

440.595

3.ª COPIA

PATENTE DE INVENCION

Case 4-8204/1-3/B

Cl. Int. C. 07D // A61K

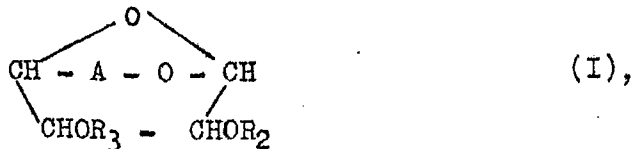
## Memoria Descriptiva

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 anhidrofuranosa de fórmula I



en la que  $R_2$  significa hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alquenoilo, arilalquilo o acilo,  $R_3$  significa hidrógeno, alquilo, alquenoilo, 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 de 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 forman 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 son  $-CHOR_5-CH_2-O-$  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 restos 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 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 dos 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, así como a procedimientos 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 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 los derivados de 1,6-anhidro- $\beta$ -D-glucofuranosa, los deriva-

cos de 1,6-anhidro- $\beta$ -D-alofuranosa, los derivados de 1,6-anhidro- $\beta$ -D-manofuranosa y los derivados de 1,6-anhidro- $\alpha$ -L-idofuranosa, los derivados de 1,6-anhidro- $\alpha$ -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 alqueno  $R_2$ ,  $R_3$  y/o  $R_5$  o bien  $R_6$  es, especialmente, alqueno 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, preferentemente en la posición 4, o estando sin sustituir.

25 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 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y/o R<sub>5</sub> o bien R<sub>6</sub>, tal como etoxi, n-propoxi, isopropoxi e, ante todo metoxi.

5 El acilo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y/o R<sub>5</sub> o bien R<sub>6</sub> es, especialmente un resto acilo de un ácido orgánico, especialmente de un ácido de carboxílico orgánico. Así el acilo es especialmente alcan-

10 ilo, 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, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxilo o alcanilo-

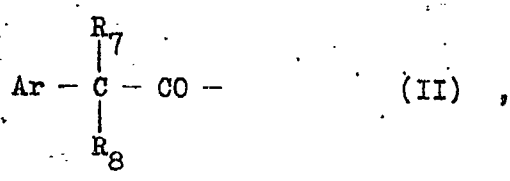
15 do inferior, tal como saliciloilo o acetilsaliciloilo, así como piridilcarbonilo, por ejemplo, nicotinoilo, o también un resto acilo de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, de un ácido alcanosulfónico, especialmente de un ácido

20 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 benzenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, así como carbamoilo, tal como carbamoilo insustituido, alquilo inferior-carbamoilo o aril-carbamoilo, tal como

25 metilcarbamoilo o fenil-carbamoilo.

El acilo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y/o R<sub>5</sub> o bien R<sub>6</sub> 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, alqueni-loxi inferior, alquilo inferior-mercap-  
5 to, fenoxi, fenilmercapto, halógeno, trifluormetilo, ciano,  
nitro, hidroxilo, mercapto, alquilo inferior-amino, dialquilo in-  
ferior amino, fenilamino, N-fenil-N-alquilo inferior-amino ó  
alquileno inferior-amino, donde el resto alquileno 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 alcanilo inferior, así como grupos  
alqueni-leno inferior-amino, alcanilamino inferior, carbamoi-  
lo, N-alquilo inferior-carbamilo, N,N-dialquilo inferior-car-  
bamilo, sulfamilo, N-alquilo inferior-sulfamilo, N,N-dial-  
15 quilo inferior-sulfamilo, alquilo inferior-sulfona, alquilo  
inferior-sulfina ó benzilo, así como por grupos 1,2,3,4-te-  
trahidroquinolinil-(1), 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinil-(2),  
fenoxazinilo-(10), fenotiazinilo-(10), indolinilo-(1), 10,11-  
dihidro-5H-dibenz/b,f/azepinilo-(5),  $\Delta^4$ -oxazolinilo-(3),  
20  $\Delta^4$ -isoxazolinilo-(2) ó  $\Delta^4$ -tiazolinilo-(3), 2H-1,2-tiazini-  
lo-(2), 3,4- ó 3,6- ó 5,6-dihidro-2H-1,2-tiazinilo-(2), 2,3-di-  
hidro-4H-1,2-oxazinilo-(2), 3,4- ó 3,6-dihidro-2H-1,3-oxasi-  
nilo-(3), 4H-1,4-oxazinilo-(4), 2,3-dihidro-4H-1,4-oxazinilo-  
(4), 2H-1,2-oxazinilo-(2) ó 5,6-dihidro-2H-1,2-oxazinilo-(2),  
25 preferentemente, sin embargo, pirrolilo-(1), isoindolinilo-(2)  
ó 3,6-dihidro-2H-1,2-oxazinilo-(2) u 1-oxo-isoindolinilo-(2)  
y/o grupos alquilo inferior ó alqueni-lo inferior, pudiendo for-  
mar 2 grupos alquilo inferior, en posición adyacente, juntos un  
grupo alquileno inferior o un grupo alqueni-leno 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 trifluorometilo y/o átomos de halógeno,  $R_7$  y  $R_8$  son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alquilideno inferior, alquenilideno inferior o alquilideno inferior, un resto cicloalquilo, arilalquilo inferior o arilo.

El cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquilo-alquilo inferior son cicloalquilo mono, bi- o policíclico, cicloalqueno 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 cicloalqueno 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 trifluorometilo, 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 alquenoiloxi contiene como parte alqueno inferior especialmente uno de los restos alqueno 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, etilmercapto.

