p-tolueno sulfónico, en caso dado las mezclas de ácidos, por ejemplo, el ácido acético glacial en mezcla con el ácido clorhídrico o el ácido p-toluenosulfónico, así como las sales que tienen el carácter de los ácidos Lewis. Generalmente se trabaja en presencia de aproximadamente 0,05-N hasta aproximadamente 1-N, preferentemente aproximadamente 0,1-N hasta aproximadamente 0,5-N de ácido mineral.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La reacción de arriba se efectúa preferentemente en presencia de un diluyente (pudiendo generalmente utilizarse como tal el alcohol empleado, especialmente un alcohol inferior) y bajo refrigeración, preferentemente a temperatura ambiente o a temperatura más elevada (por ejemplo de unos 25°C hasta unos 150°C)
30. si es necesario en un recipiente cerrado y/o en la



78 DIC. 1968

atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno.

- Se ha demostrado que en el presente procedimiento se puede prescindir de una destilación para la purificación del glucofuranosido que se obtiene en forma oleaginosa. Si se trabaja según el procedimiento conocido para el tipo de compuesto de fórmula I, por ejemplo, tratamiento de una glucofuranosa, que en la posición 3, 5 y 6 muestra radicales hidroxí correspondientemente esterificados y cuyos radicales hidroxí en la posición 1 y 2 están enlazados juntos a través de un radical metileno, en caso dado sustituido, por ejemplo, un radical isopropilideno, con un alcohol en presencia de un ácido, entonces contiene el compuesto glucofuranosido deseado unos productos secundarios que solo se pueden separar mediante una esmerada destilación de trayecto corto. Aquí va unida una destilación de glucofuranosidos, de elevado punto de ebullición, forzosamente con sensibles pérdidas de rendimiento, por ejemplo, hasta un 20%. El presente procedimiento facilita por el contrario un producto glucofuranosido en una forma tan pura, que se puede prescindir de una ulterior limpieza mediante destilación.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Esto es parcialmente también debido a que, contrario a la conocida formación de glucosidos, tal como por ejemplo, el arriba mencionado, en el presente procedimiento se puede trabajar con muy buenos rendimientos, también con una concentración de ácido considerablemente inferior. Así se puede realizar la formación del glucosido ya bajo una concentración de ácido, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico 0,1-N,
- 25.
- 30.



- bajo la cual la formación de glucosido se realiza bajo disociación de un radical metileno en caso dado sustituido, solamente con rendimientos insatisfactorios. La concentración de ácido más reducida tiene como consecuencia una considerable disminución de la
5. formación de productos secundarios, tal y como, por ejemplo, se forman mediante la disociación parcial de la agrupación éter en la posición 3, 5 y/o 6 en presencia de ácido. Además transcurre la formación
10. del glucosido, según la presente invención, considerablemente más rápidamente que con el procedimiento conocido anteriormente indicado; el producto de partida y el producto que se forma están, por lo tanto, expuestos solamente durante breve tiempo al agente
15. ácido, lo que asimismo reduce la formación de productos indeseados secundarios.

Además se puede partir de glucofuranosas, por ejemplo, de la 3,5,6-tri-O-bencil-glucofuranosa que gracias a su capacidad de cristalización, hasta

20. ahora no conocida, se pueden limpiar en forma sencilla solo con reducidas pérdidas de sustancia, por ejemplo, mediante cristalización.

Los compuestos 2-aciloxi obtenidos se transforman en los correspondientes compuestos 2-hidroxi,

25. por ejemplo, mediante saponificación, tal como mediante tratamiento con agentes alcalinos, tales como hidróxidos acuosos de metal alcalino.

Los compuestos hidroxi libres en la posición 2 de los compuestos obtenidos se pueden acilar en la

30. forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con de-



- rivados del ácido carboxílico o sulfónico orgánicos introductores de restos acilo, tales como haluros, por ejemplo, cloruros o anhídridos, preferentemente en presencia de agentes de condensación aceptores de ácido, tales como bases terciarias, por ejemplo, piridina o acetato sódico, además mediante tratamiento con ácidos en presencia de agentes de condensación adecuados, tal como dicitclohecilcarbodiimida, o con ésteres de ácidos capaces de reacción, tales como ésteres con compuestos N-hidroxiamino o compuestos N-hidroximinino, por ejemplo, la N-hidroxisuccinimida.
5. Las mezclas de anómeros obtenidas se pueden separar en la forma usual, por ejemplo, mediante cromatografía, en los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  puros.
10. Si los compuestos que se obtienen, según el presente procedimiento, contienen como sustituyentes radicales básicos o ácidos, por ejemplo, radicales amino o bien carboxilo, entonces pueden éstos formar sales. Las bases libres se pueden transformar, por ejemplo, en sus sales con ácidos, especialmente con aquellos que forman sales no tóxicas de aplicación farmacéutica, tales como los hidróxidos halogenados, por ejemplo, los ácidos clorhídricos o bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido perclórico;
15. o los ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos especialmente alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, oximaléico, dioximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, antraní-
- 20.
- 25.
- 30.



