

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



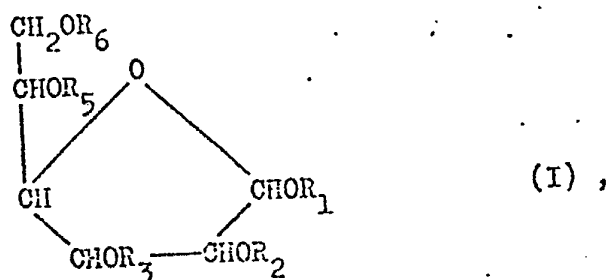
ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		18 SET. 1976	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
11893/75	12.9.75	Suiza.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 0 7 D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DEL ACIDO FURANOSO-O-PIRIDIL-CARBOXILICO.		
71 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Gerhard Baschang, Alex Sele, Dr. Jaroslav Stanek, Dr. Alberto Rossi.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

La invención se refiere a la obtención de ésteres del ácido furanoso-O-piridilcarboxílico de fórmula I



5 donde como mínimo uno de los restos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> significa piridilcarbonilo y los otros restos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> significan alquilo inferior, alquenilo inferior, arilalquilo inferior o hidrógeno, o donde OR<sub>1</sub> significa hidrógeno, así como a los procedimientos para su obtención.

10 Los restos inferiores son especialmente aquéllos con hasta 7 átomos de carbono, ante todo con hasta 4 átomos de carbono.

15 Los ésteres del ácido furanoso-O-piridilcarboxílico se derivan de las aldohexofuranosas, tal como de glucosa, manosa, alosa, altrosa, talosa, galactosa, idosa y gulosa. Estas aldohexofuranosas se pueden presentar como D- o L-aldohexofuranosas así como en forma de mezclas de anómeros o de α- o β-anómeros puros.

El piridilo en el piridilcarbonilo es 2-, 4- y especialmente 3-piridilo.

20 Alquilo inferior es, por ejemplo, isopropilo, butilo de cadena recta o ramificada, enlazado en posición arbitraria, pentilo, hexilo o heptilo, y especialmente metilo, etilo o n-propilo.

Alquenilo inferior es, por ejemplo, 2- ó 3-metililo

ó 3-butenilo y en especial alilo.

El ariloalquilo inferior corresponde en la parte alquilo inferior al alquilo inferior arriba mencionado y contiene como arilo especialmente fenilo en caso dado sustituido o nafti-  
5 lo, donde sustituyentes adecuados son, por ejemplo, halógeno, tal como bromo o especialmente cloro, trifluórometilo, alquilo inferior, tal como el arriba mencionado, y/o alcoxi inferior, ta. como etoxi, iso- o n-propoxi, iso-, terc.- o n-butoxi y en especial metoxi, pudiendo estar contenidos dos ó más, prefe-  
10 rentemente, sin embargo, sólo uno o ningún sustituyente. Son de mencionar especialmente: 2-feniletilo, clorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo y bencilo.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan un efecto antiinflamatorio, tal y co-  
15 mo se puede demostrar en el edema de oreja por aceite crotónico en el ratón en concentraciones de 30-100 mg/cc en aplicación topical, así como un efecto hiperémico, tal y como se puede demostrar en el eritoma cutáneo en el ser humano en concentraciones de 30-100 mg/cc en aplicación topical. Además activan en la rata  
20 con un edema en la pata por caolina en aplicación oral la fibrinolisis. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medios para el tratamiento de dificultades reumáticas y neurálgicas, especialmente para el tratamiento tópico, percutáneo de procesos de inflamación localizados, tales como enferme-  
25 dades reumáticas de las articulaciones, reumatismo de las partes blandas o flebitis superficiales. Asimismo son valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias, ante todo de aplicación farmacéutica.

Son de destacar los compuestos Ia de fórmula I, donde  
30 1-4 de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan piridilcarbóni-

lo y los otros de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan alquilo inferior, alquenilo inferior, fenilalquilo inferior, halógenofenilalquilo inferior, trifluórometilfenilalquilo inferior, alquilo inferior-fenil-alquilo inferior, alcoxi inferior-fenil-alquilo inferior o hidrógeno, o donde  $OR_1$  significa hidrógeno.

