

3. 1944

BATENTE DE INVENCION

Case 4-8204/1-3/C

Int. Cl. C07D//A61K  
440597

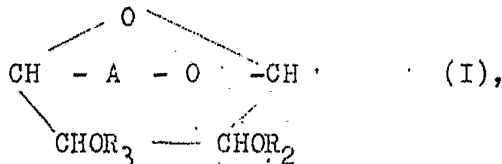
# Memoria Descriptiva

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, 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 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  $-CHOR_5-CH_2-O-$  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 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 1,5-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 alquenilo  $R_2$ ,  $R_3$  y/o  $R_5$  o bien  $R_6$  es, especialmente, alquenilo 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  $R_6$ .

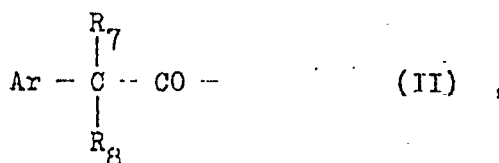
30 El alcoxi inferior es especialmente aquél que en la parte al-

alquilo 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 o, 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 carboxílico orgánico. Así el acilo es especialmente alcanilo, ante todo alcanilo inferior, tal como acetilo o propionilo, o también arilo, tal como naftoilo-1, naftoilo-2 y especialmente benzoilo, ó benzoilo sustituido por halógeno,  
10 alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, hidroxilo o alcaniloxi 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 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,  
15 20 alquilo inferior-carbamoilo o aril-carbamoilo, tal como 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-oxi inferior, alquilo inferior-mercap-  
5 to, fenoxi, fenilmercapto, halógeno, trifluorometilo, ciano,  
nitro, hidroxí, 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 alcanoil inferior, así como grupos  
alquilenil inferior-amino, alcanoilamino inferior, carbamoi-  
lo, N-alquilo inferior-carbamoi-  
lo, N,N-dialquilo inferior-car-  
bamoi-  
15 sulfamoi-  
lo, N-alquilo inferior-sulfamoi-  
lo, N,N-dial-  
quilo inferior-sulfamoi-  
lo, alquilo inferior-sulfona, alquilo  
inferior-sulfina ó benzoilo, así como por grupos 1,2,3,4-te-  
trahidroquinolinil-(1), 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinil-(2),  
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-oxazi-  
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-  
lo 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, alqueno inferior, alqueno inferior, alquilideno inferior, alquenoilideno 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 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/ciclohepteno ó un resto 10,11-dihidro-5-H-dibenzo/a,d/ciclohepteno.

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.

5 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.

10 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.

15 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 alcancilo inferior, es especialmente uno que muestre hasta 8 miembros de anillo y contenga hasta 10 átomos  
20 de carbono y donde los heteroátomos en caso dado contenidos estén separados como mínimo por 2 átomos de carbono; tal como pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 2,6-dimetil-tiomorfolino, piperazino, N'-alquilo inferior-piperazino, por ejemplo, N'-metil-piperazino, N'-hidroxialquilo inferior-piperazino, por ejemplo, N'-(2-hidroxietil)-piperazino ó N'-hidroximetil-piperazino, ó N'-alcancilo inferior-piperazino, por  
25 ejemplo, N'-acetil-piperazino.

30 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  $R_2$  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, metilsulfinilo  
15 ó etilsulfinilo.

El benzóilo es, por ejemplo, benzóilo sustituido, preferentemente simplemente sustituido por alquiloinferior, 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.

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

El alquilenó inferior es especialmente aquél con  
30 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, benzilo 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-

fluormetilo, tal como, ante todo, bencilideno.

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.

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.

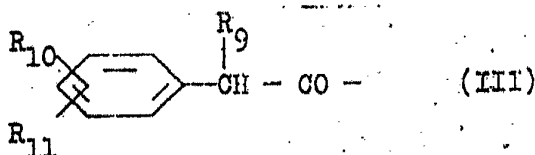
15 Los nuevos compuestos con un resto acilo de un ácido carboxílico de efecto antiinflamatorio como resto R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y/o R<sub>5</sub> o bien R<sub>6</sub> muestra además nuevos efectos inhibidores de la inflamación y anticonceptivos (analgéticos) con reducida toxicidad. Así muestran estos nuevos compuestos en el ensayo  
20 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 benzoquinona [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

5 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-  
maciones del tipo reumático.