1968

5. lico, p-hidroxibenzóico, salicílico, p-aminosalicílico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroetanosulfónico, etilensulfónico, los ácidos toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico. Los ácidos libres se pueden transformar, por ejemplo, en sales metálicas, tales como las sales alcalinas o alcalino-térreas, así como en las sales amónicas.

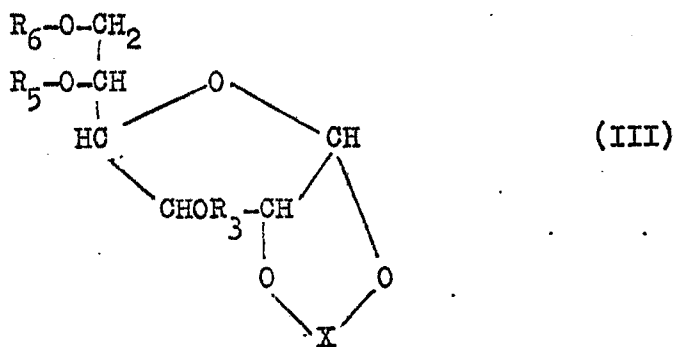
Las sales obtenidas se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres.

10. La invención comprende también aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales el producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de sus derivados.

15. Los productos de partida, que se pueden emplear en forma de mezclas de anómeros o de anómeros puros, son conocidos y se pueden obtener, por ejemplo, tratando una glucofuranososa, en la cual los radicales hidroxil en la posición 3, 5 y 6 están correspondientemente eterificados y en la que los radicales hidroxil en la posición 1 y 2 juntos están sustituidos por un radical metileno, en caso dado sustituido, especialmente el radical isopropilideno, con un ácido tal como uno de los ácidos Lewis arriba mencionados, especialmente un ácido mineral, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, así como el ácido fosfórico, así como también con un ácido carboxílico, tal como el ácido fórmico o el ácido oxálico, en
- 20.
- 25.
- 30.



- agente acuoso, pudiéndose emplear, en caso dado, un disolvente orgánico, tal como ácido acético o acetonitrilo y, si se desea, enfriando o, preferentemente calentando, si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte. Una mezcla de anómeros obtenida se puede separar, si se desea, en los anómeros puros, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. La invención comprende asimismo la obtención de los compuestos de fórmula I en forma pura, si un compuesto de glucofuranosa de fórmula II o un derivado 2-O-acilo del mismo, que se obtiene mediante tratamiento de una glucofuranosa de fórmula:
- 5.
- 10.



- en la que X significa un radical metileno, en caso dado sustituido, con un ácido en agente acuoso y, si se desea, acilación del radical hidroxí en la posición 2 del producto obtenido, se hace reaccionar con un alcohol de fórmula  $R_1-OH$  en presencia de un ácido.
- 15.

- Esto se refiere especialmente a la obtención de los alquilo inferior-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosidos, tal como del etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, que se puede obtener en forma pura si la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa, que se obtiene mediante tratamiento de una 1,2-O-X-3,5,6-tri-O-bencil-
- 20.



-D-glucofuranosa con un ácido en agente acuoso, se hace reaccionar con un alcohol inferior, tal como etanol, en presencia de un ácido.

- Un radical X en el producto de partida de fórmula III significa un radical metileno, sin sustituir o monosustituído, preferentemente disustituído. Los sustituyentes son en primer lugar los restos hidrocarburo alifáticos mono o bivalentes, en caso dado sustituidos, preferentemente los restos de alquilo inferior, por ejemplo, los restos de etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, especialmente los restos de metilo, así como los restos de alquileo inferior con 4-6 átomos de carbono de cadena, tales como los restos 1,4-butileno o 1,5-pentileno. Estos restos hidrocarburo pueden estar sustituidos, en caso dado, por ejemplo, por radicales alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior o átomos de halógeno, así como por radicales aromáticos, tales como los restos fenilo que, a su vez, pueden contener, como sustituyentes, radicales de alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior o átomos de halógeno. Ulteriores sustituyentes del radical metileno X pueden ser también, por ejemplo, los restos aromáticos, en caso dado sustituidos como arriba indicado, tales como los radicales fenilo, los radicales carboxilo libres o funcionalmente modificados, tal como esterificados, por ejemplo, los radicales carboalcoxi inferior, tales como carbometoxi o carboetoxi. Las distintas etapas de reacción se realizan, según se ha descrito anteriormente.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Se ha comprobado además, en forma sorprendente,