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.

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.

El alquilenos inferior amino, donde el resto de alquilenos inferior puede estar en caso dado interrumpido por oxígeno, azufre o nitrógeno, en caso dado sustituido por alquilo inferior o alcanilo 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-hidroxi-etil)-piperazino ó N'-hidroximetil-piperazino, ó N'-alcanilo inferior-piperazino, por ejemplo, N'-acetil-piperazino.

El alquilenos inferior-amino tiene, por ejemplo, hasta 8 miembros de anillo, especialmente 5 ó 6 miembros de anillo, tal como, por ejemplo,  $\Delta^3$ -pirrolinilo.

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-carbamóilo y el N,N-dialquilo inferior-carbamóilo contienen como restos alquilo inferior especialmente los mencionados para R<sub>2</sub> y son, por ejemplo, N-metil-carbamóilo, N-etil-carbamóilo, N,N-dimetil-carbamóilo ó N,N-dietyl-carbamóilo.

10 El N-alquilo inferior-sulfamóilo y N,N-dialquilo inferior-sulfamóilo, alquilo inferior-sulfona y alquilo inferior-sulfina contienen como restos de alquilo inferior especialmente los mencionados para R<sub>2</sub> y son, por ejemplo, N-etil-sulfamóilo, N-etil-sulfamóilo, N,N-dimetilsulfamóilo, N,N-dietyl-sulfamóilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfinilo ó etilsulfinilo.

15 El benzóilo es, por ejemplo, benzóilo sustituido, preferentemente simplemente sustituido por alquilo inferior, especialmente el alquilo inferior indicado para R<sub>2</sub>, ante todo, metilo, alcoxi inferior, especialmente el alcoxi inferior arriba indicado, ante todo metoxi, halógeno, ante todo bromo ó cloro, y/o trifluorometilo, y muy especialmente benzóilo insustituido.

20 El alquilo inferior como sustituyente del resto Ar es especialmente el alquilo inferior indicado para R<sub>2</sub>, ante todo metilo.

25 El alqueno inferior como sustituyente del resto Ar es especialmente el alqueno inferior indicado para R<sub>2</sub>, ante todo vinilo, alilo ó 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-1,4.

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.

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.

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.

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.

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-

fluorometilo, tal como, ante todo, benzilideno.

Preferentemente, en todos los márgenes de compuestos en lo anterior y a continuación, los derivados de anhidrofuranosa son derivados de 1,6-anhidro- $\beta$ -D-glucofuranosa.

5 Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas.

10 Así muestran los derivados de anhidrofuranosa de la presente invención unos efectos especialmente fibrinolíticos y trombolíticos, tal y como se puede demostrar en ensayos 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. Ellogg, L. Riesterer y R. Jaques, Pharmacology 4, 242-254 (1970) en un acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de euglobulina.

15 Los nuevos compuestos con un resto acilo de un ácido carboxílico de efecto antiinflamatorio como resto R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y/o R<sub>5</sub> o bien R<sub>6</sub> muestra además nuevos efectos inhibidores de la inflamación y anticonceptivos (analgéticos) con reducida 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.

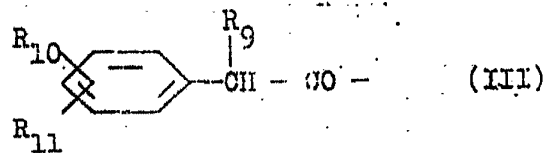
25 Además, con ayuda del ensayo de síndrome de Writhing con benzquinona (en base del procedimiento de ensayo descrito por Siegrund et al., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., tomo 95, pág. 729 - 733 (1957)) en administración oral en dosis de unos 0,01 g/kg hasta unos 0,05 g/kg en el ratón se aprecia un destacado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

30

lo tanto, como compuestos de efecto antiinflamatorio (antá-  
logísticos), 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-  
ciones 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  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  ó  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_6)-\text{O}-$  y co-  
mo mínimo uno de los restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  o bien  $\text{R}_6$ , indepen-  
dientes entre sí, significan en caso dado hidrógeno, alquilo  
inferior, alqueno inferior o arilalquilo inferior y dos de  
los otros restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  o bien  $\text{R}_6$  significan en caso da-  
do alquilideno inferior o arilalquilideno inferior.

De estos compuestos Ia son de destacar especialmen-  
te los compuestos Ib donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}$  ó  
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_6)-$  y como mínimo uno de los restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  ó  
bien  $\text{R}_6$  es un resto de fórmula III



donde  $\text{R}_9$  significa un átomo de hidrógeno, un resto cicloalquilo  
o, preferentemente un resto alquilo inferior,  $\text{R}_{10}$  significa  
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluoro-  
metilo,  $\text{R}_{11}$  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  
la posición  $\Delta^1$  en el anillo, en segundo lugar, un resto alco-  
xi inferior, alqueno inferior ó un resto alquilo inferior,  
preferentemente ramificado, así como un resto mono- o dialqui-

lo inferior-amino, alquilenio inferior-amino, alquenileno inferior-amino, fenilamino ó N-fenil-N-alquilo inferior-amino ó un resto pirrolilo-(1), 3,6-dihidro-2-H-1,2-oxazolinilo-(2) ó 1-(exo-iscindolinil)-(2) y los otros restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  o bien  $R_6$ ,  
5 independientes entre sí, significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo 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-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo, isopropilo, 1-metiln-propilo-1, ó también  $\Delta^3$ -pirrolino, y los otros dos de los  
15 restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son, independientes entre sí, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metililo, 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  $\Delta^3$ -pirrolinilo, y  $R_3$  y  $R_5$  son, independientes entre sí, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metililo, 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-ciclohepténilo, 1-ciclooctenilo ó  $\Delta^3$ -pirrolinilo, y  $R_3$  y  $R_5$  son hidrógeno. Preferentemente es en todos los margenes de compuestos arriba mencionados -A-O- un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ .

