

P.- 45.983

Nemeth
Mc Gusty-Sutton
Case 1-Spain

384510

REGION INTERNACIONAL

CLASIFICACION

CLASE

SUBCLASE



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos de America.

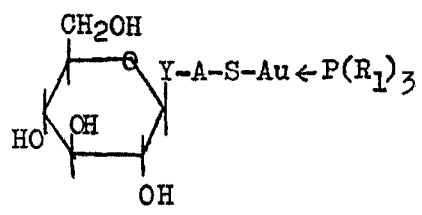
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPLEJOS DE TRIALCOHILFOSFINA-ORO DE 1-BETA-D-GLUCOPIRANOSIDOS".
(Clase Internacional C07d).



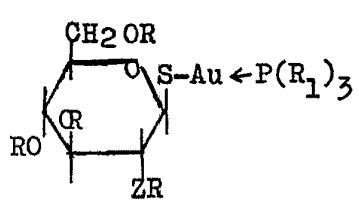
La presente invención se refiere a nuevos complejos con trialcohilfosfina-oro de l-beta-D-glucopiranosidos, que tienen actividad farmacodinámica útil. Más específicamente, los compuestos de la invención tienen actividad antiartrítica, según se mide por su capacidad para inhibir en las ratas la poliartritis inducida por coadyuvante. Así, los compuestos de la invención reducen los volúmenes de la pata trasera inflamada, en ratas experimentales, cuando se comparan con controles, en dosis orales de 5 a 10 mg/kg/día. Tiene particular importancia la consecución de niveles significativos de oro en suero, tras administración oral de estas dosis.

Se ha sabido durante muchos años que las sales de oro tienen actividad antiartrítica. Sin embargo, su utilidad está limitada por el requisito de que sean administradas por vía parenteral, y por la frecuente existencia de efectos secundarios limitadores. Los compuestos de la invención tienen claras ventajas, ya que son activos por administración oral, con efectos secundarios menos severos.

Los compuestos de la invención están representados por las siguientes fórmulas estructurales:



FORMULA I



FORMULA II

384510



5 donde: R representa acetilo o, cuando Z es oxígeno, hidrógeno; R₁ representa alcohol inferior, rectilíneo o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono; A representa una cadena de alcoholeno, rectilínea o ramificada, de 2 a 5 átomos de carbono; Y representa oxígeno o azufre; y Z representa oxígeno o -NH-.

10 Los compuestos de la anterior fórmula I se preparan por reacción de una sal de metal alcalino de tioalcohol-1-beta-D-glucopiranosido, preferiblemente la sal sódica, con un haluro de trialcoholfosfina-oro, preferiblemente cloruro, en un disolvente orgánico no reactivo, a una temperatura de -20 a -10°C, durante de 0,5 a 2 horas. Tras el aislamiento el producto es purificado por cromatografía en gel de sílice.

15 Los compuestos de la anterior fórmula II, cuando R es hidrógeno, se preparan por reacción de una sal de metal alcalino de 1-tio-beta-D-glucopiranososa, preferiblemente la sal sódica, con un haluro de trialcoholfosfina-oro, preferiblemente cloruro, en un disolvente orgánico no reactivo, a una temperatura de -20 a -10°C, durante de 0,5 a 20 2 horas.

25 Para preparar los compuestos de la anterior fórmula II, cuando R es acetilo, un halohidrato de S-(2,3, 4,6-tetra-O-acetilglucopiranosil)-1-tiopseudourea, preferiblemente clorhidrato o bromhidrato, estratado con una solución acuosa de un carbonato de metal alcalino, preferiblemente carbonato potásico, dando la sal de metal alcalino del derivado de 1-tiotetraacetilo, que luego se hace reaccionar con un haluro de trialcoholfosfina-oro como se 30 ha descrito antes. Cuando en la fórmula II Z es -NH-, se



emplea en la anterior secuencia de reacción un halohidra-
to de S-(2-acetamido-2-desoxi-3,4,6-tri-O-acetilglicopira-
nosil)-tiopseudourea.

5 Los haluros de trialcoholfosfina-oro empleados
como se ha descrito antes se preparan de la siguiente for-
ma. Por ejemplo, una solución de tiodiglicol en un disol-
vente orgánico no reactivo es tratada con una solución -
acuosa de cloruro de ácido de oro trihidratado, enfriada
a una temperatura de -10 a -5°C, y luego se hace reaccio-
10 nar con una trialcoholfosfina, dando los correspondientes
cloruros de trialcoholfosfina-oro.