Son de destacar especialmente los compuestos Ib de fórmula I, donde 1-4 de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan piridilcarbonilo y los otros de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan alquilo inferior, alquenilo inferior, bencilo, halógenobencilo, trifluórometilbencilo, alquilo inferior-bencilo, alcoxi inferior-bencilo o hidrógeno, u  $OR_1$  significa hidrógeno.

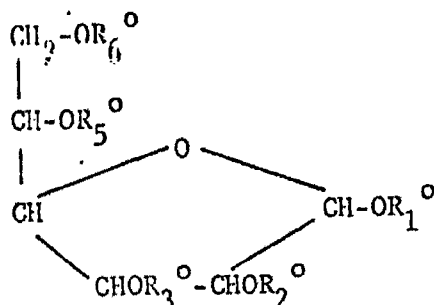
Son de destacar ante todo los compuestos Ic de fórmula I, donde 1-4 de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan piridilcarbonilo y los otros de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo o hidrógeno, u  $OR_1$  significa hidrógeno.

Son de destacar especialmente los compuestos Id de fórmula I, donde 1-4 de los restos  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan piridilcarbonilo y los otros de los restos  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo o hidrógeno y  $R_1$  significa alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono.

De todos los márgenes de compuestos destacados Ia, Ib, Ic, y Id, son de mencionar especialmente las O-alquilo inferior, especialmente las O-etil-D-glucofuranosidos, y muy especialmente los compuestos mencionados en los ejemplos.

Los ésteres del ácido furanoso-O-piridilcarboxílico se pueden obtener según métodos conocidos.

Se pueden obtener si en un compuesto de fórmula II



5 donde como mínimo uno de los grupos OR<sub>1</sub><sup>o</sup>, OR<sub>2</sub><sup>o</sup>, OR<sub>3</sub><sup>o</sup>, OR<sub>5</sub><sup>o</sup> y OR<sub>6</sub><sup>o</sup> significa hidroxil en caso dado esterificado, reactivo, y los otros tienen los significados indicados para OR<sub>1</sub>, OR<sub>2</sub>, OR<sub>3</sub>, OR<sub>5</sub> o bien OR<sub>6</sub>, pero distintos a piridilcarboniloxi, o representan un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector, el grupo hidroxilo en caso dado esterificado, reactivo, se transforma en un grupo piridilcarboniloxi y, en caso dado, los grupos protectores existentes se disocian.

10 Un grupo hidroxil libre en el producto de partida se puede transformar en el grupo piridilcarboniloxi deseado según procedimientos de acilación conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de partida con un ácido piridincarboxílico o especialmente con un derivado reactivo del mismo.

15

Un derivado reactivo empleado preferentemente del ácido piridincarboxílico es, por ejemplo, un anhídrido, inclusive un anhídrido mixto, tal como el anhídrido con un semiéster de alquilo inferior del ácido carbónico (que se puede obtener, por ejemplo, por reacción de una sal adecuada, tal como de una sal amónica, del ácido con un éster de alquilo inferior de ácido halogenofórmico, por ejemplo, éster etílico del ácido clorofórmico), con un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, o con un ácido alcano inferior-carboxílico adecuado, en caso dado sustituido, por ejemplo, ácido tricloroacético o ácido pivalínico, además un éster activado de un ácido de éstos, por ejemplo,

20

25

un éster con un compuesto N-hidroxilamino o N-hidroxiimino, tal como N-hidroxisuccinimida, o con un alcohol inferior conteniendo grupos atraedores de electrones, por ejemplo, grupos nitro, acilo, tal como alcohol inferior, por ejemplo, acetilo, 5 o arilo, por ejemplo, benzilo, o en caso dado grupos carboxi funcionalmente modificados, tales como grupos carbo-alcoxi inferior, por ejemplo, grupos carbometoxi o grupos carboetoxi, grupos carbamoilo, por ejemplo, N,N-dimetilcarbamoilo o grupos ciano, especialmente metanol o fenol, por ejemplo, cianmetanol 10 ó 4-nitrofenol.

