

V.40.596



PATENTE DE INVENCION

Case 4-8204/1-3/D

Int. Cl.²: C07D//A61K

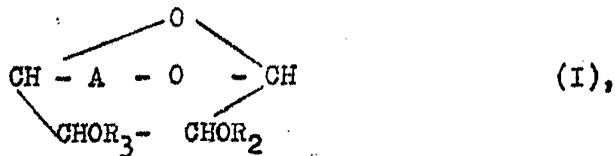
Memoria Descriptiva

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:



5.



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 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 ilideno, 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 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 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 prece-
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-hexofurano ó los
derivados de 1,6-anhidro-L- ó -D-hexofurano, especialmente
30 los derivados de 1,6-anhidro- β -D-glucofurano, los deriva-



cos de 1,6-anhidro- β -D-alofuranosa, los derivados de 1,6-anhidro- β -D-manofuranosa y los derivados de 1,5-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, trifluorometilo 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 R₂, R₃ y/o R₅ o bien R₆, tal como etoxi, n-propoxi, isopropoxi o, ante todo metoxi.

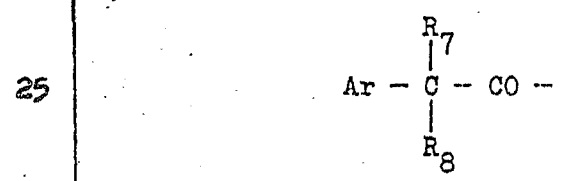
5 El acilo R₂, R₃ y/o R₅ o bien R₆ es, especialmente un resto acilo de un ácido orgánico, especialmente de un ácido carboxílico orgánico. Así el acilo es especialmente alcanoilo, ante todo alcanoilo inferior, tal como acetilo o propionilo, o también arilo, tal como naftoilo-1, naftoilo-2 y especialmente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

10 alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxilo o alcanoiloxi 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 ácido 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 bencepsulfónico 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.





ca la que Ar significa un resto fenilo, que preferentemente puede estar sustituido por grupos cicloalquilo, cicloalqueni-
lo, arilo, arilalquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, alc
5 toxi inferior, alqueni-loxi inferior, alquilo inferior-mercap
to, fenoxi, fenilmercapto, halógeno, trifluorometilo, ciano,
nitro, hidroxí, mercapto, alquilo inferior-amino, dialquilo in-
ferior amino, fenilamino, N-fenil-N-alquilo inferior-amino ó
alquilenó inferior-amino, donde el resto alquilenó inferior
puede estar, en caso dado, interrumpido por átomos de oxígeno,
10 no, azufre o de nitrógeno, en caso dado sustituidos por grupos
alquilo inferior o alcanóilo inferior, así como grupos
alquilenó inferior-amino, alcanóilamino inferior, carbamóilo
lo, N-alquilo inferior-carbamóilo, N,N-dialquilo inferior-car-
bamóilo, sulfamóilo, N-alquilo inferior-sulfamóilo, N,N-dial-
15 quilo inferior-sulfamóilo, alquilo inferior-sulfona, alquilo
inferior-sulfina ó benzóilo, 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), Δ^4 -oxazolinilo-(3),
20 Δ^4 -isoxazolinilo-(2) ó Δ^4 -tiazolinilo-(3), 2H-1,2-tiazini-
lo-(2), 3,4-, 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 alquilenó 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 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



encionados y es, especialmente, alilóxi o metalilóxi.

El alquilo inferior-mercapto contiene como parte de alquilo inferior especialmente uno de los restos de alquilo inferior arriba mencionados y es, especialmente metilmercapto o 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-hidroxi-etil)-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-carbamóilo y el N,N-dialquilo inferior-carbamóilo contienen como restos alquilo inferior especialmente los mencionados para R_2 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_2 y son, por ejemplo, N-metil-sulfamóilo, N-etil-sulfamóilo, N,N-dimetilsulfamóilo, N,N-dietyl-sulfamóilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfínilo ó etilsulfínilo.

15 El benzóilo es, por ejemplo, benzóilo sustituido, preferentemente simplemente sustituido por alquilominferior, 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 benzóilo insustituido.

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

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

30 El alquilenó 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 alquencileno 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.

5

El alquínilo 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 alquencilideno inferior R_7 ó R_8 es, por ejemplo, vinilideno, alilideno o metalilideno.

El alquínilideno 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 A_r 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 ó 2-feniletilo.

