

415270

17 OCT



PATENTE DE INVENCION

Case 4-8204/1-3

Int. Cl.: *D 07M // A 61K*

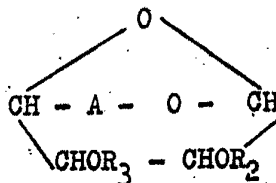
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE
ANHIDROFURANOSA.-

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.-

La invención se refiere a nuevos derivados de an-
hidrofuranosa de fórmula:



(I),



en la que R_2 significa hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, al-
 quenilo, arilalquilo o acilo, R_3 significa hidrógeno, alquilo,
 alquenilo, arilalquilo o acilo y $-A-O-$ significa un resto
 $-CHOR_5-CH_2-O-$ ó $-CH(CH_2OR_6)-O-$, donde R_5 , o bien R_6 tiene uno
 5 le los significados indicados para R_3 ó donde $-CH_2OR_6$ está
 por hidrógeno, o donde dos de los restos R_2 , R_3 y R_5 o bien
 R_6 juntos formen un resto alideno, donde uno de los restos
 R_2 , R_3 y R_5 o bien R_6 es diferente a hidrógeno cuando los otros
 dos de estos restos son hidrógeno; y donde en los compuestos
 10 con $-CHOR_5-CH_2-O-$ como restos $-A-O-$ uno de los restos R_2 , R_3
 y R_5 es distinto a metilo, cuando los otros dos de estos res-
 tos son metilo, y donde en los compuestos con $-CHOR_5-CH_2-O-$
 como resto $-A-O-$ uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a
 acetilo cuando los otros dos de estos restos son acetilo, y
 15 donde en los compuestos con $-CHOR_5-CH_2-O-$ como resto $-A-O-$
 uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a p-toluenosulfoni-
 lo cuando los otros de estos restos son p-toluenosulfonilo,
 y donde en los compuestos con $-CH(CH_2OR_6)-O-$ como resto $-A-O-$
 uno de los restos R_2 , R_3 y R_6 es distinto a bencilo cuando
 20 los otros dos de estos restos son bencilo, así como a proce-
 dimientos para su obtención.

Restos inferiores son a continuación especialmente
 aquellos con hasta 7 átomos de carbono, ante todo con hasta
 4 átomos de carbono. Un resto de carácter alifático es uno de
 25 aquellos en el cual su enlace libre parte de un átomo que no
 es miembro de un sistema aromático.

Los nuevos derivados de anhidrofurano de fórmula I
 son los derivados de 1,5-anhidro-L- ó -D-hexofuranosa ó los
 derivados de 1,6-anhidro-L- ó -D-hexofuranosa, especialmente
 30 los derivados de 1,6-anhidro- β -D-glucofuranosa, los deriva-



dos de 1,6-anhidro- β -D-alofuranosa, los derivados de 1,6-anhidro- β -D-manofuranosa y los derivados de 1,6-anhidro- α -L-idofuranosa, los derivados de 1,6-anhidro- α -L-gulosa o los correspondientes derivados de 1,5-anhidro-xilofuranosa.

5 El alquilo R_2 , R_3 y/o R_5 o bien R_6 es, especialmente, alquilo inferior, por ejemplo, etilo, iso-propilo, butilo de cadena recta o ramificado, enlazado en posición arbitraria, pentilo, hexilo o heptilo, y, ante todo, metilo o n-propilo.

10 El aminoalquilo R_2 es, especialmente, aminoalquilo inferior, donde el amino puede ser amino libre, alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, tal como 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino, 2-etilamino-etilo y, especialmente, 2-dietilamino-etilo.

15 El alquenoilo R_2 , R_3 y/o R_5 o bien R_6 es, especialmente, alquenoilo inferior, por ejemplo, isopropenilo, 2-metileno, 3-butenilo y, ante todo, alilo.

20 El arilalquilo R_2 , R_3 y/o R_5 o bien R_6 es especialmente aril-alquilo inferior, teniendo la parte alquilo inferior, ante todo, el significado de arriba y siendo especialmente metilo, y donde la parte arilo es naftilo o, ante todo, fenilo, que en caso dado están sustituidos, tal como por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo y/o hidroxilo, teniendo la parte arilo varios sustituyentes, tal como dos o tres, especialmente, sin embargo, solo un sustituyente, 25 preferentemente en la posición 4, o estando sin sustituir.

El halógeno es, por ejemplo, bromo y, especialmente cloro.

El alquilo inferior es, especialmente el indicado para R_2 , R_3 y/o R_5 o bien R_6 .

30 El alcoxi inferior es especialmente aquél que en la parte al-



quilo inferior tiene el significado indicado para R₂, R₃ y/o R₅ o bien R₆, tal como etoxi, n-propoxi, isopropoxi o, ante todo metoxi.

5 El acilo R₂, R₃ y/o R₅ o bien R₆ es, especialmente un resto acilo de un ácido orgánico, especialmente de un ácido carboxílico orgánico. Así el acilo es especialmente alcanilo, ante todo alcanilo inferior, tal como acetilo o propionilo, o también arilo, tal como naftoilo-1, naftoilo-2 y especialmente benzoilo, ó benzoilo sustituido por halógeno,

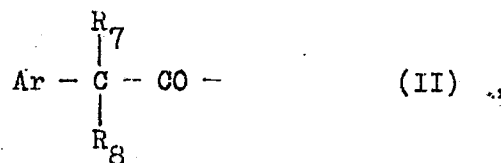
10 alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, hidroxilo o alcanilo inferior, tal como saliciloilo o acetilsaliciloilo, así como piridilcarbonilo, por ejemplo, nicotinoilo, o también un resto acilo de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, de un ácido alcanosulfónico, especialmente de un ácido

15 de alcano inferior-sulfónico, tal como ácido metanosulfónico o etanosulfónico, o de un ácido arilsulfónico, especialmente de un ácido fenilsulfónico, en caso dado alquilo inferior-sustituido, tal como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, así como carbamoilo, tal como carbamoilo insustituido,

20 do, alquilo inferior-carbamoilo o aril-carbamoilo, tal como metilcarbamoilo o fenil-carbamoilo.

El acilo R₂, R₃ y/o R₅ o bien R₆ es sin embargo también un resto acilo de un ácido carboxílico de eficacia antiinflamatoria, especialmente un resto acilo de fórmula II

25





en la que Ar significa un resto fenilo, que preferentemente
 puede estar sustituido por grupos cicloalquilo, cicloalqueni-
 lo, arilo, arilalquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior,
 alcoxi inferior, alquenióxido inferior, alquilo inferior-mercap-
 5 to, fenoxi, fenilmercapto, halógeno, trifluormetilo, ciano,
 nitro, hidroxilo, mercapto, alquilo inferior-amino, dialquilo in-
 terior amino, fenilamino, N-fenil-N-alquilo inferior-amino ó
 alquilenil inferior-amino, donde el resto alquilenil inferior
 puede estar, en caso dado, interrumpido por átomos de oxíge-
 10 no, azufre o de nitrógeno, en caso dado sustituidos por gru-
 pos alquilo inferior o alcanoil inferior, así como grupos
 alquilenil inferior-amino, alcanoilamino inferior, carbamo-
 ilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-car-
 bamoilo, sulfamoilo, N-alquilo inferior-sulfamoilo, N,N-dial-
 15 quilo inferior-sulfamoilo, alquilo inferior-sulfona, alquilo
 inferior-sulfina ó benzoilo, así como por grupos 1,2,3,4-te-
 trahidroquinolinil-(1), 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinil-(2),
 fenoxazinil-(10), fenotiazinil-(10), indolinil-(1), 10,11-
 dihidro-5H-dibenz[b,f]azepinil-(5), Δ^4 -oxazolinil-(3),
 20 Δ^4 -isoxazolinil-(2) ó Δ^4 -tiazolinil-(3), 2H-1,2-tiazini-
 lo-(2), 3,4-, 3,6- ó 5,6-dihidro-2H-1,2-tiazinil-(2), 2,3-di-
 hidro-4H-1,2-oxazinil-(2), 3,4- ó 3,6-dihidro-2H-1,3-oxasi-
 nil-(3), 4H-1,4-oxazinil-(4), 2,3-dihidro-4H-1,4-oxazinil-
 (4), 2H-1,2-oxazinil-(2) ó 5,6-dihidro-2H-1,2-oxazinil-(2),
 25 preferentemente, sin embargo, pirrolil-(1), isoindolinil-(2)
 ó 3,6-dihidro-2H-1,2-oxazinil-(2) u 1-oxo-isoindolinil-(2)
 y/o grupos alquilo inferior ó alqueni inferior, pudiendo for-
 mar 2 grupos alquilo inferior, en posición adyacente, juntos un
 grupo alquilenil inferior o un grupo alqueni inferior, y el
 30 resto fenilo, en un sustituyente de Ar, preferentemente en un

grupo, amino correspondientemente sustituido, puede contener como sustituyente, por ejemplo, restos de alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo y/o átomos de halógeno, R_7 y R_8 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilideno inferior, alquenilideno inferior o alquilideno inferior, un resto cicloalquilo, arilalquilo inferior o arilo.

El cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquilo-alquilo inferior son cicloalquilo mono, bi- o policíclico, cicloalquenilo o cicloalquilo-alquilo inferior, donde una parte cicloalquilo contiene, por ejemplo, hasta 12, tal como 3-8, preferentemente 5-8 átomos de carbono de anillo, mientras un resto cicloalquenilo contiene, por ejemplo, hasta 12, tal como 3-8, preferentemente 5-8 átomos de carbono de anillo y, si es posible, muestra 2, especialmente 1 enlace doble.

Un resto arilo es un resto hidrocarburo aromático, por ejemplo, un resto hidrocarburo aromático mono- bi- o policíclico, especialmente un resto fenilo, así como un resto nafilo que, en caso dado, puede estar mono-, di- o polisustituido, por ejemplo, por nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo, o también junto con un anillo cicloalifático formar el resto de un sistema de anillo condensado, especialmente un resto 5-H-dibenzo/a,d/cicloheptenilo ó un resto 10,11-dihidro-5-H-dibenzo/a,d/cicloheptenilo.

El resto arilalquilo inferior es, por ejemplo, un resto indicado para R_2 , tal como especialmente bencilo o 2-feniletilo.

El alqueniloxi contiene como parte alquenilo inferior especialmente uno de los restos alquenilo inferior arriba



mencionados y es, especialmente, aliloxi o metaliloxi.