Si es necesario se trabaja en presencia de un medio de condensación adecuado; así se hace reaccionar, por ejemplo, un ácido en presencia de un medio de condensación deshidratante, tal como de un carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, 15 en caso dado junto con un catalizador, tal como una sal de cobre, por ejemplo, cloruro de cobre-I o de cobre-II. Un anhídrido de ácido, especialmente con un hidrácido halogenado, se puede emplear, por ejemplo, en presencia de un medio de condensación básico, aceptor de ácido, tal como piridina o trietilamina 20 y otro anhídrido, por ejemplo, en presencia de una carbodiimida adecuada y, en caso dado, de un catalizador, tal como cloruro de zinc.

En un producto de partida con un grupo hidroxil esterificado reactivo, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, 25 de bromo o de iodo, o de un grupo hidroxil esterificado con un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, un grupo p-toluenosulfonilo, se puede transformar éste, por ejemplo, por tratamiento con una sal de un ácido piridincarboxílico, tal como de una sal de metal alcalino, por ejemplo, de sodio o de potasio, o de una 30 sal de plata, en el grupo piridincarboxílico deseado.

Un grupo protector es, por ejemplo, un resto alquilde-

no, en caso dado sustituido, donde la clase de los sustituyentes es de importancia subordinada, tal como un aralquilideno, por ejemplo, bencilideno, especialmente, sin embargo, un alquilideno inferior, tal como isopentilideno o cicloalquilideno, tal como ciclohexilideno, en primer lugar, sin embargo, isopropilideno.

La disociación de un grupo protector, especialmente de un resto ilideno, se efectúa generalmente por tratamiento con agua o un alcohol inferior, alquenol inferior o arilalcanol inferior en presencia de un ácido.

Como ácido se emplea generalmente un ácido protónico, especialmente un ácido inorgánico, tal como un ácido mineral, por ejemplo, un hidrácido halogenado, especialmente ácido clorhídrico así como ácido bromhídrico, además, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico, tal como el ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, el ácido fórmico u oxálico, o un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, o una mezcla de ácidos, tal como, por ejemplo, una mezcla de ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico y ácido acético, preferentemente en forma de ácido acético glacial, además una sal con carácter ácido.

La disociación se efectúa preferentemente en presencia de un diluyente pudiendo uno de los reactantes, tal como un reactante alcohólico o un ácido orgánico, tal como ácido acético, servir simultáneamente como tal; también se puede emplear una mezcla de disolventes o diluyentes. Se trabaja, en caso de emplear un alcohol, preferentemente en presencia de un hidrácido halogenado, especialmente ácido clorhídrico, en caso de emplear agua preferentemente en presencia de un ácido carboxílico orgánico, especialmente ácido fórmico o ácido oxálico, especialmente en presencia de ácido acético, efectuándose la reacción, si es

necesario, bajo enfriamiento, en primer lugar, sin embargo, a temperatura ambiente o a temperatura más elevada (por ejemplo, a unos 25° hasta unos 150°), en caso dado en un recipiente cerrado bajo presión y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno.

5

Si en la reacción de disociación de arriba se emplea un alcohol como reactivo en presencia de un ácido anhídrido, especialmente ácido clorhídrico, entonces se puede eterar simultáneamente en la liberación uno de los dos junto con el grupo hidroxil eterado por el resto ilideno, especialmente aquél en la posición 1. La reacción de disociación se puede por esta razón emplear simultáneamente para la introducción de uno de los grupos hidroxil eterados como indicado en un compuesto obtenible según la presente invención, que, por ejemplo, no presente aún los grupos hidroxil eterados indicados.

10

15

En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de los productos finales, en caso dado independientemente del proceso de obtención, introducir, disociar o transformar los sustituyentes.

20

En un compuesto obtenido con un grupo hidroxil se puede eterar uno de éstos en forma en sí conocida en alcoxi inferior, alquenciloxi inferior o arilalcoxi inferior.

25

La eteración de un grupo hidroxil libre se puede efectuar, por ejemplo, por tratamiento con un éster reactivo de un alcohol correspondiente, por ejemplo, con un haluro correspondiente, tal como cloruro o bromuro, o con un compuesto sulfoniloxi orgánico correspondiente, tal como p-toluenosulfoniloxi, en presencia de un medio básico, tal como de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, de un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato sódico o potá-

30

sico, o de óxido de plata.