20

El arilo R_7 ó R_8 tiene especialmente el significado indicado para los sustituyentes arilo del resto A_r 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



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- 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, 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 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 Siegrund 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 (antiflogísticos), por ejemplo, antiexudativos o inhibidores de la permeabilidad de los vasos, en primer lugar como antiartríticos y analgéticos, especialmente para el tratamiento de inflamaciones del tipo reumático.

5.

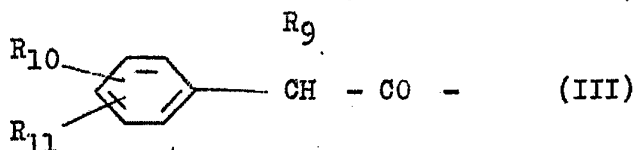
Especialmente adecuados por su efecto inhibidor de la inflamación son los compuestos Ia de fórmula I, en la que -A-O- significa un resto $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ó $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_6)-\text{O}-$ y como mínimo uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 ó bien R_6 , independientes entre sí, significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o arilalquilo inferior y dos de los otros restos R_2 , R_3 y R_5 ó bien R_6 significan en caso dado alquilideno inferior o arilalquilideno inferior.

10.

De estos compuestos Ia son de destacar especialmente

15.

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 R_2 , R_3 y R_5 ó bien R_6 es un resto acilo de fórmula III



20.

donde R_9 significa un átomo de hidrógeno, un resto cicloalquilo o, preferentemente un resto alquilo inferior, R_{10} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo, R_{11} significa, en primer lugar, un resto fenilo, especialmente, sin embargo, un resto cicloalquilo con 5 a 8 miembros, preferentemente con un enlace doble, preferentemente en la posición Δ^1 en el anillo, en segundo lugar, un resto alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior o un resto alquilo inferior, preferentemente ramificado, así como un resto mono- o dialqui-

25.



lo inferior-amino, alquileo inferior-amino, alquénileo 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-isoindolinil-(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, alquénilo 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 $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ 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-propáilo-1, ó también Δ^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, metalilo, bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, clorobencilo ó trifluorometilbencilo.
20

Ante todo es, sin embargo, en los compuestos Ib -A-O- un resto de fórmula $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ 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 sí, 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 $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, 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 -CHOR₅-CH₂-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-glucosufuransa.

Especialmente adecuados debido a sus efectos fibrinolíticos y trombolíticos son los compuestos de fórmula I, donde -A-O es un resto de fórmula -CHOR₅-CH₂-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, alcanoil inferior con 3 - 7 átomos de carbono, benzoilo, halógeno-benzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcanoil inferior-benzoilo, β -naftoilo, β -naftoilo ó piridilcarbonilo, 6 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, alcanoil 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, alcanoil inferior ó 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 se de destacar especialmente aquellos donde -A-O- es un resto de fórmula -CHOR₅-CH₂-O- y R_2 , R_3 y R_5 , independientes entre si, signifi-



can hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, bencilo,
alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógeno-
bencilo, trifluorometilbencilo, alcanóilo inferior, benzoilo,
5 halógeno-benzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-
benzoilo, trifluorometilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcanóiloxi-
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.

Señ de mencionar ante todo los compuestos Ic de
15 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, alcanóilo infe-
rior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo,
20 o-alcanóiloxi inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono
en la parte o-alcanóiloxi inferior, naftóilo, alquilo inferior
-carbamoilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilcarbamoilo,
toluilsulfonilo ó piridilcarbonilo, y R_3 y R_5 independientes
entre sí 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 alcanilo inferior con 2 - 4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcaniloxi inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono en la parte o-alcaniloxi 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 o 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 sí, son alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo o clorobencilo.

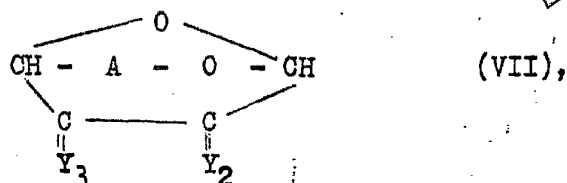
15. Son de destacar ante todo los compuestos Ic de fórmula I donde -A-O- es un resto $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_2 significa hidrógeno, alcanilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo, naftoilo o piridilcarbonilo y R_3 y R_5 independientes entre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

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-glucofuranoza, 25. la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranoza, la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranoza, la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranoza y la 1,6-anhidro-5,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranoza.