Es de destacar especialmente la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O- $\alpha$ -[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-propionil- $\beta$ -D-glucofuranoosa.

Especialmente adecuados debido a sus efectos fibrinolíticos y trombolíticos son los compuestos 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, alcanoiilo inferior-benzoilo,  $\alpha$ -naftoilo,  $\beta$ -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-

con hidrógeno, alquilo inferior, alcanilo inferior, bencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógeno-bencilo, trifluorometilbencilo, alcanilo inferior, benzoilo, halógeno-benzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-benzoilo, trifluorometilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcanilo 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 dos de estos restos son hidrógeno, 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.

Son de mencionar ante todo los compuestos Ic de fórmula I donde  $-A-O-$  es un resto de fórmula  $-CHOR_5-CH_2-O-$ ,  $R_2$  es hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, dialquilo inferior-amino-alquilo inferior con juntos hasta 7 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, alcanilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcanilo inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono en la parte o-alcanilo 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 átomos 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  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  es distinto a acetilo cuando los otros dos de estos son

acetilo.

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 alcanoilo inferior con 2 - 4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcanoiloxi inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono en la parte o-alcanoiloxi inferior o piridilcarbonilo, y  $R_3$  y  $R_5$ , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con 2 ó 3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, benzoilo ó o-hidroxibenzoilo.

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 sí, son alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo ó clorobencilo.

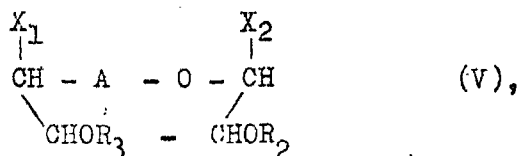
Son de destacar ante todo los compuestos Ic de fórmula I donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $R_2$  significa hidrógeno, alcanoilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo, naftoilo o piridilcarbonilo y  $R_3$  y  $R_5$  independientes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

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- $\beta$ -D-glucofuranosa, la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa, la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-ribofuranosa, la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-ribofuranosa y la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa.

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

Así, los nuevos derivados de anhidrofuranosa se pueden obtener tratando con ácido o base un compuesto de fórmula V

5.



en la que A, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado y uno de los restos X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> es un resto disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente y el otro es un resto disociable dejando un ión de carbonium.

10.

Un resto X<sub>1</sub> o X<sub>2</sub> disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es, especialmente el grupo hidroxí.

15.

Un resto X<sub>1</sub> disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es, además, especialmente hidroxí eterado capaz de reacción. Hidroxí eterado capaz de reacción es, ante todo, arilmetoxi, tal como alquilo inferior-benciloxi, alcoxi inferior-benciloxi, halogeno-benciloxi y, especialmente benciloxi.

20.

Un resto X<sub>2</sub> 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 aroiloxi, tal como alquilo inferior-benzoiloxi, por ejemplo, metilbenzoiloxi, alcoxi inferior-benzoiloxi, por ejemplo, metoxibenzoiloxi, halogenobenzoiloxi, por ejemplo, clorobenzoiloxi o, especialmente benzoiloxi.

25.

Un resto X<sub>1</sub> o X<sub>2</sub> disociable dejando un ión de carbonium es especialmente un átomo de halógeno, tal como fluor, cloro, bromo o iodo.

30.

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  
10. bencenosulfonilo, 4-bromobencenosulfonilo, 4-toluenosulfonilo, metanosulfonilo o etanosulfonilo.

15. Un resto  $X_2$  disociable dejando un ión de carbonium es, además, en segundo lugar, especialmente hidroxilo libre, esterizado en forma capaz de reacción, o eterado en forma capaz de reacción, o  $X_2$  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, o un ácido alcano-inferior-carboxílico, tal como ácido propiónico o, ante todo, ácido acético, o un ácido arilcarboxílico, tal como el ácido benzoico, o un ácido halogeno-benzoico, por ejemplo, ácido clorobenzoico. Así  $X_2$  significa especialmente benzilo, propilo, o, ante todo, acetilo. Hidroxilo eterado, capaz de reacción,  $X_2$  es, especialmente, un grupo hidroxilo alifáticamente eterado, tal como cicloalquilo, por ejemplo, ciclohexilo, aril-alcoxi inferior, tal como bencilo, o, ante todo, alcoxi, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, metilo o etilo.

20. Restos  $X_2$  disociables dejando un ión de carbonium especialmente adecuados en los compuestos de fórmula V son  
30.

hidroxi junto con  $OR_2$  formando epoxi, así como especialmente halógeno o alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetoxi.

5. Restos  $X_1$  disociables dejando un ión de carbonium especialmente adecuados en los compuestos de fórmula V son halógeno, tal como iodo, o grupos sulfoniloxi, tal como p-toluenosulfoniloxi.

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

15. Los ácidos Lewis son aceptores de electrones, por ejemplo, aquellos en los cuales un átomo tiene menos electrones que un octeto completo, tal como triálquilo de boro inferior, por ejemplo, trimetilo de boro o especialmente los trihaluros de boro, por ejemplo, trifluoruro de boro, tricloruro de boro 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 tántalo, por ejemplo, tetracloruro de titanio, pentacloruro de niobo o pentacloruro de tantalo, 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 estaño.