El alquilo inferior-mercapto contiene como parte de alquilo inferior especialmente uno de los restos de alquilo inferior arriba mencionados y es, especialmente metilmercapto e etilmercapto.

5

El alquilo inferior-amino y dialquilo inferior-amino contienen como partes de alquilo inferior especialmente uno de los restos de alquilo inferior arriba mencionados y es especialmente metilamino, dimetilamino, etilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, n-propilamino ó di-n-propilamino.

10

El N-fenil-N-alquilo inferior-amino contiene como parte de alquilo inferior especialmente uno de los restos de alquilo arriba mencionados y es, especialmente N-fenil-N-metil-amino ó N-fenil-N-etil-amino.

15

El alquileno inferior amino, donde el resto de alquileno inferior puede estar en caso dado interrumpido por oxígeno, azufre o nitrógeno, en caso dado sustituido por alquilo inferior o alcancilo inferior, es especialmente uno que muestre hasta 8 miembros de anillo y contenga hasta 10 átomos de carbono y donde los heteroátomos en caso dado contenidos estén separados como mínimo por 2 átomos de carbono, tal como pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 2,6-dimetil-tiomorfolino, piperazino, N'-alquilo inferior-piperazino, por ejemplo, N'-metil-piperazino, N'-hidroxialquilo inferior-piperazino, por ejemplo, N'-(2-hidroxietil)-piperazino ó N'-hidroximetil-piperazino, ó N'-alcancilo inferior-piperazino, por ejemplo, N'-acetil-piperazino.

20

25

El alquenileno inferior-amino tiene, por ejemplo, hasta 8 miembros de anillo, especialmente 5 ó 6 miembros de anillo, tal como, por ejemplo, Δ^3 -pirrolinilo.

30



El alcanóilo inferior-amino es especialmente aquél con hasta 7 átomos de carbono, ante todo con hasta 4 átomos de carbono, tal como propionilamino o acetilamino.

5 El N-alquilo inferior-carbamoilo y el N,N-dialquilo inferior-carbamoilo contienen como restos alquilo inferior especialmente los mencionados para R_2 y son, por ejemplo, N-metil-carbamoilo, N-etil-carbamoilo, N,N-dimetil-carbamoilo ó N,N-dietyl-carbamoilo.

10 El N-alquilo inferior-sulfamoilo y N,N-dialquilo inferior-sulfamoilo, alquilo inferior-sulfona y alquilo inferior-sulfina contienen como restos de alquilo inferior especialmente los mencionados para R_2 y son, por ejemplo, N-metil-sulfamoilo, N-etil-sulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietyl-sulfamoilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfinilo ó etilsulfinilo.

15 El benzoilo es, por ejemplo, benzoilo sustituido, preferentemente simplemente sustituido por alquilo inferior, especialmente el alquilo inferior indicado para R_2 , ante todo, metilo, alcoxi inferior, especialmente el alcoxi inferior
20 arriba indicado, ante todo metoxi, halógeno, ante todo bromo ó cloro, y/o trifluormetilo, y muy especialmente benzoilo insustituido.

25 El alquilo inferior como sustituyente del resto Ar es especialmente el alquilo inferior indicado para R_2 , ante todo metilo.

El alqueno inferior como sustituyente del resto Ar es especialmente el alqueno inferior indicado para R_2 , ante todo vinilo, alilo o metililo.

30 El alqueno inferior es especialmente aquél con 2 - 6 átomos de carbono de cadena, ante todo con 3 ó 4 átomos



de carbono de cadena, tal como propileno-1,3 ó butileno-

5 El alquenileno inferior es especialmente aquél con 2 - 6 átomos de carbono de cadena, ante todo con 3 ó 4 átomos de carbono de cadena, tal como prop-1-enileno-1,3 ó but-1-enileno-1,4.

El alquinilo inferior R_7 ó R_8 es, por ejemplo, etinilo, propargilo ó 2-butinilo, el alquilideno inferior R_7 ó R_8 es, por ejemplo, metilideno, etilideno, n-propilideno ó iso-propilideno.

10 El alquenilideno inferior R_7 ó R_8 es, por ejemplo, vinilideno, alilideno o metalilideno.

El alquinilideno inferior R_7 ó R_8 es, por ejemplo, 2-propinilideno.

15 El cicloalquilo R_7 ó R_8 tiene especialmente en significado indicado para los sustituyentes de cicloalquilo del resto Ar y es, ante todo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo.

20 El resto arilalquilo inferior R_7 ó R_8 tiene especialmente el significado indicado para R_2 y es, ante todo, bencilo o 2-feniletilo.

El arilo R_7 ó R_8 tiene especialmente el significado indicado para los sustituyentes arilo del resto Ar y es, ante todo, fenilo.

25 Un resto ilideno que comprende dos de los restos R_2 , R_3 y R_5 o bien R_6 es, especialmente, un resto ilideno inferior, tal como un resto alquilideno inferior, por ejemplo, metilideno, etilideno ó especialmente isopropilideno, o un resto arilalquilideno inferior, tal como fenilalquilideno inferior, donde la parte fenilo puede estar en caso dado sustituida por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o tri-

30



fluormetilo, tal como, ante todo, bencilideno.

Preferentemente, en todos los márgenes de computos en lo anterior y a continuación, los derivados de anhidrofuranosa son derivados de 1,6-anhidro- β -D-glucofuranosa.

5 Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas.

Así muestran los derivados de anhidrofuranosa de la presente invención unos efectos especialmente fibrinolíticos y trombolíticos, tal y como se puede demostrar en ensayos
10 con animales, por ejemplo, en administración oral de unos 10 a unos 200 mg/kg, especialmente de unos 10 a unos 100 mg/kg en la rata. La eficacia fibrinolítica y trombolítica se manifiesta en un ensayo según la publicación de M. Rüegg, I. Ries-
15 terer y R. Jaques, Pharmacology 4, 242-254 (1970) en un acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de euglobulina.

Los nuevos compuestos con un resto acilo de un ácido carboxílico de efecto antiinflamatorio como resto R₂, R₃ y/o R₅ o bien R₆ muestra además nuevos efectos inhibidores de la inflamación y anticonceptivos (analgéticos) con reducida
20 toxicidad. Así muestran estos nuevos compuestos en el ensayo de adjuvans-artritis [en base del procedimiento descrito por Newbould, Brit.J.Pharmacol., tomo 21, págs. 127-136 (1936)] en las ratas, en administración oral en dosis de unos 0,003 g/kg hasta unos 0,03 g/kg destacados efectos antiinflamatorios.

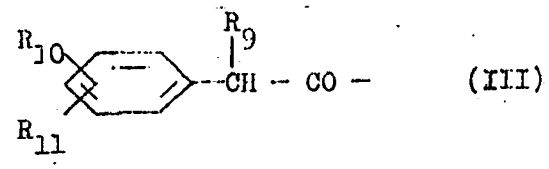
Además, con ayuda del ensayo de síndrome de Writhing con benzoquinona [en base del procedimiento de ensayo descrito por Siegmund et al., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., tomo 95, pág. 729 -
25 733 (1957)] en administración oral en dosis de unos 0,01 g/kg hasta unos 0,05 g/kg en el ratón se aprecia un destacado componente analgético. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por
30



lo tanto, como compuestos de efecto antiinflamatorio (anti-
flogísticos), por ejemplo, antiexudativos o inhibidores de la
permeabilidad de los vasos, en primer lugar como antiartríti-
cos y analgéticos, especialmente para el tratamiento de infla-
5 maciones del tipo reumático.

Especialmente adecuados por su efecto inhibidor de
la inflamación son los compuestos Ia de fórmula I, en la que
-A-O- significa un resto -CHOR₅-CH₂-O- ó -CH(CH₂OR₆)-O- y co-
mo mínimo uno de los restos R₂, R₃ y R₅ o bien R₆, indepen-
10 dientes entre si, significan en caso dado hidrógeno, alquilo
inferior, alqueno inferior o arilalquilo inferior y dos de
los otros restos R₂, R₃ y R₅ o bien R₆ significan en caso da-
do alquilideno inferior o arilalquilideno inferior.

De estos compuestos Ia son de destacar especialmen-
15 te los compuestos Ib donde -A-O- es un resto -CHOR₅-CH₂-O ó
-CH(CH₂OR₆)- y como mínimo uno de los restos R₂, R₃ y R₅ ó
bien R₆ es un resto de fórmula III



dónde R₉ significa un átomo de hidrógeno, un resto cicloalqui-
20 lo o, preferentemente un resto alquilo inferior, R₁₀ significa
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluor-
metilo, R₁₁ significa, en primer lugar, un resto fenilo, espe-
cialmente, sin embargo, un resto cicloalquilo con 5 a 8 miem-
bros, preferentemente con un enlace doble, preferentemente en
25 la posición Δ^1 en el anillo, en segundo lugar, un resto alco-
xi inferior, alquenoiloxi inferior ó un resto alquilo inferior,
preferentemente ramificado, así como un resto mono- o dialqui-



10 inferior-amino, alquilenio inferior-amino, alquilenio inferior-amino, fenilamino ó N-fenil-N-alquilo inferior-amino ó un resto pirrolilo-(1), 3,6-dihidro-2-H-1,2-oxazinilo-(2) ó 1-oxo-isocindolinil-(2) y los otros restos R_2 , R_3 y R_5 o bien R_6 ,
5 independientes entre si, significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, bencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógenobencilo ó trifluorometilbencilo ó dos de los otros restos R_2 , R_3 y R_5 o bien R_6 significan en caso dado alquilideno inferior ó benzilideno.

10. Preferentemente es en los compuestos Ib -A-O- un resto de fórmula $-CHOR_5-CH_2-O-$ y uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 , preferentemente R_2 , un resto acilo de fórmula III, donde R_9 es alquilo inferior, R_{10} es hidrógeno o cloro, R_{11} es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo, isopropilo, 1-metiln-propilo-1, ó también Δ^3 -pirrolino, y los otros dos de los
15 restos R_2 , R_3 y R_5 son, independientes entre si, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, clorobencilo o trifluorometilbencilo.
20

Ante todo es, sin embargo, en los compuestos Ib -A-O- un resto de fórmula $-CHOR_5-CH_2-O-$ y R_2 un resto acilo de fórmula III, donde R_9 es metilo, R_{10} es hidrógeno, R_{11} es fenilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo ó también Δ^3 -pirrolinilo, y R_3 y R_5 son, independientes entre si, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo o clorobencilo.
25

Son de mencionar especialmente los compuestos Ib donde -A-O- es un resto de fórmula $-CHOR_5-CH_2-O-$, R_2 es un
30 resto acilo de fórmula II, donde R_9 es metilo, R_{10} es hidró-



geno, R_{11} es fenilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo ó Δ^3 -pirrolinilo, y R_3 y R_5 son hidrógeno. Preferentemente es en todos los margenes de compuestos arriba mencionados -A-O- un resto $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$.