En un compuesto obtenido con el grupo 1-hidroxi libre (un grupo hidroxi de éstos se puede liberar preferentemente en la disociación de un resto 1,2-ilideno) se puede eterizar también uno de éstos tratando un compuesto correspondiente con un alcohol correspondiente en presencia de un ácido o de un compuesto diazónico. Como ácidos entran en consideración los ácidos minerales, por ejemplo, los ácidos clorhídricos, o los ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, el ácido acético, o los ácidos sulfónicos, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico, en caso dado mezclas de ácidos, tales como ácido acético en mezcla con ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico, así como sales con carácter ácido, trabajándose preferentemente con una concentración de ácido mineral de aproximadamente 0,05-n hasta aproximadamente 1-n, en primer lugar desde unos 0,1-n hasta unos 0,5-n.

En un compuesto obtenido con un grupo hidroxi eterado por un resto bencilo en caso dado sustituido se puede transformar un grupo de éstos, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, un catalizador de paladio, en un grupo hidroxi.

En un compuesto obtenido se puede saturar un resto alqueno inferior, por ejemplo, el resto alilo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio.

En un compuesto obtenido con un grupo hidroxi éste se puede transformar en un grupo piridilcarboniloxi, especialmente como arriba descrito.

En un compuesto obtenido se puede liberar un grupo hidroxi eterado por un resto 2-alqueno adecuado, tal como el

resto alilo, por ejemplo, por transposición del enlace doble mediante tratamiento con una base adecuada, tal como un butilato de metal alcalino, por ejemplo, terc.butilato potásico, preferentemente en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, sulfóxido dimetílico y eliminación oxidativo-hidrolítica del grupo 1-alqueno inferior formado, tal como el grupo 1-propenilo, por ejemplo, por tratamiento con permanganato potásico, preferentemente en medio básico, tal como hidróxido de metal alcalino etanólico, por ejemplo, hidróxido potásico.

Los nuevos compuestos se pueden presentar como  $\alpha$ - o  $\beta$ -anómeros puros o como mezcla de anómeros. Estos últimos se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes en forma en sí conocida en los dos anómeros puros, por ejemplo, mediante separación cromatográfica, tal como por cromatografía de capa delgada o cualquier otro procedimiento de separación adecuado. Preferentemente se aísla el más eficaz de los dos anómeros.

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

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que falta, 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 reactivo. Aquí se parte preferentemente de aquellos productos de partida que, según el

procedimiento, conducen a los compuestos descritos más arriba como especialmente valiosos.

5 Los productos de partida son conocidos o se pueden, en caso de ser nuevos, obtener según procedimientos conocidos, por ejemplo, eterización de una furanosa.

10 Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente utilizables, que sean  
15 adecuados para la administración topical. Para la formación de los preparados entran en consideración aquellas sustancias que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, propilenglicoles, vaselina u otros excipientes medicinales  
20 conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como cremas, ungüentos o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones, geles o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, de estabilización, de humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.  
25

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

Una solución de 25,0 g de 1,2-O-isopropiliden-3-O-n-propil- $\alpha$ -D-glucofurancosa en 200 cc de piridina y 100 cc de cloruro metilénico se mezcla durante 1 hora, bajo exclusión de la humedad del aire y bajo agitación a 60-70° en porciones con 51,0 g de hidrocioruro del cloruro del ácido nicotínico sólido. Después de haber dejado reaccionar durante otros 30 minutos se separa por destilación en vacío a la trompa de agua de la cantidad principal de piridina y cloruro metilénico. El residuo formado se mezcla con solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extrae con éter. Las fases etéricas reunidas se lavan con poca solución 2-n de ácido clorhídrico enfriada con hielo, con solución poco saturada de hidrógenocarbonato sódico y con agua. Después de secar la solución etérica sobre sulfato sódico se filtra y mediante adición de éter de petróleo de 40-70° cristaliza del filtrado la 1,2-O-isopropiliden-3-O-n-propil-5,6-di-O-nicotinoil- $\alpha$ -D-glucofurancosa pura, que, después de secar, tiene un punto de fusión p.f. 75-76° y un giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,130 en cloroformo).