Los compuestos de la invención pueden ser ad-
ministrados oralmente, en formas de unidad de dosificación
usuales, tales como tabletas, cápsulas o similares, incor-
15 porando la dosis apropiada de un compuesto de fórmula I o
II con excipientes según métodos farmacéuticos aceptados.
En la práctica, son eficaces las dosis unitarias de 1 a
10 mg, preferiblemente de 1 a 5 mg, administradas de 1 a
2 veces al día.

20 Los ejemplos siguientes ilustran la prepara-
ción de compuestos de la invención. Para los expertos en
la técnica serán evidentes alternativas y modificaciones
de los métodos generales aquí expuestos. Estos métodos -
ponen totalmente en evidencia a todos los compuestos abar-
25 cados por las fórmulas generales antes dadas.

Preparaciones

A. Cloruro de trietilfosfina-oro

Una solución de 10,0 g (0,08 moles) de tiodi-
30 glicol en 25 ml de etanol es mezclada con una solución de



15,76 g (0,04 moles) de cloruro de ácido de oro trihidra-
tado en 75 ml de agua destilada. Cuando la solución de co-
lor naranja-amarillo brillante es casi incolora, es enfria-
da hasta -5°C , y se añade gota a gota a la solución agita-
5 da una solución, igualmente fría, de 5,0 g (0,0425 moles)
de trietilfosfina en 25 ml de etanol. Una vez completada
la adición, la mezcla enfriada es agitada durante 1/2 hora.
El sólido que se separa es eliminado, y el filtrado es con-
centrado hasta aproximadamente 30 ml, produciendo una se-
10 gunda recolección. El sólido combinado es lavado con eta-
nol acuoso (2:1) y recristalizado con etanol, añadiendo -
agua hasta el punto de enturbiamiento. El producto es ob-
tenido como agujas blancas, p.f. $85-86^{\circ}\text{C}$.

B. Cloruro de triisopropilfosfina-oro

15 Una mezcla de 11,82 g (0,03 moles) de cloruro
de ácido de oro trihidratado y 7,9 g (0,065 moles) de tio-
glicol en 100 ml de etanol acuoso (3:2) es agitada hasta
que desaparece el color del oro áurico. La solución, casi
incolora, es enfriada hasta -5°C , y se añade gota a gota
20 una solución de 5,6 g (0,035 moles) de triisopropilfosfina
en 20 ml de etanol. El volumen de la mezcla de reacción
final es aumentado hasta 250 ml con etanol acuoso (1:1),
para mantener una mezcla fluida. Una vez completada la adi-
ción, la mezcla es agitada en frío durante 45 min. El sólido
25 es separado por filtración, lavado primero con alco-
hol-agua (1:2) y luego con agua, y secado. Es redissuelto
por suspensión en etanol y adición del cloruro de metile-
no suficiente para disolver. La solución nebulosa es fil-
trada para eliminar el oro suspendido, y el filtrado es -
30 concentrado hasta cristalización. Se obtienen cristales



blancos, p.f. 184-186°C.

C. Cloruro de tributilfosfina-oro

5 Una mezcla de 3,94 g (0,01 moles) de cloruro de ácido de oro trihidratado y 2,5 g (0,021 moles) de tiodiglicol en 75 ml de etanol acuoso (2:1) es agitada hasta que desaparece el color del oro áurico. La solución incolora es enfriada hasta -5°C, y se añade gota a gota una solución de 3,03 g (0,015 moles) de tributilfosfina en 25 ml de etanol. La mezcla enfriada es agitada durante 1 hora adicional, es concentrada bajo presión reducida, y el residuo es fraccionado por cromatografía con gel de sílice (150 g), usando éter etílico como eluyente. Se obtiene cloruro de tributilfosfinaoro, en forma de aceite amarillo claro.

15 D. Cloruro de trimetilfosfina-oro

20 Una solución de 2,44 g (0,02 moles) de tiodiglicol en 15 ml de metanol es mezclada con una solución de 3,98 g (0,01 moles) de cloruro de ácido de oro trihidratado en 25 ml de agua destilada. Cuando la solución naranja-amarilla se hace casi incolora, es enfriada hasta -15°C y se añade gota a gota a la solución agitada una solución, igualmente fría, de 760 mg (0,01 moles) de trimetilfosfina en 10 ml de metanol. Tras la adición, la mezcla enfriada es agitada durante media hora. El producto es separado por filtración, y el filtrado es concentrado bajo presión reducida, produciendo una segunda recolección. El producto combinado es lavado con metanol acuoso frío (2:1), y agua, dando cloruro de trimetilfosfina-oro p.f. 228-229°C.