5 Es de destacar especialmente la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O- α -[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-propionil- β -D-glucofuranosa.

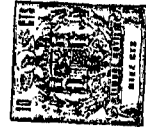
Especialmente adecuados debido a sus efectos fibrinolíticos y trombolíticos son los compuestos Ic de fórmula I, donde -A-O es un resto de fórmula $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ y R_2 , R_3 y R_5 , independientes entre si, significan alquilo inferior con 2 - 7 átomos de carbono, alquenilo inferior, arilalquilo inferior, alcanoilo inferior con 3 - 7 átomos de carbono, benzoilo, halógeno-benzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcanoilo inferior-benzoilo, α -naftoilo, β -naftoilo ó piridilcarbonilo, ó dos de los restos R_2 , R_3 y R_5 son hidrógeno y el tercero de los restos R_2 , R_3 y R_5 es alquilo inferior, alquenilo inferior, arilalquilo inferior, alcanoilo inferior ó aroilo, o dos de los restos R_2 , R_3 y R_5 son alquilideno inferior o arilalquilideno inferior y el tercero de los restos R_2 , R_3 y R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilalquilo inferior, alcanoilo inferior o aroilo, siendo uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 diferente a hidrógeno, cuando los otros dos de estos restos son hidrógeno y donde uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a metilo cuando los otros dos de estos restos son metilo y donde uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a acetilo cuando los otros dos de estos restos son acetilo.

De los compuestos Ic de fórmula I son de destacar especialmente aquellos donde -A-O- es un resto de fórmula $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ y R_2 , R_3 y R_5 , independientes entre si, signifi-



can hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, bencilo,
 alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógeno-
 bencilo, trifluorometilbencilo, alcancilo inferior, benzoilo,
 halógeno-benzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-
 5 benzoilo, trifluorometilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcanciloxi-
 inferior benzoilo ó piridilcarbonilo, ó dos de los restos R_2 ,
 R_3 y R_5 son alquilideno inferior o benzilideno, siendo uno de
 los restos R_2 , R_3 y R_5 distinto a hidrógeno cuando los otros
 de estos restos son hidrógeno, donde uno de los restos R_2 , R_3
 10 y R_5 es distinto a metilo cuando los otros dos de estos res-
 tos son metilo y donde uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 es dis-
 tinto a acetilo cuando los otros dos de estos restos son ace-
 tilo.

Son de mencionar ante todo los compuestos Ic de
 15 fórmula I donde -A-O- es un resto de fórmula $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 R_2 es hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono,
 dialquilo inferior-amino-alquilo inferior con juntos hasta
 7 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, alcancilo infe-
 rior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo,
 20 o-alcanciloxi inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono
 en la parte o-alcanciloxi inferior, naftoilo, alquilo inferior
 -carbamoilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilcarbamoilo,
 toluilsulfonilo ó piridilcarbonilo, y R_3 y R_5 independientes
 entre si significan hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 áto-
 25 mos de carbono, bencilo, clorobencilo o benzoilo, donde uno
 de los restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a hidrógeno cuando los
 otros dos de estos restos son hidrógeno, y donde uno de los
 restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a metilo cuando los otros dos
 de estos restos son metilo, y donde uno de los restos R_2 , R_3
 30 y R_5 es distinto a acetilo cuando los otros dos de estos son



acetilo.

5 Son especialmente adecuados los compuestos Ic de fórmula I donde -A-O- es un resto $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_2 significa alcancilo inferior con 2 - 4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcanciloxi inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono en la parte o-alcanciloxi inferior o piridilcarbonilo, y R_3 y R_5 , independientes entre si, significan hidrógeno, alquilo inferior con 2 ó 3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, benzoilo ó o-hidroxibenzoilo.

10 Especialmente adecuados son también los compuestos Ic de fórmula I donde -A-O- es un resto $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_2 es hidrógeno y R_3 y R_5 , independientes entre si, son alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo ó clorobencilo.

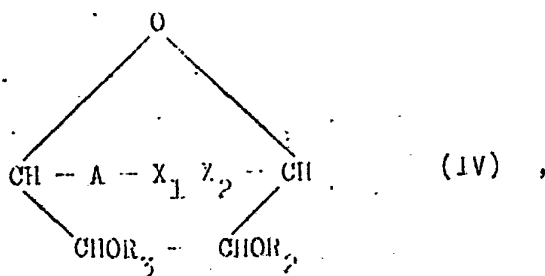
15 Son de destacar ante todo los compuestos Ic de fórmula I donde -A-O- es un resto $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_2 significa hidrógeno, alcancilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo, naftoilo o piridilcarbonilo y R_3 y R_5 independientes entre si son alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo o naftoilo.

20 Hay que destacar especialmente los compuestos tal y como se describen en los ejemplos y, muy especialmente, la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-nicotinoil- β -D-glucofuranosa, la 25 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa, la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa, la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa y la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa.

30 Los nuevos derivados de anhidrofuranosa se pueden obtener según métodos conocidos.



Así se pueden obtener los nuevos derivados de la hidrofuranosa tratando con un ácido o una base un compuesto de fórmula IV:



5. en la que A, R₂ y R₃ tienen el significado arriba indicado y uno de los restos X₁ y X₂ es un resto disociable que deja un átomo de oxígeno cargado negativamente y el otro es un resto disociable dejando un ión de carbonium.

10. Un resto X₁ ó X₂ disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es, especialmente, el grupo hidroxilo.

15. Un resto X₁ disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es, además, especialmente hidroxil eterado capaz de reacción. Hidroxil eterado capaz de reacción es, ante todo, arilmetoxi, tal como alquilo inferior-benciloxi, alcoxi inferior-benciloxi, halógeno-benciloxi y, especialmente, benciloxi.

20. Un resto X₂ disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es, además, aciloxi. Aciloxi es, por ejemplo, alcanoiloxi, tal como alcanoiloxi inferior, por ejemplo, propioniloxi o especialmente acetoxi, así como arcoiloxi, tal como alquilo inferior-benzoiloxi, por ejemplo, metilbenzoiloxi, alcoxi inferior-benzoiloxi, por ejemplo, metoxibenzoiloxi, halógeno-benzoiloxi, por ejemplo, clorobenzoiloxi o, especialmente, benzoiloxi.

25



Un resto X_1 ó X_2 disociable dejando un ión de carbonium es, especialmente un átomo de halógeno, tal como fluor, cloro, bromo ó iodo.

5 Un resto X_1 disociable dejando un ión de carbonium es, además, hidroxilo esterizado capaz de reacción, tal como un grupo hidroxilo esterizado por un ácido inorgánico fuerte u orgánico, tal como ácido sulfúrico, o un ácido sulfónico orgánico, tal como un ácido sulfónico aromático o alifático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcano inferior-sulfónico, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico. Así X_1 significa especialmente bencenosulfoniloxi, 4-bromobencenosulfoniloxi, 4-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi ó etanosulfoniloxi.

15 Un resto X_2 disociable dejando un ión de carbonium es, además, especialmente hidroxilo libre, esterizado en forma capaz de reacción o esterado en forma capaz de reacción, ó X_2 forma junto con OR_2 epoxi. Hidroxilo esterizado capaz de reacción X_2 es, especialmente, un grupo hidroxilo esterizado por un ácido inorgánico fuerte u orgánico, tal como ácido sulfúrico ó un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido propiónico ó, ante todo, ácido acético, o un ácido arilcarboxílico, tal como el ácido benzoico, o un ácido halogenobenzeno, por ejemplo, ácido clorobenzoico. Así X_2 significa especialmente benziloxi, propoxi ó, ante todo, acetoxi. Hidroxilo esterado, capaz de reacción, X_2 es, especialmente, un grupo hidroxilo alifáticamente esterado, tal como cicloalquiloxi, por ejemplo, ciclohexiloxi, aril-alcoxi inferior, tal como benciloxi, o, ante todo, alcoxi, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi.



Restos X_2 disociables dejando un ión de carbonium especialmente adecuados son hidroxilo, metoxilo, etoxilo, epoxilo formado junto con OR_2 , así como, especialmente, halógeno o alcoilo inferior, por ejemplo, acetoxilo.

5 Restos X_1 disociables dejando un ión de carbonium especialmente adecuados son halógeno o grupos sulfonilo, tal como p-toluenosulfonilo.

El tratamiento de un compuesto de fórmula IV con un ácido o base se efectúa especialmente con un ácido Lewis, un ácido inorgánico fuerte o una base inorgánica u orgánica.

10 Los ácidos Lewis son aceptores de electrones, por ejemplo aquellos en los cuales un átomo tiene menos electrones que un octeto completo, tal como borotriálquilo inferior, por ejemplo, borotrimetilo ó especialmente los trihaluros de boro, por ejemplo, trifluoruro de boro, tricloruro de boro 15 o tribromuro de boro. Ácidos Lewis adecuados son sin embargo ante todo también los haluros de metal en los cuales el átomo central puede recibir más de ocho electrones exteriores, tal como los tetrahaluros de titanio, pentahaluros de niobo o pentahaluros de tantalio, por ejemplo, tetracloruro de titanio, 20 pentacloruro de niobo o pentacloruro de tantalio, o ante todo los dihaluros de estaño, dihaluros de zinc y muy especialmente los tetrahaluros de estaño, por ejemplo, el dicloruro de estaño, el dicloruro de zinc y, ante todo, el tetracloruro de 25 estaño.

Ácidos inorgánicos fuertes adecuados son, por ejemplo, los hidrácidos halogenados, especialmente el ácido fluorhídrico.