10 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.

15 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



20 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 trifluor-  
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  
25 la posición  $\Delta^1$  en el anillo, en segundo lugar, un resto alco-  
xi inferior, alquenilo inferior ó un resto alquilo inferior,  
preferentemente ramificado, así como un resto mono- o dialqui-

lo inferior-amino, alquileo inferior-amino, alquienilo inferior-amino, fenilamino ó N-fenil-N-alquilo inferior-amino ó un resto pirroliló-(1), 3,6-dihidro-2-H-1,2-oxazínilo-(2) ó 1-( $\alpha$ -isoindolinil-(2) y los otros restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  ó bien  $R_6$ ,  
5 independientes entre si, significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, bencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógenobencilo ó trifluorometilbencilo ó dos de los otros restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  ó 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 ó cloro,  $R_{11}$  es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo, isopropilo, 1-metil-  
15 n-propilo-1, ó también  $\Delta^3$ -pirrolino, y los otros dos de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son, independientes entre si, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, clorobencilo 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  $\Delta^3$ -pirrolinilo, y  $R_3$  y  $R_5$  son, independientes entre si, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo ó 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  $\Delta^3$ -pirrolinilo, y  $R_3$  y  $R_5$  son hidrógeno. Preferentemente es en todos los margenes de compuestos arriba mencionados -A-O- un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ .

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

Especialmente adecuados debido a sus efectos fibrinolíticos y trombelíticos 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, alcenoilo inferior con 3 - 7 átomos de carbono, benzoilo, halógeno-benzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcenoiloxi inferior-benzoilo,  $\alpha$ -naftoilo,  $\beta$ -naftoilo ó piridilcarbonilo, ó 15 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, alcenoilo inferior ó arilo, o dos de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son alquilideno inferior ó arilalquilideno inferior y el tercero de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  significa 20 hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilalquilo inferior, alcenoilo inferior ó arilo, 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  $R_2$ , 25  $R_3$  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 30  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$ , independientes entre si, signifi-

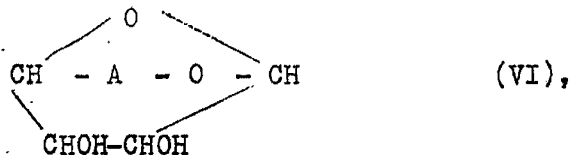
can hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, bencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógeno-bencilo, trifluormetilbencilo, alcanoilo inferior, benzoilo, halógeno-benzoilo, alquilo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-benzoilo, trifluormetilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcancilo 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, alcanoilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcancilo inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono en la parte o-alcancilo 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.

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 si, significan hidrógeno, alquilo inferior con 2 ó 3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, benzoilo ó o-hidroxibenzoilo.
10. Especialmente adecuados son también los compuestos Ic de fórmula I donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  y  $R_5$ , independientes entre si, son alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo 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 si son alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, benzilo, 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- $\beta$ -D-glucofurano-  
25. sa, la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofurano-  
sa, la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-alofurano-  
sa y la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-alofurano-  
sa y la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofurano-  
30. sa. Los nuevos derivados de anhidrofurano se pueden

obtener según métodos conocidos, introduciendo en un compuesto de fórmula VI:



5.

en la que A significa un resto  $-\text{CHOR}-\text{CH}_2-\text{O}-$  ó  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{O}-$ , un resto  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y/o  $\text{R}_5$  ó bien  $\text{R}_6$  distinto a hidrógeno.