E.

30 Análogamente, la reacción de otras trialcohilfosfinas, según se han definido por R₁ anteriormente, con

384510



cloruro de ácido de oro trihidratado, produce los correspondientes cloruros de trialcoholfosfina-oro.

Ejemplo 1

5 Se añade cloruro de trietilfosfina-oro (11,0 g, 0,0315 moles) a una solución fría, agitada, de 8,9 g (0,035 moles) de l-tio-beta-D-gluco-piranososa sódica dihidratada en 250 ml de metanol seco. Una vez completada la disolución, la mezcla es agitada a temperatura ambiente. Cuando ya no se detecta material de partida por control cromatográfico en capa delgada de la mezcla de reacción, se elimina disolvente bajo presión reducida, y el residuo es repartido entre agua y cloruro de metileno-acetato de etilo (1:1). La capa orgánica es separada, secada sobre - sulfato sódico anhidro, filtrada, y el filtrado es concen-
10 trado bajo presión reducida. El residuo drudo es purificado por cromatografía con gel de sílice (450g), usando éter-metanol (1:1) como eluyente, y el producto l-tio-beta-D-glucopiranosido de S-trietilfosfina-oro es obtenido, tras
15 secado bajo vacío, como sólido higroscópico blanco vítreo.
20

Ejemplo 2

25 Se añade l-tio-beta-D-glucopiranososa sódica dihidratada (3,18 g, 0,0125 moles) a una solución enfriada (-10°C) de 5,42 g (0,0125 moles) de cloruro de tri-n-butilfosfina-oro en 50 ml de metanol seco, y la mezcla es agitada durante 1 hora. El sólido suspendido es filtrado de la mezcla de reacción, el filtrado es concentrado bajo presión reducida, y el residuo es purificado por cromato-
30



grafía con gel de sílice (200 g), usando cloruro de metileno-acetona (2:1) como eluyente. Se obtiene l-tio-beta-D-glucopiranosido de S-tri-n-butilfosfina-oro, en forma de sólido higroscópico amorfo.

5

Ejemplo 3

Se añade l-tio-beta-D-glucopiranososa sódica - dihidratada (2,54 g, 0,01 moles) en 25 ml de agua destilada a una solución enfriada (-10°C) de 3,93 g (0,01 moles) de cloruro de triisopropilfosfina-oro en 25 ml de acetona. Tras la adición, la mezcla enfriada es agitada durante media hora, es concentrada bajo presión reducida, y el residuo es repartido entre cloruro de metileno y agua. El material orgánico combinado es secado sobre sulfato sódico anhidro, es filtrado, y el filtrado es concentrado bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía con gel de sílice (150 g), usando hexano-acetona (1:3) como eluyente. Se obtiene un sólido higroscópico amorfo, l-tio-beta-D-glucopiranosido de S.triisopropilfosfina-oro.

10

15

20

Ejemplo 4

Una solución fría de 1,66 g (0,012 moles) de carbonato potásico en 20 ml de agua destilada es añadida a una solución de 5,3 g (0,011 moles) de bromhidrato de S-(2,3,4,6-tetra-O-acetilglucopiranosil)-tiopseudourea -- (Methods in Carbohydrate Chemistry, vol. II, pág. 435 (1963)) en 30 ml de agua a -10°C. Una solución fría de 3,86 g -- (0,011 moles) de cloruro de trietilfosfina-oro en 30 ml de etanol que contiene unas pocas gotas de cloruro de metileno es añadida a la mezcla anterior, antes de que se comple

25

30

384510



te la hidrólisis de la sal de tiouronio. Una vez completa-
da la adición, la mezcla es agitada en frío durante media
hora. El sólido que se separa es retirado, es lavado pri-
mero con etanol acuoso, y luego con agua, y es secado bajo
5 vacío. Se obtienen cristales incoloros, p.f. 110-111°C, de
2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-beta-D-glucopiranosido de --
S-trietilfosfina-oro.