30 Bases inorgánicas adecuadas son, especialmente, los hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos, o los correspondien-



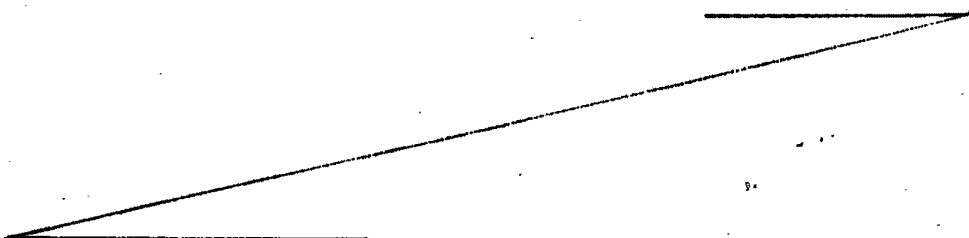
tes carbonatos o bicarbonatos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico ó, especialmente, hidróxido de bario o bicarbonato de sodio. Bases orgánicas adecuadas son, especialmente, los alcoholatos alcalinos, tal como los alcanolatos de
5 alcali inferiores, por ejemplo, etilato de sodio, terc. butilato de potasio ó, ante todo, metilato de sodio, así como las bases de nitrógeno, tal como especialmente las bases de nitrógeno estéricamente impedidas, por ejemplo, las aminas terciarias o las sales amónicas cuaternarias de aminas terciarias,
10 tales como las triálquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina ó, especialmente trimetilamina, ó los haluros triálquilo inferior-amónicos, por ejemplo, el bromuro trietilamónico o, especialmente, el bromuro trimetilamónico, o también los heterociclos de nitrógeno aromáticos, tales como quinolina o piridina.
15

Si se trata de compuestos de fórmula IV en donde uno de los restos X_1 y X_2 es hidroxil y el otro es halógeno, entonces se puede tratar ventajosamente con ácido o base. Si X_1 es hidroxil y X_2 es halógeno, entonces ácidos adecuados son
20 por ejemplo, ácido fluorhídrico o, especialmente ácidos Lewis, y bases adecuadas son, por ejemplo, bases de nitrógeno orgánicas esterizadamente impedidas. Si X_1 es halógeno y X_2 es hidroxil entonces los ácidos adecuados son, por ejemplo, ácido fluorhídrico o, especialmente, ácidos Lewis, y bases adecuadas son,
25 por ejemplo, las bases inorgánicas u orgánicas.

Si X_1 es un resto disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente y X_2 es un resto disociable dejando un ión de carbonium, entonces se trata preferentemente con ácidos, tal como con ácidos inorgánicos fuertes o ácidos Lewis.
30 El tratamiento se puede realizar en forma en sí conocida, bajo



5. enfriamiento, por ejemplo, a -10°C hasta unos $+10^{\circ}\text{C}$, ó a temperatura ambiente, esto es, a unos $+20^{\circ}\text{C}$. Para acelerar la reacción se puede también calentar ligeramente, por ejemplo, a unos 40°C . El tratamiento se efectúa ventajosamente en un disolvente, convenientemente en hidrocarburos halogenados, tal como en halógeno-alcanos inferiores, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo o especialmente dicloroetano o también en aromatos, tales como tolueno o xileno, preferentemente bajo exclusión de agua.
10. Si X_1 es un resto disociable dejando un ión de carbonium, que por lo general se disocia bajo inversión en el átomo de carbono, al cual está enlazado X_1 , y si X_2 es un resto disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente, entonces se trata preferentemente con bases, tal como con bases inorgánicas u orgánicas. El tratamiento se puede efectuar en forma en si conocida bajo enfriamiento, por ejemplo, a -10°C hasta unos $+10^{\circ}\text{C}$, o a temperatura ambiente, esto es a unos $+20^{\circ}\text{C}$. Para acelerar la reacción se puede también calentar ligeramente, por ejemplo a unos $40-60^{\circ}\text{C}$. El tratamiento se efectúa ventajosamente en un disolvente, convenientemente en agua, en alcoholes, tal como alcano inferior, por ejemplo, metanol o etanol, o en éteres, tales como dimetiléter, dioxano o tetrahidrofurano o en acetona.
- 15.
- 20.
25. En los compuestos obtenidos se pueden modificar,



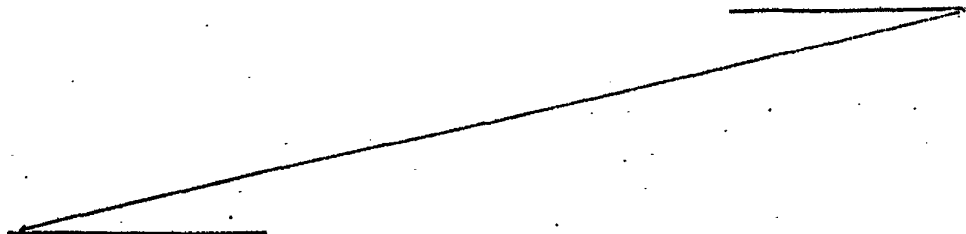


introducir o disociar sustituyentes, dentro del margen de los productos finales, en la forma usual, o los compuestos obtenidos se pueden transformar en la forma usual en otros productos finales.

5. Así, en los compuestos obtenidos, que contienen como mínimo un grupo hidroxilo libre, éste se puede transformar en un resto R_2 , R_3 , R_5 ó bien R_6 , distinto a hidrógeno, especialmente como arriba descrito.

10. Además, en los compuestos obtenidos que contienen como mínimo un resto alqueno R_2 , R_3 , R_5 ó R_6 , éste se puede hidrogenar, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o un catalizador de platino. Aquí se pueden disociar simultáneamente los grupos hidrogenolíticamente disociables.

15. Además, en los compuestos obtenidos que llevan como mínimo un resto disociable, éste se puede disociar. Así se puede, especialmente en los compuestos obtenidos que llevan un resto solvolíticamente disociable, disociar éste solvolíticamente, por ejemplo, hidrolítica o alcoholíticamente. Un resto hidrolítica o alcoholíticamente disociable es, por ejemplo, un resto ilideno que está formado por dos restos R_2 , R_3 y R_5 o bien R_6 juntos y que en la forma usual se disocia bajo





condiciones benignas mediante tratamiento con agua o con un alcohol, tal como un alcohol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol, en presencia de un ácido, por ejemplo, de un ácido inorgánico, tal como de un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico, o de un ácido orgánico, tal como de un ácido carboxílico o dicarboxílico, por ejemplo, ácido acético, o de un ácido sulfónico, tal como ácido 4-toluenosulfónico. Esta disociación se efectua preferentemente en presencia de un diluyente, pudiendo uno de los participantes en la reacción, entre otros, un reactivo alcoholico o un ácido orgánico, tal como ácido acético, servir simultáneamente también como tal; también se puede emplear una mezcla de disolventes o diluyentes. En caso de emplear un alcohol se trabaja preferentemente en presencia de un hidrácido halogenado, especialmente de ácido clorhídrico, en el caso de emplear agua, preferentemente en presencia de un ácido carboxílico orgánico, especialmente ácido fórmico u oxálico, especialmente en presencia de ácido acético, efectuandose la reacción, si es necesario, bajo enfriamiento, en primer lugar, sin embargo, a temperatura ambiente o temperatura más elevada (por ejemplo, a unos 25°C hasta unos 150°C), en caso dado en un recipiente cerrado bajo presión y/o en una atmósferas de gas inerte, tal como de nitrógeno. Empleando en la reacción de disociación de arriba un alcohol como reactivo en presencia de un ácido anhídrido, especialmente ácido clorhídrico, se puede eterar entonces simultáneamente durante la liberación uno de los dos grupos hidroxí eterados juntos por el resto hidrogenado. La reacción de disociación se puede emplear por esta razón simultáneamente para la introducción de un grupo hidroxí eterado en un compuesto obtenible según el procedimiento de la presente invención.



En un compuesto obtenido con un grupo hidrogenolíticamente dissociable, en primer lugar con un grupo hidroxietterado por un resto bencilo, en caso dado sustituido, o con un grupo bencilidendioxi, se puede transformar uno de estos
5 grupos en un grupo hidroxii, según métodos conocidos, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno nascente o catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, un catalizador de paladio.

En un compuesto obtenido con un resto acilo R_2 , R_3
10 y/o R_5 o bien R_6 se puede transformar un grupo aciloxii en un grupo hidroxii, por ejemplo, por hidrólisis o por alcoholólisis, preferentemente en presencia de un medio básico suave, tal como de un hidrogenocarbonato de metal alcalino. Aquí se puede efectuar la liberación del grupo hidroxii en caso dado también
15 durante la disociación de un restoilideno, por ejemplo, al tratar un compuesto correspondiente con un alcohol en presencia de un ácido. Si en la disociación de un grupo ilideno se emplea agua en presencia de un ácido, entonces se obtienen dos dos grupos hidroxii eterados por uno de estos grupos en
20 forma libre. Un grupo hidroxii esterizado se puede transformar también en otro grupo hidroxii esterizado.

En un compuesto obtenido con un resto acilo R_2 , R_3
y/o R_5 o bien R_6 se puede transformar éste en la forma usual en un resto alquilo, alquenido o arilalquilo. Esta transformación en un correspondiente grupo hidroxii eterado se efectúa
25 preferentemente mediante tratamiento del producto de partida con un alcohol correspondiente, en caso dado reactivamente esterizado, por ejemplo, como arriba indicado. Aquí se efectúa la reacción de los grupos aciloxii del producto de partida preferentemente en presencia de un ácido, especialmente de un áci
30



do mineral, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico o, especialmente en la reacción con un alcohol esterizado, capaz de reacción, en presencia de aceptor de ácido adecuado, tal como, por ejemplo, de una sal de plata, de plomo o de mercurio, o de un óxido correspondiente, o de una base terciaria, pudiéndose emplear también derivados metálicos del alcohol, tal como los correspondientes compuestos de metal alcalino, por ejemplo, de sodio o potasio, o de metal alcalino-térreo, por ejemplo, de magnesio o de plata.

En lugar de un ácido se puede emplear también un intercambiador de iones ácido. Esta reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente, pudiéndose emplear como tal también un reactivo alcohólico.

Los compuestos con grupos básicos se pueden presentar en forma de sales de adición de ácido, especialmente como sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, tales como alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléinico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, entranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, embónico o nicotínico, así como ácido metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfamínico. Las sales de esta clase se pueden obtener también, por ejemplo, mediante tratamiento de los com-



puestos libres, que contienen grupos básicos, con los ácidos ó con intercambiadores de aniones adecuados.

Debido a la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales, se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres o las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

Los nuevos compuestos se pueden presentar como mezclas de isómeros, como racematos o mezclas de diastereoisómeros, o en forma de los isómeros puros, así como componentes ópticamente activos. La separación de las mezclas de isómeros obtenidas en los isómeros puros se puede realizar según métodos conocidos. Los racematos se pueden separar en los antípodas ópticamente activos, por ejemplo, a base de las diferencias físico-químicas, tales como, por ejemplo, las de la solubilidad, de sus sales diastereómeras o por cristalización fraccionada en un disolvente ópticamente activo, o por cromatografía, especialmente cromatografía de capa delgada, en un material soporte ópticamente activo. Aquí se aísla ventajosamente el isómero puro farmacológicamente más eficaz o menos tóxico, especialmente el antípoda más eficaz o menos tóxico, activo.