30. Los nuevos derivados de anhidrofuranoza se pueden obtener según métodos conocidos, reduciendo en un compuesto



de fórmula VII:



5. en la que A tiene el significado arriba indicado y Y_3 significa oxo y Y_2 significa hidrógeno y OR_2 tiene el significado arriba indicado o Y_3 significa hidrógeno y OR_3 tiene el significado de arriba e Y_2 significa oxo, el grupo oxo al grupo hidroxil.

10. La reducción se puede efectuar en la forma usual, especialmente con un agente de reducción de hidruro, tal como un hidruro de metal, ante todo con un hidruro de metal complejo, por ejemplo, borohidruro de sodio.

15. 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.

Así, en los compuestos obtenidos, que contienen como mínimo un grupo hidroxil 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.

20. Además, en los compuestos obtenidos que contienen como mínimo un resto alquenoil 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.

25. 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 hidrolí-

30.



5. tica o alcoholíticamente dissociable 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 alcanol inferior, por ejemplo, metanol o 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 efectúa 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, efectuándose 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 ilideno. La reacción de disociación se puede emplear por esta razón simultáneamente para la introducción de un grupo hidroxí eterado en un compuesto obte-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



nible según el procedimiento de la presente invención.

5. 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 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.

10. En un compuesto obtenido con un resto acilo R_2 , R_3 y/o R_5 o bién R_6 se puede transformar un grupo aciloxii en un grupo hidroxii, por ejemplo, por hidrólisis o por alcoholíisis, preferentemente en presancia 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 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 grupos hidroxii eterados por uno de estos grupos en forma libre. Un grupo hidroxii esterizado se puede transformar también en otro grupo hidroxii esterizado.

20. En un compuesto obtenido con un resto acilo R_2 , R_3 y/o R_5 o bién R_6 se puede transformar éste en la forma usual en un resto alquilo, alquenilo o arilalquilo. Esta transformación en un correspondiente grupo hidroxii eterado 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 aciloxii del producto de partida preferentemente en presencia de un ácido, especialmente de un aci-

25.

30.



5 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.

10 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.

15 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-
20 alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléinico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, embónico o nicotínico, así como ácido metanosulfónico, etano-
25 sulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfamínico. Las sales de esta clase se pueden ob-
30 tener 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
tado 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.

25 Los procedimientos arriba descritos se efectúan se-
gún métodos en sí conocidos, bajo ausencia o, preferentemente,
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.

30 Teniendo en consideración todos los sustituyentes
que se encuentran en la molécula se deberán aplicar, si es ne-
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.

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 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 $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OR}_6)-\text{O}-$, 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.

Preparados farmacéuticos preferentes son aquellos que contienen un derivado de anhidrofuranosa de los márgenes 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 anhidrofurnosa, 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 si 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



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. 11,4 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-oxo- β -D-glucofuránosa en 140 cc de metanol se mezclan bajo enfriamiento con hielo con 1 g de borohidruro sódico. Después de 1 hora a aproximadamente 25° se evapora en vacío, se recoge en éter y se lava la fase etérica neutro con agua. Después de secar y evaporar la fase etérica se obtienen cristales que se recristalizan en éster acético-éter de petróleo, p.f. 117-119°,
15. $[\alpha]_D^{20} = -38,6^\circ$ (CHCl₃) y, de la lejía madre, ulterior 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-manofuránosa.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

20. A unos 25°, bajo agitación, se agregan 30 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuránosa en porciones a una solución de 12 g de decaóxido de tetrafósforo (P₄O₁₀) en 200 cc de sulfóxido dimetílico absoluto. Después de 20 horas a 25° se gotea la solución de reacción a 25 g de bicarbonato sódico en 500 cc de agua, se diluye con 1 litro de agua y se extrae con éter. La fase etérica se lava tres veces con agua y una
25. vez con solución de sal común y se seca sobre sulfato de magnesio. Se obtiene de esto un aceite amarillo que se sigue elaborando directamente, la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-oxo- β -D-glucofuránosa.

Ejemplo 2

30. A una solución de 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-ben-



5. cil- β -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 otras 1,42 g de hidróxido potásico y 2,05 cc de sulfato dimetílico 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 etérica 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, $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-metil- β -D-glucofuranosa.

Ejemplo 3

15. 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 $[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-(N-metilcarbamoiá)- β -D-glucofuranosa.

Ejemplo 4

20. 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, $[\alpha]_D^{20} = -27,1^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(N-fenilcarbamokl)- β -D-glucofuranosa.