18 DIC. 1968

- que los productos de partida de fórmula II se pueden obtener en rendimientos muy elevados si un glucofuranosido de fórmula I (que se puede obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante glicosidización de una glucofuranosa, que en la posición 3,5, y 6 muestra radicales hidroxilo correspondientemente eterificados y cuyos radicales hidroxilo en la posición 1 y 2 están sustituidos por un radical metileno, en caso dado sustituido, por ejemplo, el radical isopropilideno, mediante tratamiento con un alcohol de fórmula  $R_1-OH$  en presencia de un ácido) en estado en bruto, es decir, sin una limpieza especial, especialmente sin efectuar una destilación que va ligada a sensibles pérdidas de rendimiento, con ácido en agente acuoso; una glucofuranosa así obtenida se puede, si se desea, seguir limpiando evitando las pérdidas por destilación, por ejemplo, mediante recristalización:
- 5.
- 10.
- 15.

Acidos que son adecuados para la disociación del enlace glucósido de arriba son, por ejemplo, los arriba mencionados, en primer lugar, sin embargo, el ácido acético, tal como, por ejemplo, el ácido acético acuoso superior al 40%, especialmente aproximadamente al 50% hasta aproximadamente el 70%, así como las mezclas de ácidos, tales como del ácido acético y ácido sulfúrico en presencia de agua. La reacción se puede realizar en fase heterogénea u homogénea, pudiéndose acelerar, si se desea, mediante adición de reactivos de eficacia catalítica, tales como cantidades catalíticas de ácido fosfórico.

20.

25.

30. La reacción de arriba se puede realizar en



18 D

- presencia o ausencia de diluyentes, bajo enfriamiento o, preferentemente, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento (por ejemplo, a temperaturas de unos 15°C hasta unos 150°C) si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte. Las mezclas de anómeros obtenidos se pueden separar en la forma usual en los distintos anómeros.
5. La presente invención abarca, por lo tanto, asimismo la obtención de los compuestos de fórmula I en forma pura, si un compuesto de glucofuranosa de fórmula II o un derivado 2-O-acílico del mismo, que se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula I en estado en bruto con ácido en agente acuoso y, si se desea, acilación del radical hidroxilo en la posición 2 del producto obtenido, se hace reaccionar con un alcohol de fórmula  $R_1-OH$  en presencia de un ácido.
10. Se refiere esto especialmente a la obtención de los alquilo inferior-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosidos, tal como del etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, que se puede obtener en forma pura si la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa, que se obtiene por tratamiento de un 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucoduranosido con un alcohol, especialmente de un alquilo inferior-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, en estado bruto con un ácido acuoso, se hace reaccionar con un alcohol inferior, tal como etanol, en presencia de un ácido. Las distintas etapas de la reacción se efectúan como descrito anteriormente.
15. Los compuestos que se obtienen, según la presente invención o sus sales se pueden emplear como
- 20.
- 25.
- 30.



- medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos, que los contengan junto con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración los excipientes que no reaccionen con los compuestos; los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como cápsulas o grageas, o en forma líquida, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica y tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según métodos usuales.
- 5.
- 10.
- 15.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

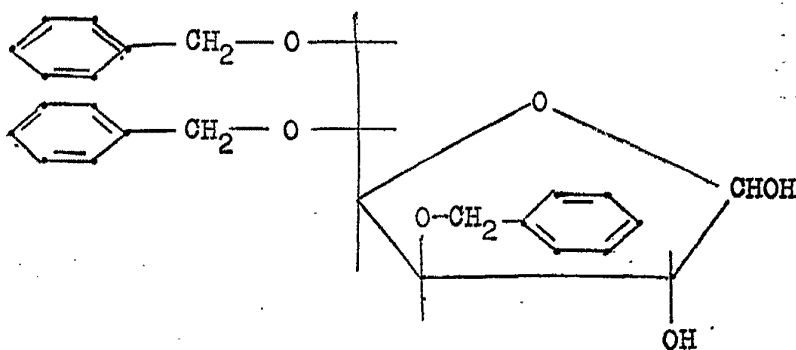
20. EJEMPLO 1 -

- Una solución de 220 g de 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranoza en 2200 cc de etanol absoluto, conteniendo 15,6 g de gas de hidrógeno clorado, se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno. Enfriando en el baño de hielo se ajusta el pH de la mezcla de reacción mediante adición de solución de bicarbonato potásico acuoso al 30% al pH 7-7,5; el precipitado inorgánico se separa por filtración, se lava dos veces, cada una con 100 cc de etanol. Los filtrados reunidos se concentran por evapo-
- 25.
- 30.