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

Teniendo en consideración todos los sustituyentes que se encuentran en la molécula se deberán aplicar, si es necesario, especialmente al estar presentes restos de O-acilo

415270



- 26 -

fácilmente hidrolizables, unas condiciones de reacción especialmente cuidadosas, tales como tiempos de reacción breves, empleo de agentes ácidos o básicos benignos y en concentración reducida, proporciones estequimétricas, selección de catalizadores, disolventes, temperaturas y condiciones de presión adecuadas.

5.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado reactivo o de una sal. Aquí se parte preferentemente de aquellos productos de partida que según el presente procedimiento conducen a los compuestos arriba descritos como especialmente valiosos.

10.

15.

Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener según procedimientos en si conocidos.

20.

La invención se refiere además a los preparados farmacéuticos que contienen un derivado de anhidrofuranosa de fórmula I en la que R_2 y R_3 , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilalquilo o acilo y -A-O- es un resto $-CHOR_5-CH_2-O-$ ó $-CJ(CH_2OR_6)-O-$, donde R_5 o bien R_6 tiene uno de los significados indicados para R_2 , o donde dos de los restos R_2 , R_3 y R_5 o bien R_6 juntos forman un resto ilideno.

25.

Preparados farmacéuticos preferentes son aquellos que contienen un derivado de anhidrofuranosa de los márgenes de compuestos o compuestos individuales especialmente destaca-

30.



dos.

Los preparados farmacéuticos de la presente invención contienen ventajosamente una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aplicables que sean adecuados para administración enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellas sustancias que no reaccionen con los derivados de anhidrofuranosa, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicoles, vaselina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, cremas, ungüentos, o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o con-
ter adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

Los preparados farmacéuticos de la presente invención que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación o grageado convencionales y contienen desde un 0,1 % a un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de sustancia activa.

La invención se refiere, además, al tratamiento de animales de sangre caliente para lograr efectos fibrinolíticos, trombolíticos y/o antiinflamatorios mediante administración de



de un preparado farmacéutico según la presente invención. Ventajosamente la dosis diaria asciende en un ser de sangre caliente de unos 70 kg de peso a unos 50 - 500 mg por día, preferentemente a unos 100 - 300 mg por día.

5 Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

A 34,8 g (0,0652 moles) de 1,2-di-O-acetil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosa en 150 cc de tolueno absoluto se
10 gotas a 10°, bajo agitación, una solución de 4,7 g (2,14 cc, 0,0181 moles) de tetracloruro de estaño en 20 cc de dicloroetano absoluto. Después de agitar durante 3 horas a unos 20° se presentan en el cromatograma de capa delgada (gel de sílice, ciclohexano:éster acético = 2:1) solo huellas de 1,2-di-
15 O-acetil-3,5,6-tri-O-bencil- α -D-glucofuranosa. La solución se vierte, bajo fuerte agitación, en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se diluye con éter y con ayuda de un agente auxiliar de filtración se separa por filtración del precipitado obtenido. La fase orgánica se lava con agua,
20 se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El jarabe que queda se extrae dos veces con éter de petróleo y el residuo se seca a 0,01 Torr. El extracto de éter de petróleo se concentra bajo presión reducida a un jarabe sólido que asimismo se extrae dos
25 veces con hexano. Se obtiene así la 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa en forma de un jarabe viscoso que se puede seguir purificando, por ejemplo, bajo saponización.

La sustancia en forma de jarabe tiene un giro óptico $[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ$ (cloroformo)



Ejemplo 2

22,6 g de 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-
 (β-D-glucofuranosa, en forma de jarabe, se agitan en una solu-
 ción de 0,5 g de carbonato potásico en 400 cc de metanol, du-
 5 rante 15 horas a unos 20°C. La mezcla de reacción se evapora,
 el residuo se recoge en éter y la solución etérica se lava con
 agua. Después de secar, filtrar y evaporar la fase etérica se
 obtiene un jarabe que cristaliza al tratar con éter. Rscris-
 talizando dos veces en éter a -15° o en éter:ciclohexano =1:1
 10 se obtiene la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa
 en forma de cristales del p.f. 112-113° y $[\alpha]_D^{20} = -8,7^\circ$ (clo-
 roformo). Cromatografía de la lejía madre en gel de sílice
 en ciclohexano:éster acético = 1:1 da ulterior 1,6-anhidro-3,
 5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa en forma cristalina.

15 Ejemplo 3

1,6 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofu-
 ranosa en 70 cc de metanol se hidrogenan a presión normal con
 300 mg de carbón paladio al 5 %. Después de 10 horas ha desapa-
 recido ampliamente el producto de partida; cromatografía de
 20 capa delgada (gel de sílice, cloroformo:acetona = 9:1). Se
 separa por filtración del catalizador, se evapora hasta seque-
 dad y el residuo se cromatografía en 40 g de gel de sílice en
 cloroformo:acetona = 9:1. Se obtiene la 1,6-anhidro-3-O-ben-
 cil-β-D-glucofuranosa en forma de cristales incoloros del p.
 25 f. 102 - 103° y $[\alpha]_D^{20} = +23,1^\circ$ (agua).

Ejemplo 4

A una solución de 6 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-ben-
 cil-β-D-glucofuranosa en 15 cc de piridina se gotea a unos
 25 una solución de 3,72 g de cloruro de ácido nicotínico en
 30 10 cc de piridina. Después de una hora a unos 25 se reparte

415277



La mezcla de reacción entre agua y éter, la fase etérea
va con solución de bicarbonato sódico y agua hasta un pH = 7, se
seca con sulfato sódico y después de concentrar por evaporación
en vacío y recristalizar en cloroformo/éter de petróleo se ob-
tienen cristales incoloros del p.f. 98-100° y $[\alpha]_D^{20} = +13,6^{\circ}$
(CHCl₃) y de la lejía madre ulterior 1,6-anhidro-3,5-di-O-ben-
cil-2-O-nicotinoil-β-D-glucofuranosa.

Ejemplo 5

A 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofurano-
sa en 30 cc de sulfóxido dimetilico absoluto se agregan 2,7 g de
polvo de hidróxido potásico y a esto se gotean 5,2 g (4,7 cc) de
cloruro bencílico. Terminada la reacción se deja reposar duran-
te 1,5 horas a unos 25°. La solución de reacción se evapora en
vacío, se recoge con éter y agua y la fase etérea se lava neutro
con agua. Después de secar y evaporar se obtiene un aceite que
se cromatografía a través de 200 g de gel de sílice en cloroformo.
Después de secar se obtiene a 0,01 Torr un aceite incoloro
que cristaliza lentamente; p.f. 50-55°, $[\alpha]_D^{20} = +8,3^{\circ}$ (CHCl₃), la
1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-bencil-β-D-glucofuranosa.

Ejemplo 6

A una solución de 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-
D-glucofuranosa y 1,42 g de polvo de hidróxido potásico en 30 cc
de sulfóxido dimetilico se gotean 2,61 g (2,05 cc) de sulfato dimeti-
lico. Después de 2 y 4 horas a unos 25° se agregan otros 1,42 g
de hidróxido potásico y 2,05 cc de sulfato dimetilico y después se
calienta durante 2 horas a 60°. La mezcla de reacción se concentra
por evaporación en vacío, se recoge con agua y éter y la fase
etérea se lava neutro con agua, se seca y se evapora. El acei-
te obtenido se filtra a través de 100 g de gel de sílice en
cloroformo y se obtiene un aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -3^{\circ}$ (CHCl₃), la



1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-metil- β -D-glucofuranosa.

Ejemplo 7

Una solución de 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa, 9,65 g (10 cc) de metilisocianato y 0,5 cc de trietilamina en 110 cc de benceno se dejan reposar durante 5 15 horas a unos 25°, se evaporará hasta sequedad y el jarabe obtenido se seca a 0,01 Torr. Se obtiene un jarabe incoloro, viscoso $[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-(N-metilcarbamoil)- β -D-glucofuranosa.

Ejemplo 8

10 Una solución de 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa, 8,15 g (7,45 cc) de fenilisocianato y 10 gotas de trietilamina en 100 cc de benceno se calienta durante 4 horas bajo reflujo. Se evaporará hasta sequedad y el residuo en forma de jarabe se cromatografía a través de 350 g de gel 15 de sílice en cloroformo:acetona = 50:1 y se obtiene un jarabe viscoso, $[\alpha]_D^{20} = -27,1^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(N-fenilcaramoil)- β -D-glucofuranosa.

Ejemplo 9

20 A 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa en 30 cc de piridina se agregan 2,3 g (1,91 cc) de cloruro benzoílico en 10 cc de cloroformo y se deja reposar durante 15 horas a unos 25°. Se mezcla con agua, se evapora en vacío hasta obtener un jarabe, se recoge en éter y la fase eté- 25 rica se agita con ácido clorhídrico 1-n, solución al 5 % de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora. Se obtienen cristales que se recristalizan en éter/éter de petróleo, p.f. 81 - 83°, $[\alpha]_D^{20} = +7,3^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa.



Ejemplo 10

A una solución enfriada de 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa en 50 cc de piridina se agregan 6,2 g de cloruro tosílico en 20 cc de cloroformo. Después de 5 horas a 60° y 15 horas a unos 25° se mezcla con agua, se evapora en vacío hasta obtener un jarabe, se recoge en éter y se agita con ácido clorhídrico 1-n, solución al 5 % de bicarbonato sódico y agua. Después de secar y evaporar suministra la fase etérica unos cristales que se recristalizan en metanol, p.f. 92 - 92,5° $[\alpha]_D^{20} = -40,6^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(p-toluenosulfonil)-β-D-glucofuranosa.

Ejemplo 11

A una solución enfriada de 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa en 50 cc de piridina se agregan 3,68 g (2,44 cc) de cloruro mesílico en 20 cc de cloroformo y se deja reposar durante 15 horas a unos 25°. Se elabora como en el ejemplo 11 y se obtienen cristales que se recristalizan en metanol; p.f. 142 - 144°, $[\alpha]_D^{20} = -22,4^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-metilsulfonil-β-D-glucofuranosa.