De forma similar se prepara, empleando cloru-
ro de tributilfosfina-oro, el 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-
10 -beta-D-glucopiranosido de S-tributilfosfina-oro.

Ejemplo 5

Una mezcla fría (-10°C) de 0,96 g (0,0069 mo-
les) de carbonato potásico y 2,33 g (0,0053 moles) de clor
hidrato de S-(2-acetamido-2-desoxi-3,4,6-tri-O-acetilglu-
15 copiranosil)-tiopseudoures (preparado a partir del precur-
sor 1-cloro) es agitada para efectuar hidrólisis parcial
de la sal de tiouronio. Tras 15 min se añade gota a gota
una solución de 2,35 g (0,0054 moles) de cloruro de tribu-
tilfosfina-oro en 25 ml de metanol, a tal velocidad que
20 la temperatura no exceda de -5°C. La mezcla es agitada du-
rante media hora adicional, tras completar la adición, y
es concentrada bajo presión reducida y el residuo es re-
partido entre agua y cloruro de metileno. El material orgá-
nico combinado es secado sobre sulfato sódico anhidro, es
25 filtrado, y el filtrado es concentrado hasta aceite visco-
so. La purificación del producto final se efectúa con gel
de sílice (100 g), usando cloruro de metileno:acetato de
etilo (4:1) como eluyente. Se obtiene 2-acetamido-2-desoxi-
3,4,6-tri-O-acetil-1-tio-beta-D-glucopiranosido de S-tri-

30

384510

3.11.70

-7 NOV



butilfosfina-oro, en forma de sólido higroscópico.

Ejemplo 6

5 Se prepara una solución de tioacetato potásico
(0,0143 moles) a partir de 0,8 g (0,0143 moles) de hidróxi
do potásico en 20 ml de etanol absoluto y 1,09 g (0,0143
moles) de ácido tioacético, y es añadida a una solución
caliente de 5,85 g (0,0143 moles) de 2,3,4,6-tetra-O-ace-
til-beta-D-glucopiranosido de 2'-cloroetilo en 50 ml de
10 etanol absoluto. La solución resultante es tratada a refluj
o durante 3 horas, enfriada y filtrada. El filtrado es -
concentrado bajo presión reducida, y el residuo es enfria-
do, dando 2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranosido de
3-acetil-2'-tioetilo, p.f. 80-81°C.

15 Una solución fría de 1,08 g (0,02 moles) de me-
tóxido sódico en 25 ml de metanol es añadida a una solución
fría agitada de 4,5 g (0,01 moles) de 2,3,4,6-tetra-O-ace-
til-beta-D-glucopiranosido de S-acetil-2'-tioetilo en una
mezcla de 5 ml de cloruro de metileno y 45 ml de metanol.
20 La velocidad de adición es mantenida de manera que la tem-
peratura de reacción no exceda de -20°C. Cuando se ha com-
pletado la hidrólisis del acetato (evidencia cromatográfi-
ca en capa delgada) se añade gota a gota una solución fría
de 3,5 g (0,01 moles) de cloruro de trietilfosfina-oro en
25 30 ml de metanol-cloruro de metileno (5:1). Una vez comple-
tada la adición, la mezcla es agitada durante media hora
adicional, es concentrada bajo presión reducida, y el re-
siduo es purificado por cromatografía con gel de sílice -
(200 g), usando cloroformo-metanol (9:1) como eluyente. El
30 producto, 2'-tioetil-1-beta-D-glucopiranosido de S.trietil-
fosfina-oro, es obtenido en forma de vidrio higroscópico
blanco.



Ejemplo 7

5 Se prepara una solución de la sal potásica de ácido tioacético, añadiendo 2,66 g (0,035 moles) de ácido tioacético a una solución alcohólica de 1,96 g (0,035 moles) de hidróxido potásico en 25 ml de etanol. Esta solución es añadida a una solución de 16,47 g (0,035 moles) de 1-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranosido de 2'-bromoetilo, en 100 ml de etanol absoluto caliente, y la mezcla de reacción es tratada a reflujo durante 1,5 horas. 10 El disolvente es eliminado bajo presión reducida, y el residuo es repartido entre agua y cloroformo. Los extractos en cloroformo son combinados, secados y evaporados bajo presión reducida, dando 1-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranosido de S-acetil-2'-tioetilo, p.f. 110-112°C.