- Así se puede reaccionar un compuesto de fórmula VI
10. con un éster capaz de reacción de un alcanol, alquenol o arilalcanol. Aquí, un éster capaz de reacción de un alcanol, alquenol o arilalcanol es especialmente un éster con un ácido fuerte inorgánico u orgánico, tal como, ante todo, con un hidrógeno halógeno, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, o ácido sulfúrico, o con un ácido sulfónico orgánico, tal como con un ácido sulfónico aromático
15. o alifático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcano inferior-sulfónico, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico. Así se emplea ventajosamente para la reacción con un compuesto de fórmula VI un cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, ioduro de alquilo, un bencenosulfoniloxialcano, 4-bromobencenosulfoniloxialcano, 4-toluenosulfoniloxialcano, metanosulfoniloxialcano o etanosulfoniloxialcano, o bien
20. un correspondiente derivado de un alquenol o arilalcanol. Ventajosamente se trabaja en presencia de un medio básico, tal como de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, tal como hidróxido sódico o potásico, de un hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como de un hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o en presencia de óxido
- 25.
- 30.

de plata.

5. Además, un compuesto de fórmula VI, donde como mínimo un grupo hidroxilo se ha transformado en un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, especialmente en un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, se puede hacer reaccionar con un alcohol, alquenoal o arilalcohol o una sal metálica, tal como la sal sódica del mismo.

10. Además, en un compuesto de fórmula VI, donde como mínimo un grupo hidroxilo se ha transformado en un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, especialmente en un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, se puede introducir un resto acilo  $R_2$ ,  $R_3$  y/o  $R_5$  o bien  $R_6$ . En un compuesto de fórmula VI con grupos hidroxilo libres se puede introducir según procedimientos de acilación, en sí conocidos, especialmente  
15. un resto acilo  $R_2$ ,  $R_3$  y/o  $R_5$  o bien  $R_6$ , por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con un ácido correspondiente al resto acilo o, preferentemente, con un derivado reactivo correspondiente del mismo.

20. Un derivado de ácido empleado preferentemente, especialmente un derivado de un ácido carboxílico, es, por ejemplo, un haluro, tal como cloruro, o un anhídrido, inclusive un anhídrido mixto, tal como el anhídrido con un semiéster alquilo inferior de ácido carbónico (que se puede obtener, por ejemplo, por reacción de una sal adecuada, tal como de una sal  
25. mónica del ácido con un éster de alquilo inferior del ácido halógeno-fórmico, por ejemplo, cloroformiato de etilo), o con un ácido trialcano inferior-carboxílico adecuado, en caso dado sustituido, por ejemplo, ácido tricloroacético o ácido pivalínico, además, un éster activado de un ácido de éstos,  
30. por ejemplo, un éster con un compuesto N-hidroxiamino o N-hi-

5. droximino, tal como N-hidroxisuccinimida, o con un alcohol inferior conteniendo grupos atraedores de electrones, tal como por ejemplo, grupos nitro, acilo, tal como alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo, o arilo, por ejemplo, benzoilo, o grupos carboxi, en caso dado funcionalmente modificados, tal como grupos carbo-alcoxi inferior, por ejemplo, carbo-metoxi o carboetoxi, grupos carbamoilo, por ejemplo, N,N-dimetil-carbamoilo, por ejemplo, N,N-dimetilcarbamoilo o grupos diano, especialmente metanol, o fenol, por ejemplo, ciano-metanol o 4-nitrofenol.

10. Si es necesario se trabaja en presencia de un agente de condensación adecuado y/o catalizador. Un ácido se puede emplear, por ejemplo, en presencia de un agente de condensación deshidratizante, tal como de un carbodiimida, por ejemplo, diclohexilcarbodiimida, en caso dado junto con un catalizador, tal como una sal cúprica, por ejemplo, cloruro de cobre-I o de cobre-II, o de un compuesto  $\beta$ -alquilamino o alcoxi inferior-acetilénico, un haluro de ácido, por ejemplo en presencia de un agente de condensación básico aceptor de ácido, tal como piridina o trialquilo inferior-amina, por ejemplo trietilamina, y un anhídrido, por ejemplo en presencia de un carbodiimida adecuado y, en caso dado, de un catalizador, tal como cloruro de zinc.