Ejemplo 12

Una solución de 22 g de 1,2-di-O-acetil-3-O-metil-5,6-di-O-bencil-D-glucofuranosa en 100 cc de cloruro metilénico se mezcla a unos 25° durante 5 minutos, bajo exclusión de humedad y en una atmósfera de nitrógeno con 3,5 g de tetracloruro de estaño en 20 cc de cloruro metilénico, gota a gota. Después de agitar durante cuatro horas a 20° la mezcla de reacción se vierte en 300 cc de solución saturada de bicarbonato



sódico y se extrae con éter. La solución etérica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Después de desgasificar el residuo en alto vacío a 60° se obtiene la 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil-β-D-glucofurancsa como aceite amaxillento del $R_f = 0,23$ (cromatograma de capa delgada en gel de sílice) ciclohexano/éster acético (2:1), IR 1750 cm^{-1} (banda carbonilo).

Ejemplo 13

Una solución de 10 g de 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil-β-D-glucofuranosa en 200 cc de metanol seco se agita con 0,3 g de carbonato potásico bajo exclusión de humedad durante 16 horas a unos 25°. A continuación se separa el metanol por destilación a presión reducida y el residuo se recoge en éter. La solución etérica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo se purifica cromatográficamente en columna por elución con cloruro metilénico/metanol (15:1) en gel de sílice. La 1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil-β-D-glucofuranosa, así obtenida y desgasificada en alto vacío, se obtiene como aceite amarillento del $R_f = 0,45$ (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) en el sistema cloruro metilénico/metanol (15:1) y $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, $c = 1,234$).

Ejemplo 14

Una solución de 26,7 g de 1,2-di-O-acetil-3-O-n-propil-5,6-di-O-bencil-D-glucofuranosa en 100 cc de cloruro metilénico se trata como descrito en el ejemplo 13 con una solución de 3,9 g de tetracloruro de estaño en 20 cc de cloruro metilénico y se elabora. Se obtiene así la 2-O-acetil-1,6-an-



hidro-5-0-bencil-3-0-n-propil-β-D-glucofuranosa como aceite amarillento del $R_f = 0,30$ (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) ciclohexano/éster acético (2:1); IR 1750 cm^{-1} (banda carbonilo).

5 Ejemplo 15

Una solución de 25 g de 2-0-acetil-1,6-anhidro-5-0-bencil-3-0-n-propil-β-D-glucofuranosa en 500 cc de metanol se trata con 0,8 g de carbonato potásico como descrito en el ejemplo 14, se elabora y se purifica. La 1,6-anhidro-5-0-bencil-3-0-n-propil-β-D-glucofuranosa, así obtenida y desgasificada en alto vacío, se obtiene como aceite amarillento del $R_f = 0,45$ (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) en el sistema cloruro metilénico/metanol (15:1) y $[\alpha]_D^{20} = -4^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (cloroformo, c = 0,705).

15 Ejemplo 16

Una solución de 52,5 g de 1,2-di-0-acetil-3-0-n-propil-5,6-di-0-p-clorobencil-D-glucofuranosa en 250 cc de cloruro metilénico se trata con una solución de 6,8 g de tetracloruro de estaño en 50 cc de cloruro metilénico como descrito en el ejemplo 13 y se elabora. Se obtiene así la 2-0-acetil-1,6-anhidro-5-0-p-clorobencil-3-0-n-propil-β-D-glucofuranosa como aceite amarillento del $R_f = 0,30$ (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) ciclohexano/éster acético (2:1); IR 1750 cm^{-1} (banda carbonilo).

25 Ejemplo 17

Una solución de 28 g de 2-0-acetil-1,6-anhidro-5-0-p-clorobencil-3-0-n-propil-β-D-glucofuranosa en 560 cc de



metanol se trata con 0,9 g de carbonato potásico como descrito en el ejemplo 14 y se elabora. El residuo se purifica por elución con cloruro metilénico/éster acético (85:15) por cromatografía de columna en gel de sílice. La 1,6-anhidro-5-O-p-clorobencil-3-O-n-propil-β-D-glucofuranosa así obtenida y desgasificada en alto vacío se obtiene como aceite amarillento claro del $R_f = 0,2$ (cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice) en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15) y $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, $c = 1,026$).

10 Ejemplo 18

Una solución de 78,0 g de 1-O-acetil-6-O-bencil-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil-D-glucofuranosa en 400 cc de 1,2-dicloroetano se mezcla como descrito en el ejemplo 13 con una solución de 21,6 g de tetracloruro de estaño en 100 cc de 1,2-dicloroetano y se elabora. El aceite obtenido se purifica por elución con cloruro metilénico y después por cromatografía de columna en cloruro metilénico/éster acético (85:15) en gel de sílice. La 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil-β-D-glucofuranosa así obtenida y desgasificada en alto vacío tiene un $R_f = 0,45$ (cromatografía en capa delgada en gel de sílice) en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15) y un giro óptico $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, $c = 1,121$).

25 Ejemplo 19

Bajo agitación y exclusión de humedad se agregan 1,77 g de sulfato de cobre II (anhidro) a una solución de 17,7 g de etil-3,5-di-O-metil-D-glucofuranosido en 1,8 litros de 1,2-dicloroetano y durante 2 ½ horas se introduce gas clorhídrico. Después de reposar durante otras 2 horas se expulsa la



cantidad principal del gas clorhídrico con una corriente de nitrógeno y la solución se neutraliza en porciones con 300 g de bicarbonato sódico. La sal se separa por filtración, el disolvente se evapora en vacío a la trompa de agua y por destilación en el tubo esférico se obtiene la 1,6-anhidro-3,5-di-O-metil- β -D-glucofuranosa, p.eb. 140-150° (temperatura exterior) 0,05 Torr; $R_f = 0,23$ gel de sílice, placas de capa delgada en el sistema cloruro metilénico/metanol (15:1) y $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,169 en cloroformo).

10: Ejemplo 20

Una solución de 2,0 g de etil-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil-D-glucofuranosido en 200 cc de 1,2-dicloroetano se mezcla bajo agitación y exclusión de humedad con 0,2 g de sulfato de cobre-II anhidro y se satura durante 2 horas con gas clorhídrico. La mezcla de reacción se sigue agitando durante 3 1/2 horas en un aparato cerrado y entonces se vierte en agua de hielo. La fase orgánica se lava con una solución de bicarbonato sódico saturado y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se libera del disolvente. El producto en bruto se disuelve en poco éter, se filtra a través de óxido de aluminio neutro y se eluye con 100 cc de éter. Después de evaporar el disolvente se obtiene la 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil- β -D-glucofuranosa como aceite incoloro, p.eb. 90 - 100° (temperatura exterior) 0,04 Torr., giro óptico $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,121 en cloroformo), $R_f = 0,43$ gel de sílice, placas de capa delgada en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15).



Ejemplo 21

0,4 g de 1-O-acetil-6-O-mesil-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil-D-glucofuranosa se disuelven en 1,0 cc de metanol absoluto y se mezcla con una solución de 0,05 g de sodio en 1,0 cc de metanol absoluto. Esta mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, después se diluye con 100 cc de éter y la solución etérica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo oleaginoso se disuelve en 1,0 cc de éter, se filtra a través de 2,0 g de óxido de aluminio neutro y se eluye con éter. Se obtiene la 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil-β-D-glucofuranosa como aceite incoloro, p.eb. 90-100° (temperatura exterior) 0,04 Torr, giro óptico $[\alpha]_D^{20} = +15^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,121 en cloroformo), $R_f = 0,43$ gel de sílice, placas de capa delgada en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15).

Ejemplo 22

A una solución de 58,6 g de etilo-5-O-mesil-2-O-metil-3-O-n-propil-D-xilofuranosido en 750 cc de acetona se agregan 500 cc de agua y 150 cc de ácido clorhídrico 1-n y esta mezcla se mantiene durante 24 horas a 50°. Después de este tiempo de reacción se ha hidrolizado totalmente el glicosido etílico. La solución caliente de la 5-O-mesil-2-O-metil-3-O-n-propil-D-xilofuranosa se mezcla entonces cuidadosamente con 30,0 g de bicarbonato sódico, se calienta durante otras 24 horas a 50° y en el vacío a la trampa de agua se libera de la acetona. El residuo en el matraz se extrae con éter, la fase etérica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad. La 1,5-anhidro-



2-0-metil-3-0-n-propil- β -D-xilofuranosa así obtenida se destila en alto vacío. P.eb. 45° 0,02 Torr, $R_f = 0,36$ gel de sílice, placas de capa delgada en el sistema éter/éter de petróleo (1:1), $[\alpha]_D^{20} = -19^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,198$ en cloroformo).

5 Ejemplo 23

Una solución de 79,6 g de etil-2-0-bencil-5-0-metil-3-0-n-propil-D-xilofuranosido en 1400 cc de acetona se calienta con 670 cc de agua destilada y 210 cc de ácido clorhídrico 1-n durante 19 horas a 60° . Como producto intermedio se obtiene la 2-0-bencil-5-0-metil-3-0-n-propil-D-xilofuranosa del $R_f = 0,57$, gel de sílice, placas de capa delgada en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15), que se sigue reaccionando sin aislar.

15 A esta solución ácido clorhídrica se agregan cuidadosamente 40 g de bicarbonato sódico y 50 cc de una solución saturada de bicarbonato sódico. Esta mezcla se mantiene durante 24 horas a 60° . La acetona se evapora entonces en vacío a la trampa de agua y el residuo se extrae con éter. La fase eté-
rica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se libera del éter. El residuo se cromatografía a través de 1200 g de gel de sílice con éter:n-hexano (2:1) y la 1,5-anhidro-2-0-bencil-3-0-n-propil- β -D-xilofuranosa así obtenida se destila a 110° 0,01 Torr en el tubo esférico; $[\alpha]_D^{20} = -7^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,290$ en cloroformo) y $R_f = 0,28$ gel de sílice, placas de capa delgada en el sistema éter/éter de petróleo (1:1).

25 Ejemplo 24

Una solución de 18,1 g de 1,5-anhidro-2-0-bencil-3-



5 C-n-propil- β -D-xilofuranosa en 180 cc de etanol se hidrogena con 1,5 g de paladio al 5 % sobre carbón como catalizador a presión normal y temperatura ambiente durante 12 horas hasta una recepción de hidrógeno de 1,58 litros (103 %). El catalizador se separa por filtración, se lava ulteriormente con etanol y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. La 1,5-anhidro-3-O-n-propil- β -D-xilofuranosa así obtenida se destila en el tubo esférico en alto vacío, p.eb.

10 105 - 130° (temperatura del baño) 0,2 Torr, giro óptico $[\alpha]_D^{20} = -17^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,225 en cloroformo) y $R_f = 0,1$ en gel de sílice como placas de capa delgada en el sistema éter/éter de petróleo (1:2).