15 Una solución de 1,62 g (0,03 moles) de metóxido sódico en 25 ml de metanol es añadida gota a gota, con agitación, a una mezcla enfriada de 4,66 g (0,01 moles) de 1-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranosido de S-acetil-2'-tioetilo, en 75 ml de metanol, bajo atmósfera de nitrógeno. La velocidad de adición es tal que no se exceda una temperatura de reacción de -15°C. Una vez completada la solución, se añade gota a gota una solución fría de 3,5 g (0,01 moles) de cloruro de trietilfosfinaoro en 25 ml de metanol. Se continúa la agitación en 25 frío durante 0,5 horas, antes de que la totalidad de la mezcla de reacción sea concentrada bajo presión reducida. El residuo es sometido a extracción con cloruro de metileno, el extracto es filtrado, y el filtrado es concentrado. La purificación final se efectúa usando cromatografía 30 con gel de sílice (120 g), con acetona como eluyente. El

3.11.70

384510



producto, obtenido en forma de vidrio higroscópico blanco, es 2'-tioetil-1-tio-beta-D-glucopiranosido de S-trietilfosfina-oro.

Ejemplo 8

5

Una solución fría (-10°C) de 3,08 g (0,01 moles) de cloruro de trimetilfosfina-oro en 30 ml de acetona es añadida gota a gota a una solución igualmente fría, agitada, de 1-tio-beta-D-glucopiranososa sódica dihidratada (2,54 g, 0,01 moles) en 25 ml de agua destilada. Se continua la agitación a -10°C durante 1 hora. El producto sólido blanco es filtrado, y el filtrado es concentrado bajo presión reducida, produciendo una segunda recolección. El producto combinado es lavado con acetona acuosa fría (2:1), y luego con agua. Tras secar, es cromatografiado con gel de sílice (150 g), usando acetona como eluyente, dando 1-tio-beta-D-glucopiranosido de S-trimetilfosfina-oro, p.f. 130-132°C.

10

15

Ejemplo 9

20

A una solución de 9,0 g (0,0221 moles) de S-acetil-1-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranososa en 300 ml de tetracloruro de carbono seco se añaden 10,7 g (0,067 moles) de bromo en 10 ml de tetracloruro de carbono seco, y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 10 min. El exceso de bromo es eliminado pasando una corriente rápida de nitrógeno a través de la mezcla de reacción, y es recogido en un matraz que contiene 200 ml de tetracloruro de carbono seco. Se hace pasar propileno por la solución de color rojo oscuro, hasta

25

30



que se hace de color amarillo claro. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 90 min, y el disolvente es evaporado bajo presión reducida. El producto crudo es cristalizado con éter anhidro, usando carbón orgánico activado, y es cromatografiado a través de 70 g de gel de sílice, usando éter anhidro al 65% en éter de petróleo, como eluyente. El producto eluido es recristalizado con éter anhidro, dando 1-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranosido de 2'-bromopropilo, p.f. 115-121°C.

Siendo los métodos del ejemplo 7, el glucopiranosido de 2'-bromopropilo antes preparado es convertido en 1-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranosido de S-acetil-2'-tiopropilo, que luego se hace reaccionar con cloruro de trietilfosfina-oro, dando 2'-tiopropil-1-tiobeta-D-glucopiranosido de S.trietilfosfina-oro.

Ejemplo 10

A una solución de 6,0 g (0,0147 moles) de S-acetil-1-tio-O-acetil-beta-D-glucopiranososa en 200 ml de tetracloruro de carbono seco se añaden 6,39 g (0,04 moles) de bromo en 10 ml de tetracloruro de carbono seco, y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 15 min. El exceso de bromo es eliminado haciendo pasar una rápida corriente de nitrógeno por la mezcla de reacción, y es recogido en un matraz que contiene 200 ml de tetracloruro de carbono. Se hace pasar trans-2-buteno por la solución de color rojo oscuro, hasta que se hace de color amarillo claro. El disolvente es evaporado bajo presión reducida, y se añade éter de petróleo al residuo, para cristalizar el producto crudo. Es recristalizado con

384510



éter anhidro, usando carbón orgánico activado, y cromato-
grafiado con 60 g de gel de sílice, usando éter anhidro al
70% en éter de petróleo, como eluyente. El producto eluf-
do es recristalizado con éter anhidro, produciendo 1-tio-
5 2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranosido de 1'-metil
-2'-bromopropilo, p.f. 124,5-126°C.