15. Empleando un compuesto de fórmula VI, en la que como mínimo un grupo hidroxil está presente como grupo hidroxil esterizado, capaz de reacción, se puede introducir un resto acilo  $R_2$ ,  $R_3$  y/o  $R_5$  o bien  $R_6$ , ventajosamente por reacción con una sal de un ácido correspondiente al resto acilo. Sales adecuadas son, por ejemplo, las sales de metal alcalino, tales como las sales sódicas o potásicas, o también las sales de plata.
- 20.
- 25.
- 30.

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 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.

15. Además, en los compuestos obtenidos que contienen como mínimo un resto alquénico  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  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 hidrogenclínicamente 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

25.

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

En un compuesto obtenido con un grupo hidrogenolíticamente dissociable, en primer lugar con un grupo hidroxí eterado 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 alcoholisis, 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 eterados 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 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 aciloxi del producto de partida preferentemente en presencia de un ácido, especialmente de un áci

no mineral, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico o, especialmente en la reacción con un alcohol esterizado, capaz de reacción, en presencia de aceptor de ácido adecuado, tal como, por ejemplo, de una sal de plata, de plomo o de mercurio, o de un óxido correspondiente, o de una base terciaria, pudiéndose emplear también derivados metálicos del alcohol, tal como los correspondientes compuestos de metal alcalino, por ejemplo, de sodio o potasio, o de metal alcalino-térreo, por ejemplo, de magnesio o de plata.

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

Los compuestos con grupos básicos se pueden presentar en forma de sales de adición de ácido, especialmente como sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, tales como alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléinico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, 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 compuestos libres o las sales, según sentido y finalidad, en caso cadao también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

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

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

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

30

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 separe 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  $R_6$  tiene uno de los significados indicados para  $R_2$ , o donde  
25 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  
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, supositorias, cremas, ungüentos, o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o con-  
ter adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

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

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

de un preparado farmacéutico según la presente invención. Ventajosamente la dosis diaria astiende 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. A una solución de 6 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -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.

Ejemplo 2

20. 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 (4,7 cc) de 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 cromatógrafía 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. 30. 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.

Ejemplo 3

5. 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 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,  $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-2-O-metil- $\beta$ -D-glucofuranosa.

15. Ejemplo 4

Una solución de 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -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)- $\beta$ -D-glucofuranosa.

Ejemplo 5

25. Una solución de 7 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -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-

30.

di-0-bencil-2-0-(N-fenilcaramoil)- $\beta$ -D-glucofuranosa.

Ejemplo 6

5. A 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa en 30 cc de piridina se agregan 2,3 g (1,91 cc) de cloruro benzoico en 10 cc de cloroformo y se deja reposar durante 15 horas a unos 25°. Se mezcla con agua, se evapora en vacío hasta obtener un jarabe, se recoge en éter y la fase eté-  
rica se agita con ácido clorhídrico 1-n, solución al 5 % de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora. Se obtienen  
10. 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-2-0-benzoil-3,5-di-0-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa.

Ejemplo 7

15. A una solución enfriada de 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil- $\beta$ -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 eté-  
rica 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-0-bencil-2-0-(p-toluenosulfonil)- $\beta$ -D-glucofuranosa.

25. Ejemplo 8

30. A una solución enfriada de 5 g de 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil- $\beta$ -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 1.1 y se obtienen cristales que se re-

cristalizan 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 9

5. 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).
- 10.

Ejemplo 10

15. 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 clorofórmica 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-glucofuranosa como jarabe que se cristaliza en éter, p.f. 87 - 88°,  $[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$  (cloroformo, c = 1,05).
- 20.

Ejemplo 11

25. A 8 g de 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil-β-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
- 30.

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-β-D-glucófuránosa como aceite que se cromatografía en gel de sílice con cloroformo/acetona (8:2),  $[\alpha]_D^{20} = +2,6^\circ$  (cloroformo, c = 3,2).