18 DIC.

5. ración a 20-25° bajo presión reducida a un volumen de 1100 cc y la solución concentrada se diluye en el plazo de 15 minutos mediante adición de 880 cc de agua. Después de reposar durante 15 horas a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno se separa la capa oleaginosa incolora y se disuelve en 1000 cc de éter absoluto y la solución se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se desgasifica durante 2 horas bajo presión reducida y a 40-50°. El etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido así obtenido de fórmula:
- 10.



15. se obtiene en forma de un líquido claro, viscoso, incoloro. El producto no muestra en el cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice (conteniendo sulfato de calcio) en cloroformo, o bien en una mezcla 70:30 de ciclohexano y acetona, o bien en una mezcla 85:15 de cloroformo y acetato de etilo, aparte de las manchas para el  $\alpha$ -anómero;  $R_f = 0,45$ , o bien 0,50, o bien 0,56;  $[\alpha]_D^{20} + 21^\circ$  ( $c = 1$  en cloroformo); y para el  $\beta$ -anómero;  $R_f = 0,13$ , o bien 0,35, o bien 0,27;  $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$  ( $c = 1$  en cloroformo); ninguna otra sustancia: Mezclas de anómeros:  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,16$  en cloroformo); rendimiento: 227 g o 97% de la teoría.
- 20.



18

EJEMPLO 2 -

- Una solución de 5 g de 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa en 100 cc de una solución 0,1-N de ácido clorhídrico en etanol absoluto se agita durante 30 minutos bajo exclusión de luz y después, bajo presión reducida a 30<sup>o</sup>, se evapora a la mitad del volumen y se diluye con 50 cc de etanol absoluto. Después se vuelve a agitar de nuevo y después de un tiempo de reacción total de 2 horas se ajusta el pH de la mezcla de reacción, bajo enfriamiento con hielo, con una solución de bicarbonato sódico acuoso 0,1-N a un pH de 7, se filtra, se evapora, bajo presión reducida, a 30<sup>o</sup> a la mitad del volumen y se diluye agregando lentamente 20 cc de agua. El etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido incoloro se precipita, se separa y se desgasifica en alto vacío a 50<sup>o</sup> hasta obtener constancia en el peso;  $[\alpha]_D^{20} = -28^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo). La mezcla de anómeros obtenida se puede separar por cromatografía de capa delgada (gel de sílice; sistema cloroformo-acetona 9:1); el  $\alpha$ -anómero (40%) muestra un valor R<sub>f</sub> de 0,55;  $[\alpha]_D^{20} = +20^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo); el  $\beta$ -anómero un valor R<sub>f</sub> de 0,34;  $[\alpha]_D^{20} = -60,6^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 3 -

- Una solución de 5 g de 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa en 100 cc de una solución 0,1-N de ácido clorhídrico en etanol absoluto se agita durante 3 horas a temperatura ambiente bajo exclusión de la luz, después se ajusta, enfriando con hielo, con una solución de bicarbonato sódico acuoso 0,1-N a un pH de 7 y se elabora como descrito en el ejemplo 2. Se obtiene así el etil-
- 25.
- 30.



3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido;  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$   
(c = 1 en cloroformo).

EJEMPLO 4 -

Según el método descrito en los ejemplos 1 -

5. 3 se pueden, mediante selección de los productos de partida adecuados, obtener los siguientes compuestos: Propil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, Punto de ebullición 270-280° / 0,2 mm Hg
10. Etil-3,5,6-tri-O-metil-D-glucofuranosido, Punto de ebullición 98-105°C / 0,05 mm Hg;  $[\alpha]_D^{28} = +3,0^\circ$  (en cloroformo); la mezcla de anómeros se puede separar mediante destilación fraccionada en el  $\alpha$ -anómero;  $[\alpha]_D^{29} = +38,2^\circ$  (en cloroformo); y el  $\beta$ -anómero;  $[\alpha]_D^{29} = -7,7^\circ$  (en cloroformo);
15. Bencil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, punto de ebullición 250-260° / 0,2 mm Hg;  
Ciclohexil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, punto de ebullición 240-260° / 0,4 mm Hg;  
Etil-3,5,6-tri-O-alil-D-glucofuranosido, punto de ebullición 180-190° / 0,06 mm Hg;
20. (2-hidroxi-etil)-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, punto de ebullición 240-260° / 0,1 mm Hg;  
(2-hidroxi-etil)-3,5,6-tri-O-alil-D-glucofuranosido, punto de ebullición 190-205° / 0,04 mm Hg;
25. (2,3-dihidroxi-propil)-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, punto de ebullición 260-280° / 0,03 mm Hg;  
(2,3-dihidroxi-propil)-3,5,6-tri-O-alil-D-glucofuranosido, punto ebullición 200-220° / 0,05 mm Hg;  
sec-butil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, punto de ebullición 240° / 0,01 mm Hg;  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ \pm 1^\circ$
- 30.