Ejemplo 25

15 15 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa en 60 cc de piridina y 14 g de cloruro acetilsalicílico en 40 cc de cloroformo se dejan reaccionar durante 2 horas a 50°. Se mezcla con agua de hielo, se recoge en cloroformo y se agita consecutivamente con ácido clorhídrico 2-n, solución al 5 % de bicarbonato sódico y agua. Después de secar sobre

20 sulfato de sodio se obtiene la 1,6-anhidro-2-O-saliciloil-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa como aceite que se cromatografía en gel de sílice en ciclohexano/éster acético 7:3, $[\alpha]_D^{20} = +7,0^{\circ}$ (cloroformo, c = 1).

Ejemplo 26

25 5 g de 1,6-anhidro-2-O-saliciloil-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa se acetilan a 50° en 30 cc de piridina con 10 cc de anhídrido acético. Después de 15 horas se mezcla a unos 25° con metanol, se evapora y se recoge en cloroformo.



Después de agitar la fase cloroformica con ácido clorhídrico
1-n, solución de bicarbonato sódico y agua se obtiene la 1,6-
anhidro-2-O-acetilsaliciloil-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofura-
rosa como jarabe que se cristaliza en éter, p.f. 87 - 88°,
5 $[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$ (cloroformo, c = 1,55).

Ejemplo 27

A 8 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofu-
ranosa en 40 cc de sulfóxido dimetilico absoluto se agregan
1,23 g de dispersión de hidruro sódico y terminó el desarro-
10 llo de hidrógeno 4,5 g de cloruro 2-dietilamino-etílico en 25
cc de sulfóxido dimetilico. Después de 2 horas se concentra
por evaporación a 60°, se recoge en éter y la fase etérica se
lava con agua y solución de sal común. Después de secar y con-
centrar por evaporación se obtiene la 1,6-anhidro-2-O-(2-die-
15 tilaminoetilo)-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa como aceite
que se cromatografía en gel de sílice con cloroformo/acetona
(3:2), $[\alpha]_D^{20} = +2,6^\circ$ (cloroformo, c = 3,2).

Con ácido clorhídrico/etanol se obtiene el hidro-
cloruro, p.f. 113-114°, $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (cloroformo, c = 1,05).

20 Ejemplo 28

5 g de 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil-β-
D-glucofuranosa se hidrogenan en metanol con carbón de paladio
al 5 % a unos 25°. Después de 1 hora se ha recibido 1 mol-equi-
valente de hidrógeno y la hidrogenación se interrumpe. Se ob-
25 tiene la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3-O-bencil-β-D-glucofurano-
sa como cristales del p.f. 121 - 122°.

Ejemplo 29

Una solución de 26,0 g de 2,5-di-O-acetil-saliciloil-3-O-bencil-1,6-anhidro- β -D-glucofuranosa en 860 cc de una solución 1-n de ácido clorhídrico en etanol absoluto se deja
 5 reposar durante 20 horas a temperatura ambiente, después se libera bajo presión reducida del disolvente y del ácido clorhídrico. El residuo se recoge en éter y la solución obtenida se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se libera del disolvente. La 2,5-di-O-saliciloil-3-O-bencil-1,6-anhidro- β -D-glucofuranosa purificada a través de 1200 g de gel de sílice cromatográficamente en columna con el eluyente éter/éter de petróleo se obtiene como cristales blancos del p.
 10 f. 102 - 103,5° y el giro óptico $[\alpha]_D^{20} = -3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (cloroformo, c = 0,818).

Ejemplo 30

21,5 g de 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa se agitan en una solución de 0,8 g de carbonato potásico en 500 cc de metanol durante 15 horas a unos
 20 20°. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en éter y la solución etérica se lava con agua. Después de secar, filtrar y evaporar la fase etérica se obtiene un jarabe se por elución con cloruro metilénico/éster acético (3:1) se purifica cromatográficamente en columna con gel de sílice. La 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa así obtenida
 25 se presente como cristales blancos del p.f. 60 - 62°, Rf = 0,42 (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) (sistema cloruro metilénico/éster acético (3:1) y $[\alpha]_D^{20} = +17^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (cloroformo, c = 0,979).

415



Ejemplo 31

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 10 se obtiene de la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa y cloruro benzóilico la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa.

5

Ejemplo 32

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 9 se obtiene de la 1,5-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa y fenilisocianato la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(N-fenilcarbamoil)- β -D-alofuranosa.

10

Ejemplo 33

A 3 g de 1,6-anhidro-3-O-bencil- β -D-glucofuranosa en 20 cc de piridina se agregan 3 cc de cloruro benzóilico y se deja reaccionar durante dos días a 50°. Después se mezcla con poca agua, se evapora en vacío la mayor parte de la piridina y se agita con hielo. Se obtiene la 1,6-anhidro-2,5-di-O-benzoil-3-O-bencil- β -D-glucofuranosa en forma de cristales que se recrystalizan en metanol, p.f. 136 - 137°, $[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ$ (cloroformo, c = 1,04).

15

Ejemplo 34

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de α, β -1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-6-O-bencil-D-alofuranosa con tetracloruro de estaño la 1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-alofuranosa.

20

Ejemplo 35

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de α, β -1-O-acetil

25



2,3,5-tri-O-benzoil-6-O-bencil-D-glucofuranosa con tetraclo-
ruro de estaño la 1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-gluc-
furanosa.

Ejemplo 36

5 Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 1,6-anhidro-
3,5-di-O-bencil-β-D-alofuranosa y cloruro α-naftoílico la
1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(α-naftoil)-β-D-alofuranosa.

Ejemplo 37

10 Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 1,6-anhidro-
3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa y cloruro α-naftoílico la
1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(α-naftoil)-β-D-glucfuran-
sa.

Ejemplo 38

15 Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 1,6-anhidro-
3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa y cloruro β-naftoílico
la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(β-naftoil)-β-D-glucofu-
ranosa.

Ejemplo 39

20 A una solución de 12,6 g de 3-O-bencil-1,6-anhidro-
β-D-glucofuranosa en 100 cc de cloruro metilénico y 15 cc de
piridina se gotea bajo agitación a 40°, durante 15 horas una
solución de 21,8 g de cloruro acetilsalicílico en 100 cc de
cloruro metilénico. Después de agregar 20 cc de agua se sepa-
ran por destilación a presión más reducida el cloruro metilé-
nico y la piridina. El residuo se recoge en dietiléter y se
25 lava con ácido clorhídrico 2-n enfriado con hielo, solución



5 saturada de bicarbonato sódico y con agua. El residuo obtenido después de secar, filtrar y evaporar se purifica en cromatografía de columna a través de 1200 g de gel de sílice con éter/éter de petróleo (1:1). Se obtiene así la 2,5-di-O-acetil-saliciloil-3-O-bencil-1,6-anhidro-β-D-glucofuranosa, que se puede desacetilar como descrito en el ejemplo 30.

Ejemplo 40

10 Análogo al ejemplo 13 se obtiene de 1,2-di-O-acetil-3,5,6-tri-O-bencil-D-alofuranosa con tetracloruro de estaño la 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-alofuranosa, que se puede desacetilar como descrito en el ejemplo 31.

Ejemplo 41

15 Cápsulas conteniendo 0,1 g de la sustancia activa se pueden preparar como sigue (para 10.000 cápsulas):

Composición

1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-	
glucofuranosa	1.000 g
Etanol absoluto	100 g

20 La 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa se mezcla con el etanol y la mezcla se llena, con ayuda de una máquina encapsuladora, en cápsulas de gelatina blanda.

N O T A

25 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren el principio fundamental. También se hace constar que el invento

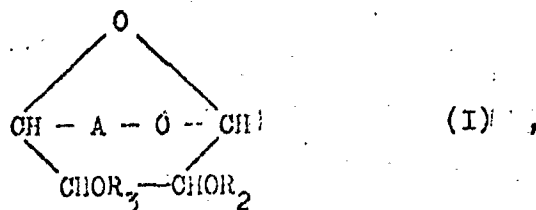


5 corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza bajo el número 7970/72 en fecha 30 de mayo de 1972, 14046/72 en fecha 26 de septiembre de 1972 y 5496/73 en fecha 17 de abril de 1973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención en España por 20 años:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ANHIDROFURANOSA, caracterizándose por lo siguiente:

10

1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de anhidrofuranosa de fórmula I



15

en la que R₂ significa hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alquenoilo, arilalquilo o acilo, R₃ significa hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilalquilo o acilo y -A-O- significa un resto -CHOR₅-CH₂-O- ó -CH(CH₂OR₆)-O-, donde R₅, o bien R₆ tiene uno de los significados indicados para R₃ ó donde -CH₂OR₆ está por hidrógeno, o donde dos de los restos R₂, R₃ y R₅ ó bien R₆ juntos forman un resto ilideno, donde uno de los restos R₂, R₃ y R₅ o bien R₆ es diferente a hidrógeno cuando los otros dos de estos restos son hidrógeno, y donde en los compuestos con -CHOR₅-CH₂-O- como restos -A-O- uno de los restos R₂, R₃ y R₅ es distinto a metilo, cuando los otros dos de estos restos son metilo, y donde en los compuestos con -CHOR₅-CH₂-O-

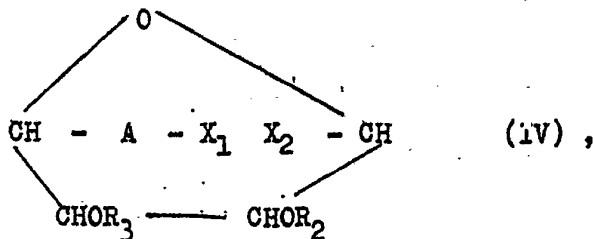
20

Handwritten signature or initials at the bottom left of the page.



5. como resto -A-O- uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a acetilo cuando los otros dos de estos restos son acetilo, y donde en los compuestos con $-CHOR_5-CH_2-O-$ como resto -A-O- uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a p-toluenosulfonilo cuando los otros de estos restos son p-toluenosulfonilo, y donde en los compuestos con $-CH(CH_2OR_6)-O-$ como resto A-O- uno de los restos R_2 , R_3 y R_6 es distinto a bencilo cuando los otros dos de estos restos son bencilo, caracterizado por que un compuesto de fórmula

10.