5.

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

Ejemplo 12

10.

5 g de 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil-β-D-glucófuránosa 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-β-D-glucófuránosa como cristales del p.f. 121 - 122°.

15.

Ejemplo 13

Una solución de 26,0 g de 2,5-di-O-acetil-saliciloil-3-O-bencil-1,6-anhidro-β-D-glucófuránosa 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-β-D-glucófuránosa 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  $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ +1^\circ$  (cloroformo, c = 0,818).

20.

25.

30.

Ejemplo 14

- 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.
5. 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  $[\alpha]_D^{20} = +17^{\circ}$  +1° (cloroformo, c = 0,979).
- 10.

15. Ejemplo 15

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

20. Ejemplo 16

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 5 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.

25. Ejemplo 17

- A 3 g de 1,6-anhidro-3-O-bencil- $\beta$ -D-glucosufuranosa 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-
- 30.

3-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).

Ejemplo 18

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

Ejemplo 19

10. Análogo al ejemplo 6 se obtiene la 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 20

15. Análogo al ejemplo 6 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 21

20. 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-ace-
- 25.
- 30.

til-saliciloil-3-O-bencil-1,6-anhidro- $\beta$ -D-glucofuranosa, que se puede desacetilar como descrito en el ejemplo 13.

Ejemplo 22

En forma análoga se obtienen los compuestos siguientes:

5.                   tes:
- 1) 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa,  
 $[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ$  (cloroformo),
  - 2) 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa, p.f. 112-113 $^\circ$ ,
  10.               3) 1,6-anhidro-3-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa, p.f. 102-103 $^\circ$ ,
  - 4) 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-manofuranosa, p.f. 117 - 119 $^\circ$ ,
  - 5) 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil- $\beta$ -D-glucofuranosa, Ref = 0,23 (cromatografía de capa delgada en gel de sílice) ciclohexano/éster acético (2:1),
  15.               6) 1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-metil- $\beta$ -D-glucofuranosa,  
 $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ \pm 1^\circ$  (cloroformo),
  - 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),
  20.               8) 1,6-anhidro-5-O-bencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa,  
 $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ \pm 1^\circ$  (cloroformo),
  - 9) 2-O-acetil-1,6-anhidro-5-O-p-clorobencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa, aceite amarillento
  25.               10) 1,6-anhidro-5-O-p-clorobencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa, aceite amarillento claro,
  - 11) 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa,  $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$  (cloroformo),
  - 12) 1,6-anhidro-3,5-di-O-metil- $\beta$ -D-glucofuranosa, p.eb. 140-150 $^\circ$  (temperatura exterior) 0,05 Torr,
  - 30.

- 13) 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa, como aceite incoloro, p.eb. 90 - 100° (temperatura exterior) 0,04 Torr,
5. 14) 1,6-anhidro-2-O-metil-3,5-di-O-n-propil- $\beta$ -D-glucofuranosa, como aceite incoloro, p.eb. 90 - 100° (temperatura exterior) 0,04 Torr,
- 15) 1,5-anhidro-2-O-metil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-xilofuranosa, p.eb. 45°, 0,02 Torr,
10. 16) 1,5-anhidro-2-O-bencil-3-O-n-propil- $\beta$ -D-xilofuranosa, p.eb. 110°, 0,01 Torr,
- 17) 1,5-anhidro-3-O-n-propil- $\beta$ -D-xilofuranosa, p.eb. 105 - 130° (temperatura del baño) 0,2 Torr,
- 18) 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa, p.f. 121-122°,
15. 19) 2,5-di-O-caliciloil-3-O-bencil-1,6-anhidro- $\beta$ -D-glucofuranosa, p.f. 102 - 103,5°,
- 20) 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-alofuranosa, p.f. 60-62°,
- 21) 1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-benzoil- $\beta$ -D-alofuranosa,
- 22) 1,6-anhidro-2,3,5-tri-O-benzoil- $\beta$ -D-glucofuranosa,
20. 23) 2-O-acetil-1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-alofuranosa.