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

25. Bases inorgánicas adecuadas son, especialmente, los

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

10. Si se trata de compuestos de fórmula V en donde uno de los restos  $X_1$  y  $X_2$  es hidroxí y el otro es halógeno, entonces se puede tratar ventajosamente con un ácido o base.

15. Si  $X_1$  es hidroxí y  $X_2$  es halógeno, entonces ácidos adecuados son, por ejemplo, ácido fluorhídrico o, especialmente, los ácidos Lewis, y bases adecuadas son, por ejemplo, bases de nitrógeno orgánicas estéricamente impedidas. Si  $X_1$  es halógeno y  $X_2$  es hidroxí, entonces los ácidos adecuados son, por ejemplo, ácido fluorhídrico o, especialmente, los ácidos Lewis, y bases adecuadas son, por ejemplo, las bases inorgánicas u orgánicas.

20. Si  $X_1$  es un resto disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente y  $X_2$  es un resto disociable de-

5. jando un ión de carbonium, entonces se trata preferentemen-  
te con ácidos, tal como con ácidos inorgánicos fuertes o  
ácidos Lewis. El tratamiento se puede realizar en forma en sí  
conocida bajo enfriamiento, por ejemplo, a  $-10^{\circ}\text{C}$  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  $40^{\circ}\text{C}$ . El tratamiento se efectúa ventajosa-  
mente en un disolvente, convenientemente en hidrocarburos  
halogenados, tal como en halógeno-alcanos inferiores, por  
10. ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo o especialmente di-  
cloroetano o también en aromatos, tales como tolueno o xi-  
leno, preferentemente bajo exclusión de agua.

15. Si  $X_1$  es un resto dissociable 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 dissociable 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 sí conocida bajo enfriamiento,  
20. por ejemplo, a  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta unos  $+10^{\circ}\text{C}$ , o a temperatura am-  
biente, 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,  
25. tal como alcohol inferior, por ejemplo, metanol o etanol,  
o en éteres, tales como dimetiléter, dioxano o tetrahidro-  
furano, o en acetona.

5. 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.

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

15. Además, en los compuestos obtenidos que contienen como mínimo un resto alquenoilo  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  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. Así se pueden disociar simultáneamente los grupos hidrogenolíticamente disociables.

20. 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 o etanol, en presencia de un ácido, por ejemplo, de un

25.

30.

5. 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 efectúa preferentemente en presencia de un diluyente, pudiendo uno de los participantes en la reacción, entre otros, un reactivo alcohólico o un ácido orgánico, tal como ácido acético,
10. 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,
15. especialmente ácido fórmico u oxálico, especialmente en presencia de ácido acético, efectuándose la reacción, si es necesario, bajo enfriamiento, en primer lugar, sin embargo, a temperatura ambiente o temperatura más elevada
20. (por ejemplo, a unos 25°C hasta unos 150°C), en caso dado en un recipiente cerrado bajo presión y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno. Empleando en la reacción de disociación de arriba un alcohol como reactivo en presencia de un ácido anhidro, especialmente ácido clorhídrico, se puede eterar entonces simultáneamente durante la liberación uno de los dos grupos hidroxil eterados juntos por el resto hidrogenado. La reacción de disociación se puede emplear por esta razón simultáneamente para la introducción de un grupo hidroxil eterado en un compuesto obtenible según el procedimiento de la presente
25. invención.
- 30.

En un compuesto obtenido con un grupo hidrogenolíticamente dissociable, en primer lugar con un grupo hidroxí esterado por un resto bencilo, en caso dado sustituido, o con un grupo bencilidendioxi, se puede transformar uno de estos grupos en un grupo hidroxí, 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  $R_2$ ,  $R_3$  y/o  $R_5$  o bien  $R_6$  se puede transformar un grupo aciloxi en un grupo hidroxí, por ejemplo, por hidrólisis o por alcoholísis, preferentemente en presencia de un medio básico suave, tal como de un hidrogenocarbonato de metal alcalino. Aquí se puede efectuar la liberación del grupo hidroxí en caso dado también durante la disociación de un resto ilideno, 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 grupos hidroxí esterados por uno de estos grupos en forma libre. Un grupo hidroxí esterizado se puede transformar también en otro grupo hidroxí 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, alquenilo o arilalquilo. Esta transformación en un correspondiente grupo hidroxí esterado se efectúa 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 aciloxi del producto de partida preferentemente en presencia de un ácido, especialmente de un áci

de 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, maléico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 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  
( con intercambiadores de aniones adecuados.

5 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 compues-  
tos libres o las sales, según sentido y finalidad, en caso  
cada también las correspondientes sales o bien los compuestos  
libres.

10 Los nuevos compuestos se pueden presentar como mez-  
clas de isómeros, como racematos o mezclas de diastereoisóme-  
ros, 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 méto-  
dos conocidos. Los racematos se pueden separar en los antípo-  
15 das ópticamente activos, por ejemplo, a base de las diferen-  
cias físico-químicas, tales como, por ejemplo, las de la solu-  
bilidad, de sus sales diastereómeras o por cristalización frac-  
cionada en un disolvente ópticamente activo, o por cromatogra-  
fía, especialmente cromatografía de capa delgada, en un mate-  
20 rial 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 se-  
gún métodos en sí conocidos, bajo ausencia o, preferentemente,  
25 en presencia de diluyentes o disolventes, si es necesario, ba-  
jo 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 ne-  
30 cesario, especialmente al estar presentes restos de O-acilo

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

10 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento es interrumpido en cualquier etapa, o 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  
15 productos de partida que según el presente procedimiento conducen a los compuestos arriba descritos como especialmente valiosos.

Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener según procedimientos en sí 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  
25  $R_6$  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 alideno.

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

los.

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, estabi-lización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solu-ción, 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 sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granu-lación 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

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

10. Una solución de 950 mg de 1-O-acetil-2-O-alil-3,6-di-O-bencil-4-O-metil- $\alpha$ -D-glucopiranososa en 10 cc de N,N-dimetilformamida se mezcla con 390 mg de azida sódica y bajo agitación se calienta durante 1,5 horas a 120°C. Esta mezcla se enfría y se mezcla con 50 cc de agua. Se extrae con éter, la fase orgánica se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía sobre 10 g de gel de sílice con éter/éter de petróleo 1/1 como fase móvil. Se obtiene la 1,5-anhidro-2-O-alil-3,6-di-O-bencil- $\alpha$ -D-galactofuranosa como aceite incoloro del vapor Rf 0,52 (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) en el sistema éter/éter de petróleo 2/1,  $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ \pm 1^\circ$  (cloroforno,  $n_D = 1,306$ ).

15.

20.

Ejemplo 2

25. En forma análoga se obtienen los compuestos siguientes:

25.

1) 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa,

$[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ$  (cloroforno),

2) 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa, p.f.

112 - 113°,

30.

3) 1,6-anhidro-3-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa, p.f. 102-103°,

- 4) 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-manofuranosa, p.c.  
117-119°,
5. 5) 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil- $\beta$ -D-glucofuranosa, Rf = 0,23 (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) ciclohexano/éster acético (2:1),
- 6) 1,5-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil- $\beta$ -D-glucofuranosa,  
 $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ \pm 1^\circ$  (cloroformo),
10. 7) 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa, Rf = 0,30 (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) ciclohexano/éster acético (2:1),
- 8) 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-p-clorobencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa, aceite amarillento
- 9) 1,6-anhidro-5-O-p-clorobencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa, aceite amarillento claro,
15. 10) 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa,  $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$  (cloroformo)
- 11) 1,6-anhidro-3,5-di-O-metil- $\beta$ -D-glucofuranosa, p.cb.  
140 - 150° (temperatura exterior) 0,05 Torr,
20. 12) 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa como aceite incoloro, p.cb. 90 - 100° (temperatura exterior) 0,04 Torr,
- 13) 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa, como aceite incoloro, p.cb. 90 - 100° (temperatura exterior) 0,04 Torr,
25. 14) 1,5-anhidro-2-O-metil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-xilofuranosa, p.cb. 45°, 0,02 Torr,
- 15) 1,5-anhidro-2-O-bencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-xilofuranosa, p.cb. 110°, 0,01 Torr,
30. 16) 1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-benzoil- $\beta$ -D-alofuranosa,
- 17) 1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-benzoil- $\beta$ -D-glucofuranosa,

18) 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-alofuranosa.

Ejemplo 3

5. 22,6 g de 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa, en forma de jarabe, se agitan en una solución de 0,5 g de carbonato potásico, en 400 cc de metanol, durante 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. Recristalizado dos veces en éter a -15° o en éter: ciclohexano = 1:1 se obtiene la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa en forma de cristales del p.f. 112-113° y  $[\alpha]_D^{20} = -8,7^\circ$  (cloroformo). Cromatografía de la lejía madre en gel de sílice en ciclohexano:éster acético = 1:1 dá ulterior 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa en forma cristalina.

10.

15.

Ejemplo 4

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

25.

Ejemplo 5

30. A una solución de 6 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-ben-

5. cil-  $\beta$  -D-glucofuranosa en 15 cc de piridina se gotea a unos 25° una solución de 3,72 g de cloruro de ácido nicotínico en 10 cc de piridina. Después de una hora a unos 25° se reparte la mezcla de reacción entre agua y éter, la fase etérica se lava 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 recrystalizar en cloroformo/éter de petróleo se obtienen cristales incoloros del p.f. 98-100° y  $[\alpha]_D^{20} = +13,6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) y de la lejía madre ulterior 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-nicotinoil- $\beta$  -D-glucofuranosa.

10.

Ejemplo 6

15. A 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$  -D-glucofuranosa en 30 cc de sulfóxido dimetílico absoluto se agregan 2,7 g de polvo de hidróxido potásico y a esto se gotean 5,2 g de (4,7 cc) cloruro bencílico. Terminada la reacción se deja reposar durante 1,5 horas a unos 25°. La solución de reacción se evapora en vacío, se recoge con éter y agua y la fase etérica 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°,  $[\alpha]_D^{20} = + 8,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), la 1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-bencil- $\beta$  -D-glucofuranosa.

20.

Ejemplo 7

25. A una solución de 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$  -D-glucofuranosa y 1,42 g de polvo de hidróxido potásico en 30 cc de sulfóxido dimetílico se gotean 2,61 g (2,05 cc) de sulfato dimetílico. Después de 2 y 4 horas a unos 25° se agregan otros 1,42 g de hidróxido potásico y 2,05 cc de sulfato dimetílico y después se calienta durante

30.

2 horas a 60°. La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío, se recoge con agua y éter y la fase eté-rica se lava neutro con agua, se seca y se evapora. El aceite obtenido se filtra a través de 100 g de gel de sílice en cloroformo y se obtiene un aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-metil-β-D-glucofuranosa.

5.