15.

en la que A, R_2 y R_3 tienen el significado de arriba y uno de los restos X_1 y X_2 es un resto dissociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente y el otro es un resto dissociable dejando un ión de carbonium, se trata con un ácido o base, y si se desea, en los compuestos obtenidos se introducen, modifican o disocian sustituyentes, y/o las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos puros, y/o los racematos obtenidos en los antípodas ópticos, y/o las sales obtenidas, se transforman en los compuestos libres u otras sales o los compuestos libres obtenidos en sus sales.

20.

25.

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un radical X_1 ó X_2 dissociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es el grupo hidroxilo.

30.

Dez



- 3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un radical X1 disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es hidroxí esterificado reactivo.
5. 4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el hidroxí esterificado reactivo es benciloxi.
- 5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un radical X2 disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es aciloxi.
10. 6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que el aciloxi es benziloxi.
15. 7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un radical X1 ó X2 disociable dejando un ión de carbonium es un átomo halógeno.
- 8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un radical X1 disociable dejando un ión de carbonium es hidroxí esterificado reactivo.
20. 9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un radical X2 disociable dejando un ión de carbonium es hidroxí esterificado reactivo o hidroxí esterificado reactivo o junto con OR_2 es epoxy.
25. 10.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado por el hecho de que se trata un compuesto de la fórmula IV con un ácido Lewis, un ácido inorgánico fuerte o con una base inorgánica u orgánica.
30. 11.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivin-

[Handwritten signature or initials]



5. dicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se parte de un compuesto obtenible como producto intermedio en cualquiera de los pasos del procedimiento y se llevan a cabo los restantes pasos del procedimiento o se interrumpe el procedimiento en cualquier paso o se forma un material de partida bajo las condiciones de la reacción o se aplica en forma de un derivado o sal reactivos.

10. 12.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se obtienen combinaciones Ia de la fórmula I, en donde -A-C- es un radical $-CHOR_5-CH_2-O-$ ó $-CH(CH_2OR_6)-O-$ y al menos uno de los radicales R_2, R_3, R_5 ó R_6 es un radical de acilo de un ácido orgánico antinflamatoriamente activo y los otros radicales R_2, R_3 y R_5 ó R_6 independientemente unos de otros son hidrógeno, alquilobajo, alquenilobajo ó arilbajoalquilo o dos de los otros radicales R_2, R_3 ó R_5 y R_6 son alquilenos bajos ó arilbajoalquilenos.

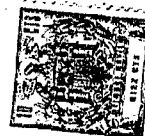
15. 13.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se obtienen: combinaciones Ib de la fórmula I, en donde -A-O- es un radical $-CHOR_5-CH_2-O-$ ó $-CH(CH_2OR_6)-O-$ y al menos uno de los residuos $R_2, R_3,$ y R_5 ó R_6 es un radical acilo de la fórmula III, en donde R_9 significa un átomo de hidrógeno, un radical de cicloalquilo ó preferentemente un radical de bajoalquilo, R_{10} significa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno ó el grupo trifluormetilo, R_{11} significa en el ciclo en primera línea un radical fenilo, especialmente un radical cicloalquilo de 5 a 8 articulaciones preferentemente con un enlace doble, preferentemente en posición Delta¹. En segunda línea significa un radical bajo-alcoxi, bajo-alqueniloxi, ó

20.

25.

30.

Handwritten signature or initials.



5. un radical bajoalquilo ramificado de manera preferente, así como un radical mono o dibajoalquillamino, bajoalquilenamino, bajoalquenilamino, fenilamino o n-fenil-bajoalquilamino o un radical pirrolil-(1)-, 3,6-dihidro-2-H-1,2-oxacinil-(2)- ó 1-oxo-iscindolinil-(2), y los otros radicales R_2 , R_3 , y R_5 ó R_6 son independientemente unos de otros hidrógenos, bajoalquilo, bajoalqueno, bencilo, bajoalquibencilo, bajoalcoxibencilo, halógenobencilo o trifluormetilbencilo o dos de los otros radicales R_2 , R_3 , y R_5 ó R_6 son alquilenos bajos o bencilenos.
10. 14.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se obtienen: combinaciones Ib de la fórmula I, en donde -A-O- es un radical $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ y uno de los radicales R_2 , R_3 y R_5 ; preferentemente R_2 , es un radical acilo de la fórmula III, en donde R_9 es alquilo bajo, R_{10} es hidrógeno o cloro, R_{11} fenilo, ciclopentilo, cicloexilo, 1-ciclohexenilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-octenilo, isopropilo, 1-metiln-propil-1, o también delta³ pirrolinilo y los otros dos de los radicales R_2 , R_3 y R_5 son independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo bajo con 1-3 átomos-C, alilo, metalilo, bencilo, metilbencilo, methoxibencilo, clorobencilo o trifluormetilbencilo.
15. 15.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se obtienen: combinaciones Ib de la fórmula I, en donde -A-O- es un radical $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ y R_2 es un radical acilo de la fórmula III, en donde R_9 es metilo, R_{10} es hidrógeno, R_{11} es fenilo, cicloexilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo, Delta-3-pirrolinilo y R_3 y R_5 son independientemente uno de
20. 25. 30.

Rey



otro hidrógeno, alquilobajo con 1-3 C-átomos, alilo, me- i-
lo, bencilo o clorobencilo.

5. 16.- Procedimiento de acuerdo con una de las rei-
vindicações 1-10, caracterizado por el hecho de que se ob-
tienen: combinaciones Ib de la fórmula I, en donde -A-O- es
un radical $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_2 es un radical acilo de la fór-
mula III, en la que R_9 es metilo, R_{10} es hidrógeno, R_{11} es
fenilo, ciclohexilo, 1-ciclexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ci-
clooctenilo o Delta3-pirrolinilo, y R_3 y R_5 son hidrógeno.

10. 17.- Procedimiento de acuerdo con una de las rei-
vindicações 1-10, caracterizado por el hecho de que se ob-
tiene: 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencilo-2O-alfa-(4-(ciclohexeno-1-
y 1)-fenilo)-propionilo-beta-D-glucofuranosa.

15. 18.- Procedimiento de acuerdo con una de las rei-
vindicações 1-14, caracterizado por el hecho de que se ob-
tienen: combinaciones Ic de la fórmula I en donde -A-O- es
un radical de la fórmula $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ y R_2 , R_4 y R_5 indepen-
dientemente unos de otros son alquilo bajo con 2-7 átomos-C,
alquenilo bajo, alquilo bajo arílico, alcancilo bajo con 3-7
20. átomos-C, benzoilo, benzoilo halógeno, benzoilo alquílico
bajo, alcoxibenzoilo bajo, trifluormetilbenzoilo, hidrox-
benzoilo, bajoalcanciloxibenzoilo o piridilcarbonilo, o dos
de los radicales R_2 , R_3 y R_5 son alquilenos bajo o bencilenos,
en uno de los radicales donde R_2 , R_3 y R_5 no son hidrógeno
25. cuando los otros dos de estos radicales son hidrógeno, en
donde uno de los radicales R_2 , R_3 y R_5 no es metilo cuando
los otros dos de estos radicales es metilo, y en donde uno
de los radicales R_2 , R_3 y R_5 no es acetilo cuando los otros
dos de estos radicales son acetilo.

30. 20.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivin-

Rey



- 5. dicaciones 1-14, caracterizado por el hecho de que se obtienen: combinaciones Ic de la fórmula I, en la que -A-O- es un radical -CHOR₅-CH₂-O-, R₂ es hidrógeno, alquilo bajo con 1-3 átomos-C, dibajoalquilaminobajoalquilo juntamente con hasta 7 átomos-C, bencilo, clorobencilo, alcanoil bajo con 2-4 átomos-C, benzoilo, o-hidrobenzoilo, o-bajoalcanoiloxibenzoilo con 2-4 átomos-C en la parte o-bajoalcanoiloxi, naftoilo, carbamoilo alquílico bajo con hasta 4 átomos-C, fenilcarbamoilo, sulfonilalquílico bajo con 1-3 átomos-C, fenilsulfonilo, toluilsulfonilo o piridil carbonilo, y R₃ y R₅ independientemente uno de otro son hidrógeno, alquilo bajo con 1-3 átomos-C, bencilo, clorobencilo o benzoilo, en donde uno de los radicales R₂, R₃ y R₅ no es hidrógeno cuando los otros dos de estos radicales son hidrógeno, y en donde uno de los radicales R₂, R₃ y R₅ no es metilo cuando los otros dos de estos radicales son metilo, y en donde uno de los radicales R₂, R₃ y R₅ no es acetilo cuando los otros dos de estos radicales son acetilo.

- 20. 21.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado por el hecho de que se obtienen: combinaciones Ic de la fórmula I, en la que -A-O- es un radical -CHOR₅-CH₂-O-, R₂ es alcanoil bajo con 2-4 átomos-C, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-bajoalcanoiloxibenzoilo con 2-4 átomos-C en la parte o-bajoalcanoiloxi, naftoilo o piridilcarbonilo, y R₃ y R₅ independientemente uno de otro son hidrógeno, alquilo bajo con 2 ó 3 átomos-C, bencilo, clorobencilo, benzoilo o o-hidroxibenzoilo.

- 30. 22.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se obtienen: combinaciones Ic de la fórmula I, en la que -A-O-



es un radical $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_2 es hidrógeno y R_3 y R_5 independientemente uno de otro son alquilo bajo con 1-3 átomos-C, alilo, metalilo, bencilo o clorobencilo.

5. 23.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado por el hecho de que se obtienen: combinaciones Ic de la fórmula I, en la que $-\text{A}-\text{O}-$ es un radical $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_2 es hidrógeno, alcanilo bajo con 2-4 átomos-C, benzoilo, e-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo, naftoilo o piridilcarbónilo, y R_3 y R_5 independientemente uno de otro son alquilo bajo con 1-3 átomos-C, bencilo, clorobencilo, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo o naftoilo.
10. 24.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado por el hecho de que se obtiene: 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-beta-D-alofuranosa.

15. 25.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado por el hecho de que se obtiene: 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil-beta-D-alofuranosa.

20. 26.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se obtiene: 1,6-anhidro-,3,5-di-O-bencil-2-O-nicotinoil-beta-D-glucofuranosa.

25. 27.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se obtiene: 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil-beta-D-glucofuranosa.

30. 28.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado por el hecho de que se obtiene: 1,6-anhidro-3,5-di-bencil-beta-D-glucofuranosa.

Handwritten signature or initials.



29.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de anhidrofuranosa, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 53 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 17 OCT. 1975

CIBA-GEIGY, A.G.-

J. ROYER AGUIRRE Y NODEI
p. Firmador: L. Gasia Fernández