Ejemplo 23

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

Composición

25.

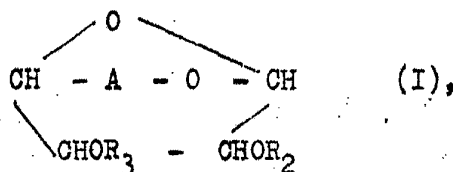
1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa	1.000 g
Etanol absoluto	100 g

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 gelatina blanda.

N O T A

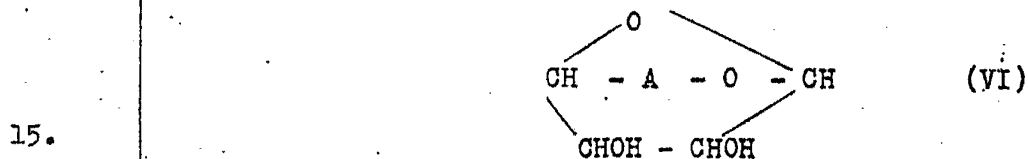
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren el principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las Solicitudes de Patente presentadas en Suiza bajo el número 7970/72 en fecha 30 de mayo 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 OBTENCION 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 ilideno, 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 dos de estos restos son hidrógeno, y donde en los com-

5. puestos con  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$  como restos  $-\text{A}-\text{O}-$  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 de estos restos son p-toluenosulfonilo, y donde en los compuestos con  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_5)-\text{O}-$  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 en un compuesto de fórmula VI:



20. en la que A es un resto  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{O}-$  ó  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{O}-$  se introduce como mínimo un resto  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y/o  $\text{R}_5$  o bien  $\text{R}_6$  distinto a hidrógeno y si se desea, en los compuestos obtenidos se introducen, modifican o disocian sustituyentes, y/o las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos puros, y/o los racematos obtenidos en los antípodas ópticos, y/o las sales obtenidas, se transforman en los compuestos libres u otras sales o los compuestos libres obtenidos en sus sales.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente a uno de los sustituyentes  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$  ó  $\text{R}_6$ .

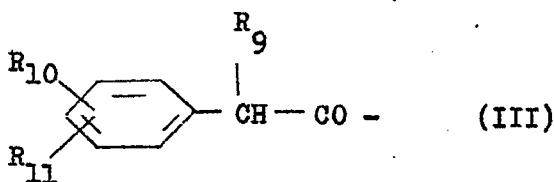
25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, ca-

racterizado porque se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol, alquenol o arilalcohol.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula VI se transforman como mínimo un grupo hidroxilo en un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción y después se hace reaccionar con un alcohol correspondiente a un sustituyente  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  o  $R_6$  o se introduce un resto acilo  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  ó  $R_6$ .
10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un resto acilo se introduce mediante un ácido correspondiente o un derivado capaz de reacción del mismo.
15. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, 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.
20. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, 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  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  o bien  $R_6$  es un resto acilo de un ácido carboxílico de eficacia antiinflamatoria y los demás otros restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  ó bien  $R_6$ , independientes entre sí, significan en caso dado hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o arilalquilo inferior o dos de los otros restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  o bien  $R_6$  son en caso dado alquilideno inferior o arilalquilideno inferior.
25. 30.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, 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  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  o bien  $R_6$  es un resto acilo de fórmula III:

5.



10.

en la que  $R_9$  es un átomo de hidrógeno, un resto cicloalquilo o, preferentemente un resto alquilo inferior,  $R_{10}$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluormetilo,  $R_{11}$  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  $\triangle^1$  en el anillo, en segundo lugar un resto alcoxi inferior, alquenciloxi inferior o un resto alquilo inferior, preferentemente ramificado, así como un resto mono- o dialquilo inferior-amino, alquencileno inferior-amino, alquencileno inferior-amino, fenilamino o N-fenil-N-alquilo inferior-amino o un resto pirrolilo-(1), 3,6-dihidro-2-H-1,2-oxazinilo-(2) ó 1-oxo-iscindolinilo-(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, alquencilo 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.