18 DIC. 1968

(c = 1 en cloroformo); e

Isobutil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, punto de ebullición 240-245° / 0,01 mm Hg;  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1 en cloroformo); en el cromatograma de capa delgada (gel de sílice, sistema cloroformo-acetato de etilo (85:15)) se puede separar la mezcla de anómeros en el  $\alpha$ -anómero; Rf = 0,64 y el  $\beta$ -anómero; Rf = 0,30;

5.

EJEMPLO 5 -

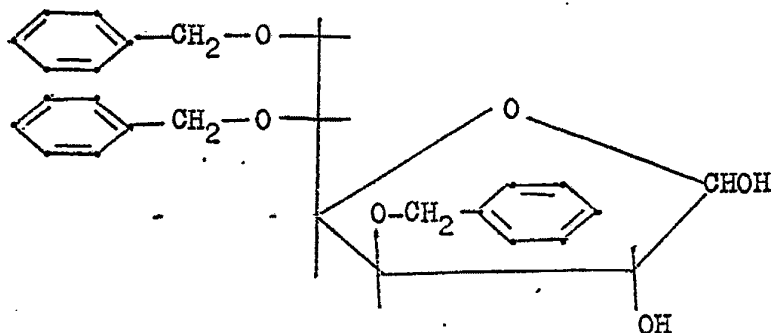
10.

Una suspensión de 500 g de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido en bruto en 500 cc de solución acuosa al 50% de ácido acético se calienta, bajo fuerte agitación y en una atmósfera de nitrógeno, durante 16 horas a una temperatura interior de 70°. La suspensión amarilla clara se enfría a 30° y después se evapora totalmente

15.

bajo presión más reducida a una temperatura del baño de 35°. El residuo, que se obtiene en forma de jarabe líquido, se disuelve en 1200 cc de tolueno, se lava con solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y neutro con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Al agregar en porciones 4200 cc de hexano se precipita la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa de fórmula:

20.



como producto cristalino, casi incoloro; después de disolver y precipitar a 0° en dos partes en volumen



- de una mezcla 1:1 de etanol y agua se obtiene un producto totalmente incoloro que funde a 68-71°;  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1 en cloroformo). La sustancia es, según el cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice, unitario y muestra en los sistemas ciclohexano-acetona (70:30), cloroformo-acetona (85:15) y cloroformo-acetato de etilo (50:50) valores Rf de 0,18 o bien 0,32 o bien 0,40.
- 5.

EJEMPLO 6 -

10. Una suspensión de 10 g de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido en bruto en 100 cc de una mezcla 8:2 de ácido acético acuoso al 50% y acetonitrilo, se calienta agitando intensamente y en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas a una temperatura interior de 70°. La suspensión amarillo clara se enfría a 30°, se evapora totalmente bajo presión reducida a una temperatura del baño de 35° y el residuo se disuelve en 100 cc de cloroformo. La solución orgánica se lava con una solución de bicarbonato potásico acuoso 1-N y neutro con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida a una temperatura del baño de 30°. Para retirar totalmente el disolvente se mantiene el residuo durante 1 hora y a una temperatura del baño de 40° en alto vacío, con lo que se presenta una cristalización espontánea. El producto se vuelve a recrystalizar en 10 cc de tolueno mediante adición en porciones de 50 cc de hexano y se obtiene la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa totalmente incolora del punto de fusión 67-70°.
- 15.
- 20.
- 25.



EJEMPLO 7 -

5. Una solución de 9,8 g de 1,2-O-isopropiliden-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa en 90 cc de etanol se mezcla con 10 cc de ácido clorhídrico 10-N y se agita durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno a 70° de temperatura interior. La solución amarillo clara se enfría a 10°, se ajusta con una solución de bicarbonato sódico acuoso 2-N a un pH de 6-7 y después se evapora bajo presión reducida a una temperatura del
10. baño de 35°. El residuo contiene el etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido; éste se suspende en 100 cc de ácido acético acuoso al 50% y se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas a 70° de temperatura interior. La suspensión amarillo clara se elabora como descrito en el ejemplo 5 y da la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa, punto fusión 67-70° que, según cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice, es unitario.
- 15.