Ejemplo 5

30. A 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofu-



- ranosa en 30 cc de piridina se agregan 2,3 g (1,91 g 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
5. 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°, $[\alpha]_D^{20} = +7,3^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-2,0-benzoil-3,5-di-bencil-β-D-glucofuranosa.
10. Ejemplo 6
- A una solución enfriada de 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-0-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
15. 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°, $[\alpha]_D^{20} = -40,6^\circ$ (CHCl₃),
20. la 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil-2-0-(p-toluenosulfonil)-β-D-glucofuranosa.
- Ejemplo 7
- A una solución enfriada de 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil-β-D-glucofuranosa en 50 cc de piridina se agregan 3,68 g (2,44 cc) de cloruro mesílico en 20 cc de cloro-
25. formo 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°, $[\alpha]_D^{20} = -22,4^\circ$ (CHCl₃), la 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil-2-0-metilsulfonil-
30. β-D-glucofuranosa.



Ejemplo 8

5. Una solución de 18,1 g de 1,5-anhidro-2-O-bencil-3-O-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 posteriormente 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. 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/éster de petróleo (1:2).
- 10.

Ejemplo 9

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 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).
- 20.
- 25.

Ejemplo 10

30. 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-glucosufuranosa como jarabe que se cristalizó en éter, p.f. 87 - 88º,

5.

$$[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ \text{ (cloroformo, } c = 1,05\text{)}.$$

Ejemplo 11

A 8 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucosufuranosa 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 60º, 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-β-D-glucosufuranosa como aceite que se cromatografía en gel de sílice con cloroformo/acetona (8:2), $[\alpha]_D^{20} = +2,6^\circ$ (cloroformo, $c = 3,2$).

10.

15.

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

20.

Ejemplo 12

5 g de 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil-β-D-glucosufuranosa se hidrogenan en metanol con carbón de paladio al 5 % a unos 25º. 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-β-D-glucosufuranosa como cristales del p.f. 121 - 122º.

25.

Ejemplo 13

Una solución de 26,0 g de 2,5-di-O-acetil-saliciloil-3-O-bencil-1,6-anhidro-β-D-glucosufuranosa en 860 cc de una solución 1-n de ácido clorhídrico en etanol absoluto se

30.



5. 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- 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.f. 102 - 103,5° y el giro óptico $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo, c = 0,818).

Ejemplo 14

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

Ejemplo 15

20. En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 4 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.

Ejemplo 16

25. A 3 g de 1,6-anhidro-3-O-bencil- β -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- 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).
- 30.



Ejemplo 17

5. 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 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-β-D-glucofuranosa, que se puede desacetilar como descrito en el ejemplo 13.
- 10.
- 15.

Ejemplo 18

En forma análoga se obtienen los compuestos siguientes:

20. 1) 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa
 $[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ$ (cloroformo),
- 2) 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-D-glucofuranosa, p.f. 112-113°,
- 3) 1,6-anhidro-3-O-bencil-β-D-glucofuranosa, p.f. 10-103°,
- 4) 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-nicotinoil-β-D-glucofuranosa, p.f. 98-100°,
25. 5) 1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-bencil-β-D-glucofuranosa, p.f. 50-55°,
- 6) 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil-β-D-glucofuranosa, Ref = 0,23 (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) ciclohexano/éster acético (2:1),
30. 7) 1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil-β-D-glucofuranosa



- $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo)
- 8) 2-0-acetil-1,6-anhidro-5-0-bencil-3-0-n-propil- β -D-glucofuranosa Ref = 0,30 (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) ciclohexano/éster acético (2:1),
5. 9) 1,6-anhidro-5-0-bencil-3-0-n-propil- β -D-glucofuranosa,
 $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo)
- 10) 2-0-acetil-1,6-anhidro-5-0-p-clorobencil-3-0-n-propil- β -D-glucofuranosa, aceite amarillento,
- 11) 1,6-anhidro-5-0-p-clorobencil-2-0-n-propil- β -D-glucofuranosa, aceite amarillento claro,
10. 12) 1,6-anhidro-2-0-metil-3,5-di-0-n-propil- β -D-glucofuranosa, $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$ (cloroformo),
- 13) 1,6-anhidro-3,5-di-0-metil- β -D-glucofuranosa, p.eb. 140 - 150° (temperatura exterior) 0,05 Torr,
15. 14) 1,6-anhidro-2-0-metil-3,5-di-0-n-propil- β -D-glucofuranosa como aceite incoloro, p.eb. 90 - 100° (temperatura exterior) 0,04 Torr,
- 15) 1,6-anhidro-2-0-metil-3,5-di-0-n-propil- β -D-glucofuranosa, como aceite incoloro, p.eb. 90 - 100° (temperatura exterior) 0,04 Torr,
20. 16) 1,5-anhidro-2-0-metil-3-0-n-propil- β -D-xilofuranosa, p.eb. 45°, 0,02 Torr,
- 17) 1,5-anhidro-2-0-bencil-3-0-n-propil- β -D-xilofuranosa, p.eb. 110, 0,01 Torr,
25. 18) 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil- β -D-alofuranosa, p.f. 60-62°,
- 19) 1,6-anhidro-2,3,5-tri-0-benzoil- β -D-alofuranosa,
- 20) 1,6-anhidro-2,3,5-tri-0-benzoil- β -D-glucofuranosa,
- 21) 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil-2-0-(α -naftoil)- β -D-alofuranosa,
30. 22) 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil-2-0-(α -naftoil)- β -D-glu-