#### Ejemplo 8

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 15 horas a unos 25°, se evapora hasta sequedad y el jarabe obtenido se seca a 0,01 Torr. Se obtiene un jarabe incoloro, viscoso  $[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-(N-metilcarbamoil)-β-D-glucofuranosa.

10.

15.

#### Ejemplo 9

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 evapora hasta sequedad y el residuo en forma de jarabe se cromatografía a través de 350 g de gel de sílice en cloroformo:acetona = 50:1 y se obtiene un jarabe viscoso,  $[\alpha]_D^{20} = -27,1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(N-fenilcaramoil)-β-D-glucofuranosa.

20.

25.

#### Ejemplo 10

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

30.

5. en vacío hasta obtener un jarabe, se recoge en éter y la fase etérica 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 recrystalizan en éter/éter de petróleo, p.f. 81 - 83°,  $[\alpha]_D^{20} = +7,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa.

Ejemplo 11

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 recrystalizan en metanol, p.f. 92 - 92,5°,  $[\alpha]_D^{20} = -40,6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(p-toluenosulfonil)-β-D-glucofuranosa.

Ejemplo 12

20. 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 recrystalizan en metanol; p.f. 142 - 144°,  $[\alpha]_D^{20} = -22,4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-metilsulfonil-β-D-glucofuranosa.

Ejemplo 13

30. A 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 meta-

5. 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 etérea 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- $\beta$ -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).
- 10.

Ejemplo 14

15. Una solución de 25 g de 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa en 500 cc de metanol se trata con 0,8 g de carbonato potásico como descrito en el ejemplo 13, se elabora y se purifica. La 1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-n-propil- $\beta$ -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).
- 20.

Ejemplo 15

25. Una solución de 28 g de 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-p-clorobencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa en 560 cc de metanol se trata con 0,9 g de carbonato potásico como descrito en el ejemplo 13 y se elabora. El residuo se purifica por elución con cloruro metilénico/éster acético (86:15) por cromatografía de columna en gel de sílice. La
- 30.

5. 1,6-anhidro-5-O-p-clorobencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofurano-  
nosa así obtenida y desgasificada en alto vacío se obtiene  
como aceite amarillento claro de  $R_f = 0,2$  (cromatografía  
de capa delgada sobre gel de sílice) en el sistema cloruro  
metilénico/éster acético (85:15) y  $[\alpha]_D^{20} = -10^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (clo-  
roformo, c = 1,026).

Ejemplo 16

10. Una solución de 18,1 g de 1,5-anhidro-2-O-bencil-3-  
O-n-propil- $\beta$ -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 cata-  
lizador se separa por filtración, se lava ulteriormente con  
etanol y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua  
15. hasta sequedad. La 1,5-anhidro-3-O-n-propil- $\beta$ -D-xilofurano-  
sa así obtenida se destila en el tubo esférico en alto va-  
cío, p.eb. 105 - 130° (temperatura del baño) 0,2 Torr, giro  
óptico  $[\alpha]_D^{20} = -17^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 1,225 en cloroformo) y  $R_f =$   
20. 0,1 en gel de sílice como placas de capa delgada en el siste-  
ma éter/éter de petróleo (1:2).

Ejemplo 17

25. 15 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofura-  
nosa 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, solu-  
ción al 5 % de bicarbonato sódico y agua. Después de secar  
sobre sulfato de sodio se obtiene la 1,6-anhidro-2-O-salici-  
l-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa como aceite que se  
30. cromatografía en gel de sílice en ciclohexano/éster acético

7:3,  $[\alpha]_D^{20} = +7,0^\circ$  (cloroformo, c = 1).

Ejemplo 18

5. 5 g de 1,6-anhidro-2-O-saliciloil-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -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- $\beta$ -D-glucofuranosa como jarabe que se cristaliza en éter, p.f. 87 - 88°,  $[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$  (cloroformo, c = 1,55).

Ejemplo 19

15. A 8 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa en 40 cc de sulfóxido dimetílico absoluto se agregan 1,23 g de dispersión de hidruro sódico y terminado el desarrollo de hidrógeno 4,5 g de cloruro 2-dietilamino-etílico en 25 cc de sulfóxido dimetílico. 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 concentrar por evaporación se obtiene la 1,6-anhidro-2-O-(2-dietilaminoetilo)-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa como aceite que se cromatografía en gel de sílice con cloroformo/acetona (8:2),  $[\alpha]_D^{20} = +2,6^\circ$  (cloroformo, c = 1,05).

Ejemplo 20

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

Ejemplo 21

5. Una solución de 26,0 g de 2,5-di-O-acetil-saliciloil-3-O-bencil-1,6-anhidro- $\beta$ -D-glucofuranosa en 860 cc de una solución 1-n de ácido clorhídrico en etanol absoluto se deja 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- $\beta$ -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.f. 102 - 103,5° y el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = -3^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (cloroformo, c = 0,818).
- 10.
- 15.

Ejemplo 22

20. 21,5 g de 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -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°. 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 de por elución con cloruro metilénico/éster acético (3:1) se purifica cromatográficamente en columna con gel de sílice.
25. La 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-alofuranosa así obtenida se presenta 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).

Ejemplo 23

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

Ejemplo 24

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

Ejemplo 25

15. A 3 g de 1,6-anhidro-3-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa en 20 cc de piridina se agregan 3 cc de cloruro benzoílico 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- $\beta$ -D-glucofuranosa en forma de cristales que se recristalizan en metanol, p.f. 136 - 137°,  $[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ$  (cloroformo, c = 1,04).