EJEMPLO 8 -

20. Una suspensión de 9,8 g de 1,2-O-isopropilideden-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa en una mezcla de 65 cc de ácido acético glacial y 35 cc de ácido sulfúrico acuoso 1-N se calienta, bajo intensa agitación y en una atmósfera de nitrógeno, durante 30 minutos a
25. una temperatura interior de 80°. La solución de reacción clara, amarillo claro se enfría a 10°, se ajusta con 40 cc de una solución de bicarbonato sódico acuoso 2-N a un pH de 2-3 y a continuación se evapora bajo presión reducida a una temperatura del baño de 35°. El conucentrado se disuelve en 100 cc de cloroformo, se lava
- 30.



- con una solución acuosa 1-N de bicarbonato potásico y neutro con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución clorofórmica se evapora bajo presión más reducida y el residuo se libera mediante calentamiento (temperatura del baño: 40°) en alto vacío durante 1 hora hasta estar totalmente libre del disolvente restante. El residuo oleaginoso se disuelve en 40 cc de acetato de etilo y mediante adición en porciones de 480 cc de hexano se cristaliza; la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranoasa así obtenida, incolora, funde a 66-70°.

10.

EJEMPLO 9 -

- Una solución de 10 g de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido en bruto (obtenido según el procedimiento descrito en la patente suiza Nr. 391 679) en 500 cc de ácido acético glacial se mezcla con 2,4 cc de ácido fosfórico y bajo agitación se diluye con 500 cc de agua. La suspensión lechosa se mantiene durante 4 horas a una temperatura interior de 70°, después se enfría a 20° y se mezcla con 10,7 cc de una solución de bicarbonato sódico acuoso 10-N. En el baño María (40-50°) se concentra por evaporación la mezcla de reacción, bajo presión más reducida, a un volumen de 30 cc; el residuo se disuelve bajo ligero calentamiento (40°) en 50 cc de tolueno y la solución se diluye con la misma cantidad de tolueno. La solución orgánica se lava con solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y después neutro con agua, que también se puede sustituir por una solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y con tolueno se ajusta a un volumen total de 100 cc. Después de diluir con 100 cc de éter

25.

20.

15.

30.



- de petróleo (fracción 60-90°) y adición de 0,3 g de un preparado de carbón activo, se calienta la mezcla durante algunos minutos hasta hervir y se filtra en caliente; el filtrado incoloro se mezcla bajo agitación con 500 cc de éter de petróleo. La emulsión formada se enfría bajo agitación en agua de hielo y, después de dejar reposar durante varias horas, se filtra a 0°. La 3,5,6-tri-O-D-glucofuranosa cristalina se separa por filtración y se lava ulteriormente 4 veces, cada una con 50 cc de éter de petróleo, punto fusión 64-66° (sin corregir);  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  (c = 1 en cloroforno).
- EJEMPLO 10 -
- Una suspensión de 10 g de 1,2-O-isopropilideno-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa en 1000 cc de ácido fórmico acuoso al 50% se agita durante 6 horas a 70° y después se extrae con tolueno. La base orgánica se lava con una solución de bicarbonato sódico acuoso saturada y neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y mediante adición de tolueno se completa a un volumen de 100 cc. Después de diluir con 100 cc de éter de petróleo (punto ebullición 60-90°) se trata con 0,3 g de carbón activo y la mezcla se hierve durante algunos minutos al reflujo y se filtra en caliente. Después de enfriar a 30° se diluye el filtrado bajo agitación mediante la adición en porciones de un total de 500 cc de éter de petróleo. La 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa se precipita en forma de agujas finas incoloras dejándose reposar, una vez terminada la adición, aún durante algunas horas a 0°; punto fusión 64-66°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Al emplear ácido fórmico acuoso al 70% se puede aumentar la concentración de la 1,2-O-isopropiliden-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofurano-  
sosa al triple.