Siguiendo los métodos del ejemplo 7, el --
glucopiranosido de 1'-metil-2'-bromopropilo antes prepara-
do es convertido en 1-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-
10 glucopiranosido de S-acetil-1'-metil-2'-tiopropilo, que
se hace reaccionar con cloruro de trietilfosfina-oro, pro-
duciendo 1'-metil-2'-tiopropil-1-tio-beta-D-glucopiranosido
de S.trietilfosfina-oro.

La presente solicitud que corresponde a la
15 presentada en Estados Unidos de América, el 28 de Octubre
de 1.969, bajo el Nº 871.956, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

20

- REIVINDICACIONES -

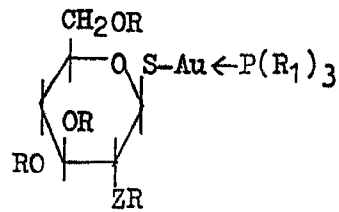
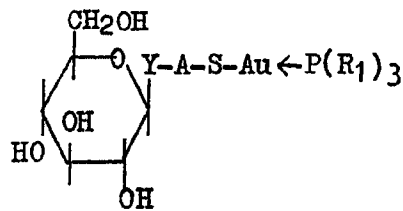
25

Los puntos de invención propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de -
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los
siguientes:

30

1.- Un procedimiento para la preparación
de compuestos químicos que tienen una de las fórmulas

3.11.70



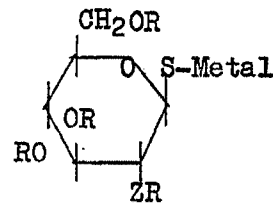
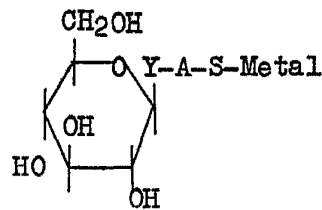
5

I

II

en que: R es acetilo o, cuando Z es oxígeno, es hidrógeno; R₁ es alcoholo inferior, de cadena recta o ramificada, - con 1 a 4 átomos de carbono; A es una cadena alcoholeno, de cadena recta o ramificada, con 2 a 5 átomos de carbono; Y es oxígeno o azufre; y Z es oxígeno o -NH-; caracterizado porque comprende hacer reaccionar glucopiranosido que tiene una de las fórmulas:

10



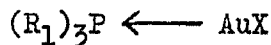
15

III

IV

en que R, A, Y, y Z son tal como se define arriba y Metal es un metal alcalino, con un halogenuro de trialcoholilfosfina-oro, que tiene la fórmula:

20



en que R₁ es tal como se define arriba y X es halógeno.

25

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un glucopiranosido de fórmula III es hecho reaccionar con un halogenuro de trialcoholilfosfina-oro para dar un compuesto de fórmula I.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un glucopiranosido de -

30

3.11.70

384510



fórmula IV es hecho reaccionar con un halogenuro de trialcohilfosfina-oro para dar un compuesto de fórmula II.

5 4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque Metal es sodio y X es cloro.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico no reactivo a una temperatura desde -20 a 10°C durante media a dos horas.

10 6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque se hace reaccionar l-tio-beta-D-glucopiranososa sódica es hecha reaccionar con cloruro de trietilfosfina-oro para dar S-trietilfosfina-oro-i-tiobeta-D-glucopiranosido.

15 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque se hace reaccionar -- l-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranososa potásica con cloruro de trietilfosfina-oro para dar S-trietilfosfina-oro2,3,4,6-tetra-O-acetil-l-tio-beta-D-glucopiranosido.

20

8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la l-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranososa potásica se obtiene tratando bromhidrato de S.(2,3,4,6-tetra-O-acetilglucopiranosil)-tiopseudourea con carbonato de potasio acuoso.

25

9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el halogenuro de trialcohilfosfina-oro se obtiene tratando tiodiglicol con halogenuro ácido de oro a una temperatura de desde -10 a 5°C

30



y haciendo reaccionar despues con trialcoholfosfina.

10.- Un procedimiento para la preparaci3n de complejos de trialcoholfosfina-cro de l-beta-D-glucopiranosidos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a m3quina por una sola de sus caras.

Madrid, - 7 NOV. 1970

10 P.A.

Alberto de Eizagure
Por Poder *Arta*

[Handwritten signature]

384510

3.11.70 MFI/.

- 17-