cofuranosa,

23) 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-(α -naftoil)- β -D-glucofuranosa,

24) 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa.

5.

Ejemplo 19

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

Composición

10.	1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-glucofuranosa	1.000 g
	Stanol absoluto	100 g

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.

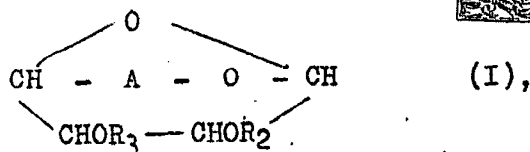
15.

N O T A

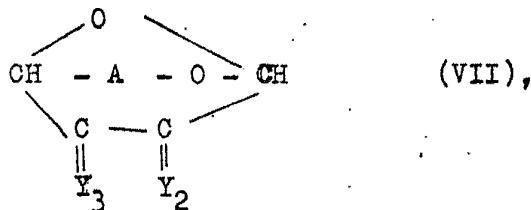
20. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren el principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a la solicitud de patente presentada en Suiza bajo el número 5496/75 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

25. Patente de Invención en España por 20 años; sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ANHIDROFURANOSA, caracterizándose por lo siguiente:

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



5. en la que R_2 significa hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alquenoilo, arilalquilo o acilo, R_3 significa hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilalquilo o acilo y $-\text{A}-\text{O}-$ significa un resto $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ó $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_6)-\text{O}-$, donde R_5 , o bien R_6 tiene uno de los significados indicados para R_3 o donde $-\text{CH}_2\text{OR}_6$ está por hidrógeno, o donde dos de los restos R_2 , R_3 y R_5 ó bien R_6 juntos forman un resto ilideno, 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 con $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ como restos $-\text{A}-\text{O}-$ 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 $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ como resto $-\text{A}-\text{O}-$ 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 $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ como resto $-\text{A}-\text{O}-$ uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 es distinto a p-toluenosulfonido cuando los otros de estos restos son p-toluenosulfonilo, 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 R_2 , R_3 y R_6 es distinto a bencilo cuando los otros dos de estos restos son bencilo, caracterizado porque en un compuesto de fórmula VII,



30. en la que A tiene el significado de arriba e Y_3 significa



- oxo e Y_2 significa hidrógeno y OR_2 con el significado de arriba, o Y_3 significa hidrógeno y OR_3 con el significado de arriba e Y_2 significa oxo, el grupo oxo se reduce al grupo hidroxilo, 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.
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto VII se reduce con un agente de reducción de hidruro.
10. 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, 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 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.
15. 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, en la que -A-O- es un resto de fórmula
20. - $CHOR_5-CH_2-O-$ y R_2 , R_3 y R_5 independientes entre sí, significan alquilo inferior con 2-7 átomos de carbono, alquilo inferior, arilalquilo inferior, alcanoil inferior con 3-7 átomos de carbono, benzoilo, halogenobenzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-benzoilo, trifluormetilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcanoiloxi inferior-benzoilo,
25. 30.



5. α -naftoilo, β -naftolilo o piridilcarbonilo, o 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 o arcoilo, 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 es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilalquilo inferior, alcanoilo inferior o arcoilo, 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.
15. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, 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 alcanoilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcanoiilo inferior-benzoilo con 2-4 átomos de carbono en el parte o-alcanoiilo inferior, naftoilo, alquilo inferior-carbamoilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilcarbamoilo, alquilo inferior-sulfonilo con 1-3 átomos de carbono, fenilsulfonilo, toluilsulfonilo o 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 distinto a hidrógeno cuando los otros dos de estos restos son hidrógeno
- 20.
- 25.
- 30.