15.

20.

25.

30.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se preparan los compuestos

5. 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-  
10. 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 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 trifluor-  
15. metilbencilo.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, 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,  $\triangle^3$ -pirrolinilo y  $R_3$  y  $R_5$  significan, independientes entre si, hidrógeno, alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metalilo, bencilo  
20. o clorobencilo.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, 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  $R_9$  significa metilo,  $R_{10}$  significa hidrógeno,  $R_{11}$  significa fenilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo ó  $\triangle^3$ -pirrolinilo y  $R_3$  y  $R_5$  son hidrógeno.  
25.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil-2-0- $\alpha$ -[4-(ciclohexenil-il)-fenil]-propionil- $\beta$ -D-  
30.

glucofuranosa.

- 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, 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 si, 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,
5. 10. 15. 20.
- alcanoiloxi inferior-benzoilo,  $\alpha$ -naftoilo,  $\beta$ -naftoilo o pirdilcarbonilo, 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 aroilo, siendo uno de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> distinto a hidrógeno cuando los otros dos de estos restos son hidrógeno y donde uno de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> es distinto a metilo cuando los otros dos de estos restos son metilo, y donde uno de los restos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> es distinto a acetilo cuando los otros dos de estos restos son acetilo.

- 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, donde -A-O- es un resto -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 si, significan hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, bencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo, halógeno-bencilo, trifluormetilbencilo, alcanoilo inferior, benzoilo, halogenobenzoilo, alqui-
25. 30.

- lo inferior-benzoilo, alcoxi inferior-benzoilo, trifluorometilbenzoilo, hidroxibenzoilo, alcanciloxi inferiorbenzoilo o piridilcarbonilo, o dos de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son alquilde-  
no inferior o bencilideno donde uno de los restos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$   
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.
10. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, 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  
15. total de hasta 7 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, alcancilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcanciloxi inferior-benzoilo con 2-4 átomos de carbono en el parte o-alcanciloxi inferior, naftoilo, alquilo inferior-carbamoilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilcarbamoilo, alquilo inferior-sulfonilo con 1-3 átomos de carbono,  
20. 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  $R_5$  son distinto a hidrógeno cuando los otros dos de estos restos son hidrógeno y donde uno  
25. 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.
30. 16.- Procedimiento según una de las reivindicacio-

- nes 1 - 6, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I en la que -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $\text{R}_2$  significa alcanilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-alcaniloiloxi inferior-benzoilo con 2 - 4 átomos de carbono en la parte o-alcaniloiloxi inferior, naftoilo o piridilcarbonilo, y  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$ , independientes entre si, significan hidrógeno, alquilo inferior con 2 ó 3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, benzoilo ó o-hidroxibenzoilo.
- 5.
10. 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $\text{R}_2$  significa hidrógeno y  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$ , independientes entre si, significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, alilo, metililo, bencilo o clorobencilo.
- 15.
20. 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, donde -A-O- es un resto  $-\text{CHOR}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $\text{R}_2$  significa hidrógeno, alcanilo inferior con 2-4 átomos de carbono, benzoilo, o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo, naftoilo o piridilcarbonilo, y  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  independientes entre si significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo, benzoilo; o-hidroxibenzoilo, o-acetoxibenzoilo o naftoilo.
- 25.
25. 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-alofurranosa.
30. 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-2-O-benzoil-3,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-alofurranosa.

21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil-2-0-nicotinoil- $\beta$ -D-glucofuranosa.

5. 22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-2-0-benzoil-3,5-di-0-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa.

23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque se prepara la 1,6-anhidro-3,5-di-0-bencil- $\beta$ -D-glucofuranosa.

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

Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid,

25 NOV. 1975

CIBA-GEIGY A.G.-

GUZMÁN ABEJO Y MUÑOZ  
Firmado: L. Gaeta Fernández