EJEMPLO 11 -

5. Una mezcla de 1000 cc de ácido acético acuoso al 50%, 25 cc de ácido fosfórico (D = 1,71) y 10 g de 1,2-O-isopropiliden-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofurano-  
sosa se agita durante 6 horas a 70°; después se neutraliza bajo enfriamiento (temperatura interior inferior a 25°) el ácido fosfórico con la cantidad calculada de solución de bicarbonato sódico acuoso 10-N y la mezcla se concentra lo más posible por evaporación a 50° y bajo presión reducida. Después de diluir con agua al volumen original y volver a evaporar se ha eliminado  
10. ampliamente el ácido acético en exceso; el residuo se extrae con tolueno. La fase orgánica se elabora como descrito en el ejemplo 10; la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofurano-  
sosa, que así se obtiene, funde a 65° (sin corregir).

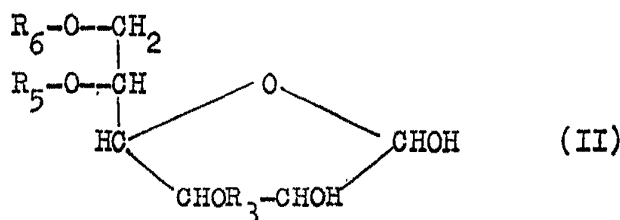
15. EJEMPLO 12 -

20. Una solución de 10 g de dihidrato de ácido oxálico en 100 cc de ácido acético acuoso al 50 %, preparado bajo calentamiento, se mezcla con 0,24 cc de ácido fosfórico (D = 1,71), después con 1 g de  
25. 1,2-O-isopropiliden-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofurano-  
sido y se calienta durante 3½ horas a 70°. El ácido oxálico y el ácido fosfórico se neutralizan con la cantidad calculada de hidróxido sódico acuoso 5-N y la mezcla se evapora lo más posible a 50° bajo presión reducida,





en la que cada uno de los radicales  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, así como sus derivados de 2-O-acilo, caracterizado porque una glucofuranoza de fórmula:

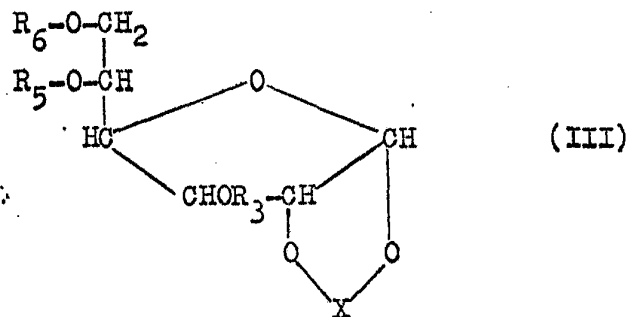


5. o un derivado 2-O-acilo de la misma, se hace reaccionar con un alcohol de fórmula  $R_1-OH$  en presencia de un ácido y, si se desea, en un derivado 2-O-acilo obtenido se disocia el radical acilo y/o si se desea, en un compuesto obtenido, un radical hidroxilo libre en la posición 2 se acila y/o si se desea, un compuesto obtenido, que muestre radicales formadores de sal, se transforma en una sal, o una sal obtenida en un compuesto libre y/o si se desea una mezcla de anómeros obtenida se separa en los distintos anómeros.
10. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la obtención de alquilo inferior-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosidos, la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranoza se trata con un alcohol inferior en presencia de un ácido, y si se desea, una mezcla de anómeros se separa en los distintos anómeros.
15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la obtención del etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido, la 3,5,6-tri-O-bencil-
- 20.

18 DIC 1934

-D-glucofuranosa se trata con etanol en presencia de un ácido y, si se desea, una mezcla de anómeros obtenida se separa en los distintos anómeros.

5. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque una glucofuranosa de fórmula II según la reivindicación 1ª, o un derivado 2-O-acilo de la misma, que se ha obtenido mediante tratamiento de una glucofuranosa de fórmula:



10. en la que X representa un radical metileno, en caso dado sustituido, con un ácido en agente acuoso, y si se desea, acilación del radical hidroxilo en la posición 2 del producto obtenido, se hace reaccionar con un alcohol de fórmula R<sub>1</sub>-OH en presencia de un ácido.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa que se obtiene por tratamiento con una 1,2-O-X-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa, en la que X significa un radical metileno, en caso dado sustituido por un ácido en un agente acuoso, se hace reaccionar con un alcohol inferior en presencia de un ácido.

20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa, que se ha obtenido por el tratamiento de una 1,2-O-X-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa en la que X significa un radical metileno, en caso dado sus-
- 25.



tituido por un ácido en agente acuoso, se hace reaccionar con etanol en presencia de un ácido.

5. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque una glucofuranosa de fórmula II según la reivindicación 1<sup>a</sup> o un derivado 2-O-acilo de la misma, que se ha obtenido por tratamiento de una glucofuranosida de fórmula I en estado bruto con ácido en agente acuoso y, si se desea, acilación del radical hidroxilo en la posición 2 del producto obtenido, se hace reaccionar con un alcohol en presencia de un ácido.

10. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa, que se obtiene por tratamiento de un 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido con un alcohol en estado bruto con un ácido acuoso, se hace reaccionar con un alcohol inferior en presencia de un ácido.

15. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>, caracterizado porque la 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa que se obtiene por tratamiento de un 3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido con un alcohol en estado bruto con ácido acuoso, se hace reaccionar con etanol en presencia de un ácido.

20. 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque se hace reaccionar con un alcohol anhidro.

25. 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se hace reaccionar con un alcohol en presencia de un ácido Lewis.

30. 12<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación



11ª, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de un ácido mineral.

5. 13ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 11ª y 12ª, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de un hidrácido halogenado.

14ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11-13, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de ácido clorhídrico.

10. 15ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de ácido mineral aproximadamente 0,05-N hasta aproximadamente 1-N.

15. 16ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de ácido mineral 0,1-N hasta aproximadamente 0,5-N.

20. 17ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-6, caracterizado porque se emplea un producto de partida de fórmula III en la que X significa un radical metileno sin sustituir, monosustituído o disustituído.

25. 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 17ª, caracterizado porque los sustituyentes del radical metileno representan, en caso dado, restos de hidrocarburo alifático mono- o bivalente, en caso dado sustituido.

30. 19ª.- Procedimiento según la reivindicación 17ª ó 18ª, caracterizado porque los sustituyentes del radical metileno representan radicales alquilo inferior, especialmente metilo.



- 20<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 17<sup>a</sup>, caracterizado porque los sustituyentes del radical metileno representan restos aromáticos en caso dado sustituidos.
5. 21<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 17<sup>a</sup>, caracterizado porque los sustituyentes del radical metileno representan radicales carboxilo en caso dado funcionalmente modificados.
10. 22<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-6 y 17-21, caracterizado porque se emplea un ácido mineral en agente acuoso.
- 23<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 22<sup>a</sup>, caracterizado porque se emplea ácido sulfúrico.
15. 24<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 22<sup>a</sup>, caracterizado porque se emplea ácido clorhídrico.
- 25<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 22<sup>a</sup>, caracterizado porque se emplea ácido fosfórico.
20. 26<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-6 y 17-21, caracterizado porque se emplea un ácido carboxílico orgánico en agente acuoso.
- 27<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 26<sup>a</sup>, caracterizado porque se emplea ácido fórmico.
- 28<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 26<sup>a</sup>, caracterizado porque se emplea ácido oxálico.
25. 29<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-6 y 17-24, caracterizado porque como disolvente se emplea ácido acético.
30. 30<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-6 y 17-28, caracterizado porque como disolvente se emplea ácido acético.



- 31ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7-9, caracterizado porque se emplea un ácido mineral o un ácido carboxílico o sulfónico orgánico en agente acuoso.
5. 32ª.- Procedimiento según la reivindicación 31ª, caracterizado porque se emplea ácido acético.
- 33ª.- Procedimiento según la reivindicación 31ª ó 32ª, caracterizado porque se emplea ácido acético acuoso superior a 40%.
10. 34ª.- Procedimiento según la reivindicación 31ª ó 32ª, caracterizado porque se emplea ácido acético acuoso al 50-7%.
- 35ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-24, 29 y 31-34, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
15. 36ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
20. 37ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-24, 29 y 31-35, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de derivados.
25. 38ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-34 y 36, caracterizado porque los produ-
- 30.



tos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de derivados.

5. 39ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4, 7, 10-24, 29, 31-35 y 37, caracterizado porque se preparan glucofuranosidos de fórmula I según la reivindicación 1 y derivados 2-O-acilo de los mismos, en los que cada uno de los radicales  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan un radical alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo o un radical bencilo, en caso dado sustituido.
- 10.

40ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4, 7, 10-34, 36 y 38, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 39.

15. 41ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4, 7, 24, 29, 31-35 y 37, caracterizado porque se preparan glucofuranosidos de fórmula I según la reivindicación 1 y derivados 2-O-acilo de los mismos, en los que los radicales  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan un radical bencilo en caso dado sustituido y  $R_1$  un radical alquilo inferior.
- 20.

42ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 4, 7, 10-34, 36 y 38, caracterizado porque se obtienen los compuestos según la reivindicación 41.

25. 43ª.- "Procedimiento para la obtención de glucofuranosidos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

30. Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

18 DIC. 1968

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME,  
J. GOMEZ  
s. o. Filiales S. o. s. o.