20. Ejemplo 26

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

25. Ejemplo 27

Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa y cloruro  $\alpha$ -naftoílico la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-( $\alpha$ -naftoil)- $\beta$ -D-glucofuranosa.

Ejemplo 28

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

Ejemplo 29

10. A una solución de 12,6 g de 3-O-bencil-1,6-anhidro- $\beta$ -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 separan por destilación a presión más reducida el cloruro metilénico y la piridina. El residuo se recoge en dietiléter y se lava con ácido clorhídrico 2-n enfriado con hielo, solución 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- $\beta$ -D-glucofuranosa, que se puede desacetilar como descrito en el ejemplo 30.

Ejemplo 30

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

Composición

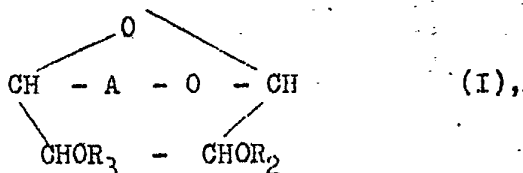
25. 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa 1.000 g  
Etanol absoluto 100 g

30. La 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa se mezcla con el etanol y la mezcla se llena, con ayuda de una máquina encapsuladora, en cápsulas de gel tina blanda.

N O T A

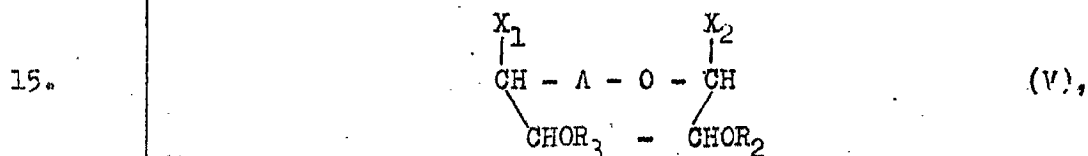
5. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren el principio fundamental. También se hace constar que el invento 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, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE ANHIDROFURANOSA; caracterizándose por lo siguiente:

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



en la que R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alquenoilo, arilalquilo o acilo, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilalquilo o acilo y -A-O- significa un resto -CHOR<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O- ó -CH(CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>)-O-, donde R<sub>5</sub>, o bien R<sub>6</sub> tiene uno de los significados indicados para R<sub>3</sub> o donde -CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub> está por hidrógeno, o donde dos de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> o bien R<sub>6</sub> juntos forman un resto alideno, donde uno de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> o bien R<sub>6</sub> es diferente a hidrógeno cuando los otros

5. dos de estos restos son hidrógeno, y donde en los compuestos con  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  como resto  $-\text{A}-\text{O}-$  uno de los restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  es distinto a metilo, cuando los otros dos de estos restos son metilo, y donde en los compuestos con  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  como resto  $-\text{A}-\text{O}-$  uno de los restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  es distinto a acetilo cuando los otros dos de estos restos son acetilo, y donde en los compuestos con  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  como resto  $-\text{A}-\text{O}-$  uno de los restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  es distinto a p-toluenosulfonilo cuando los otros dos de estos restos son p-toluenosulfonilo,
10. y donde en los compuestos con  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_6)-\text{O}-$  como resto  $-\text{A}-\text{O}-$  uno de los restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_6$  es distinto a bencilo cuando los otros dos de estos restos son bencilo, caracterizado porque un compuesto de fórmula V



20. en la que A,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el significado de arriba y uno de los restos  $\text{X}_1$  y  $\text{X}_2$  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
25. 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.

30. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un resto  $\text{X}_1$  ó  $\text{X}_2$  dissociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es el grupo hidroxilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un resto  $X_1$  disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es hidroxil eterado, reactivo.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el hidroxil eterado capaz de reacción es benciloxi.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un resto  $X_2$  disociable dejando un átomo de oxígeno cargado negativamente es aciloxi.

10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque aciloxi es benzoiloxi.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un resto  $X_1$  o  $X_2$  disociable dejando un ión de carbonium es un átomo de halógeno.

15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un resto  $X_1$  disociable dejando un ión de carbonium es hidroxil esterizado, capaz de reacción.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un resto  $X_2$  disociable dejando un ión de carbonium es hidróxil libre, eterado capaz de reacción o esterizado capaz de reacción o junto con  $OR_2$  es epoxi.

20. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque un compuesto de fórmula V se trata con un ácido Lewis, un ácido inorgánico fuerte o una base inorgánica u orgánica.

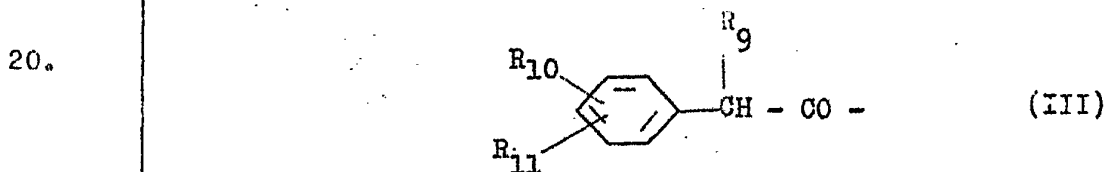
25. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa

30.

o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado capaz de reacción o de una sal.

5. 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ia de fórmula I donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  ó  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_6)-\text{O}-$  y como mínimo uno de los restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  o bien  $\text{R}_6$  es un resto acilo de un ácido carboxílico de eficacia antiinflamatoria y los demás otros restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  ó bien  $\text{R}_6$ , independientes entre sí, significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o arilalquilo inferior o dos de los otros restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  o bien  $\text{R}_6$  son en caso dado alquilideno inferior o arilalquilideno inferior.

10. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ib de fórmula I, donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  ó  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_6)-\text{O}-$  y como mínimo uno de los restos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  o bien  $\text{R}_6$  es un resto acilo de fórmula III



25. en la que  $\text{R}_9$  es un átomo de hidrógeno, un resto cicloalquilo o, preferentemente un resto alquilo inferior,  $\text{R}_{10}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluormetilo,  $\text{R}_{11}$  significa, en primer lugar, un resto fenilo, especialmente, sin embargo, un resto cicloalquilo de 5 - 8 miembros con, preferentemente un enlace doble, preferentemente en la posición  $\Delta^1$  en el anillo, en segundo lugar un resto alcoxi infe-

30.

5. rior, alquenilo inferior o un resto alquilo inferior, preferentemente ramificado, así como un resto mono- o dialquilo inferior-amino, alquilenil inferior-amino, alquenilenil inferior-amino, fenilamino o N-fenil-N-alquilo inferior-amino o un resto pirrolilo-(1), 3,6-dihidro-2-H-1,2-oxazinilo-(2) o 1-oxo-isoindolinilo-(2), y los otros restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  o bien  $R_6$ , independientes entre si, significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, bencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógeno-bencilo o trifluormetilbencilo o dos de los demás restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  o bien  $R_6$  son alquilideno inferior o bencilideno.

10. 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ib de fórmula I, donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  y uno de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$ , preferentemente  $R_2$  es un resto acilo de fórmula III, donde  $R_9$  significa alquilo inferior,  $R_{10}$  significa hidrógeno o cloro,  $R_{11}$  significa fenilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo, isopropilo, 1-metil-n-propilo-1, o también  $\Delta^3$ -pirrolinilo y los otros dos de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  significan, independientes entre si, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, clorobencilo o trifluormetilbencilo.

15. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ib de fórmula I, donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  y  $R_2$  es un resto acilo de fórmula III, donde  $R_9$  es metilo,  $R_{10}$  es hidrógeno,  $R_{11}$  significa fenilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo,  $\Delta^3$ -pirrolinilo y  $R_3$

30.

y R<sub>5</sub> significan, independientes entre sí, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo o clorobencilo.

5. 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ib de fórmula I, donde -A-O- es un resto -CHOR<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O- R<sub>2</sub> es un resto acilo de fórmula III, donde R<sub>9</sub> significa metilo, R<sub>10</sub> significa hidrógeno, R<sub>11</sub> significa fenilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo ó  $\triangle^3$ -irrolinilo y R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno.

10. 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O- $\alpha$ -[4-(ciclohexenil-il)-fenil]-propionil- $\beta$ -D-glucofuranoza.

15. 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, en la que -A-O- es un resto de fórmula -CHOR<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O- y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> independientes entre sí, significan alquilo inferior con 2-7 átomos de carbono, alquenilo inferior, arilalquilo inferior, alcanoilo inferior con 3-7 átomos de carbono, benzoilo, halogenobenzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-benzoilo, trifluormetilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcanoiloxi inferior-benzoilo  $\alpha$ -naftoilo,  $\beta$ -naftoilo o piridilcarbonilo, o dos de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno y el tercero de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> es alquilo inferior, alquenilo inferior, arilalquilo inferior, alcanoilo inferior o aroilo, o dos de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son alquilideno inferior o arilalquilideno inferior y el tercero de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilalquilo inferior, alcanoilo inferior o aro-

20.

25.

30.

5. ilo, siendo uno de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  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  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  es distinto a acetilo cuando los otros dos de estos restos son acetilo.

10. 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$ , independientes entre si, significan hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, bencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógeno-bencilo, trifluorometilbencilo, alcanilo inferior, benzoilo, halógenobenzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-benzoilo, trifluorometilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcaniloxi inferior-benzoilo o piridilcarbonilo, o dos de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son alquilideno inferior o bencilideno 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 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.

15. 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I donde -A-O- es un resto de fórmula  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$   $R_2$  significa hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, dialquilo inferior-amino-alquilo inferior con un total de hasta 7 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, alcanilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcaniloxi inferior-benzoilo con 2-4 átomos
20. 25.
- 30.

5. de carbono en el parte o-alcanoiloxi inferior, naftoilo, alquilo inferior-carbamoilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilcarbamoilo, alquilo inferior-sulfonilo con 1-3 átomos de carbono, fenilsulfonilo, toluilsulfonilo piridilcarbonilo, y  $R_3$  y  $R_5$  independientes entre si con hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo o benzoilo, donde uno de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son 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  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  es distinto a acetilo cuando los otros dos de estos restos son acetilo.

10. 21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I en la que -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $R_2$  significa alcanoilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, p-hidroxibenzoilo, o-alcanoiloxi inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono en la parte o-alcanoiloxi inferior, naftoilo 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.

15. 22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  y  $R_5$ , independientes entre si, significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo o clorobencilo.

20. 23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1- 11 , caracterizado porque se preparan los compuestos

5. Iç de fórmula I, donde -A-O- es un resto -CHOR<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alcanilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo, naftoilo o piridilcarbonilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> independientes entre sí significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo o naftoilo.

10. 24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-alofuranosa.

25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil-β-D-alofuranosa.

15. 26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-nicotinoil-β-D-glucofuranosa.

27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa.

20. 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa.

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

Esta Memoria consta de 48 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 NOV. 1975

CIBA-GEIGY A.G.-

Dr. Director General  
D. C. Director General