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.

5. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I en la que -A-O- es un resto -CHOR₅-CH₂-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, 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.
10. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, donde -A-O- es un resto -CHOR₅-CH₂-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 significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo o naftoilo.
15. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa.
20. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- β -D-alofuranosa.
25. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
- 30.

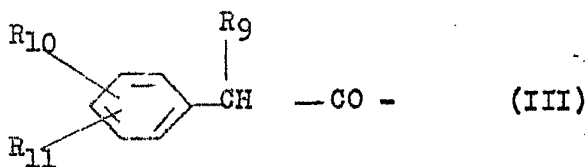


5. nes 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos Ia de fórmula I donde -A-O- es un resto -CHOR₅-CH₂-O- o -CH(CH₂OR₆)-O- y como mínimo uno de los restos R₂, R₃ y R₅ o bien R₆ es un resto acilo de un ácido carboxílico de eficacia antiinflamatoria y los otros restos R₂, R₃ y R₅ o bien R₆, independientes entre sí, significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o arilalquilo inferior o dos de los otros restos R₂, R₃ y R₅ o bien R₆ significan en caso dado alquilideno inferior o arilalquilideno inferior.

10.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se preparan compuestos Ib de la fórmula I donde -A-O- es un resto -CHOR₅-CH₂-O- ó CH(CH₂OR₆)-O- y como mínimo uno de los restos R₂, R₃ y R₅ ó bien R₆ es un resto acilo de fórmula III:

15.



20. en la que R₉ significa un átomo de hidrógeno, un resto cicloalquilo o, preferentemente un resto alquilo inferior, R₁₀ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluormetilo, R₁₁ significa en primer lugar un resto fenilo, especialmente, sin embargo, un resto cicloalquilo de 5 - 8 miembros, preferentemente con un enlace doble, preferentemente en la posición Δ¹ en el anillo, en segundo lugar un resto alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior o un resto alquilo inferior, preferentemente ramificado, así como un resto mono-, o dialquilo inferior-am-

25.

30.



5. no, alquileno inferior-amino, alquenileno 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-iscindolinilo-(2), y los otros restos R_2 , R_3 y R_5 o bien R_6 , independientes entre sí significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, bencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógeno-bencilo o trifluormetilbencilo o dos de los otros restos R_2 , R_3 y R_5 o bien R_6 son, en caso dado, alquilideno inferior o bencilideno.

10. 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos Ib de la fórmula I, donde -A-O- es un resto -CHOR₅-CH₂-O- y uno de los restos R_2 , R_3 y R_5 , preferentemente R_2 significa un resto acilo de fórmula III, donde R_9 es alquilo inferior, R_{10} es 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 \triangle^3 -pirrolinilo y los otros dos de estos restos R_2 , R_3 y R_5 , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, clorobencilo o trifluormetilbencilo.

15. 20. 25. 30. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se preparan los compuestos Ib de fórmula I, donde -A-O- es un resto -CHOR₅-CH₂-O- y R_2 es un resto acilo de fórmula III, donde R_9 significa metilo, R_{10} es hidrógeno, R_{11} significa fenilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo, \triangle^3 -pirrolinilo y R_3 y R_5 , independientes entre sí, significan hidró-



geno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo o clorobenceno.

5. 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se preparan los compuestos Ib de fórmula I, donde -A-O- es un resto $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_2 es 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 \triangle^3 -pirrolinilo, y R_3 y R_5 son hidrógeno.

10. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O- λ -[4-(ciclohexen-1-il)-fenil]-propionil- β -D-glucofuranoza.

15. 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 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, halogenobencilo, trifluormetilbencilo, alcanilo inferior, benzoilo, halogeno-benzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-benzoilo, trifluormetilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcanilo inferior-benzoilo o piridilcarbonilo, o dos de los restos R_2 , R_3 y R_5 significan alquilideno inferior o bencilideno, 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.

20.

25.

30.



5. 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 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 es hidrógeno y R_3 y R_5 , independientes entre si, significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo o clorobencilo.

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

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

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

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

20. Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 NOV. 1975

CIBA-GEIGY A.G.-

GOMEZ ACEBO Y MOJET
D.º Firmados L. Gascón Fernández