30,0 g de 1,2-O-isopropiliden-3-O-n-propil-5,6-di-O-nicotinoil- $\alpha$ -D-glucofurancosa se disuelve en 300 cc de una solución 1-n de gas clorhídrico en etanol absoluto y se deja reposar durante 16 horas a 25°. La solución de reacción se libera ahora en vacío a la trompa de agua de la cantidad principal del ácido clorhídrico etanólico y el residuo se disuelve en éter. La solución etérica se lava con solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y evapora. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía de columna en 900 g de gel de sílice (0,02-0,6 mm) con acetato de etilo como fase móvil. El aceite amarillento, claro, así obtenido representa el etil-3-O-n-propil-5,6-di-O-nico-

tinoil-D-glucofuranosido puro,  $R_f$  0,37 ( $\beta$ -anómero) y 0,51 ( $\alpha$ -anómero) en placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico: metanol (15:1) y giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ \pm 1$  ( $c = 0,991$  en cloroformo).

5 Ejemplo 2

20,0 g de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido y 12,8 g de trietilamina se disuelven en 100 cc de cloruro metilénico y bajo agitación y exclusión de humedad se mezcla a unos 25° en porciones con 9,65 g de hidrocioruro de cloruro de ácido nicotínico en el transcurso de 1 hora. Después de dejar seguir reaccionando durante otros 30 minutos se filtra la mezcla de reacción. El filtrado se libera en vacío a la trompa de agua de la cantidad principal de cloruro metilénico y el residuo formado se disuelve en éter. La solución etérica se lava con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y de nuevo con agua. El residuo que se obtiene después de secar sobre sulfato sódico y evaporar el éter representa, después de desgasificar en alto vacío, el etil-2-O-nicotinoil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido puro, un aceite marrón del valor  $R_f$  0,40 sobre placas de capa delgada de gel de sílice; sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15), con el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = -3,6^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,75$  en cloroformo).

Ejemplo 3

Una solución de 25,0 g de etil-3-O-n-propil-5,6-di-O-p-clorobencil-D-glucofuranosido y 8 cc de piridina en 240 cc de cloruro metilénico se trata como descrito en el ejemplo 2, con 16,0 g de hidrocioruro de cloruro de ácido nicotínico y se elabora. El residuo así formado y desgasificado en alto vacío representa el etil-2-O-nicotinoil-3-O-n-propil-5,6-di-O-cloro-

bencil)-D-fluocofuranosido puro, un aceite marrón del valor  $R_f$  0,39 en placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15) con el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = + 39,4^\circ + 0,8^\circ$  ( $c = 1,092$  en cloroformo).

5 Ejemplo 4

20 g de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido y 10 g de trietilamina se disuelven en 100 cc de cloruro metilénico y gota a gota se mezcla con una solución de 13,0 g de cloruro de ácido isonicotínico recién destilado en 50 cc de cloruro metilénico. La mezcla de reacción se trata como descrito en el ejemplo 2 y se obtiene así el etil-2-O-isonicotinoil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido puro como aceite marrón del valor  $R_f$  0,56 sobre placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15) con el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = -2,0^\circ \pm 0,3^\circ$  ( $c = 0,976$  en cloroformo).

15 Ejemplo 5

20,0 g de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido y 14,0 g de trietilamina, disueltos en 100 cc de cloruro metilénico se tratan y elaboran como descrito en el ejemplo 2 con 13,0 g de cloruro de ácido picolínico. El residuo se disuelve en 2000 cc de cloruro metilénico y se filtra a través de 400 g de gel de sílice (0,02 - 0,6 mm). Después de evaporar la solución de cloruro metilénico y desgasificar el residuo en alto vacío se obtiene el etil-2-O-(2-piridilcarbonil)-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido puro como aceite marrón del valor  $R_f$  0,42 sobre placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15) con el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,023$  en cloroformo).

Ejemplo 6

Una suspensión de 5,0 g de 1,4-anhídrido-D-glucitol (Arlitan) en 30 g de trietilamina y 100 cc de cloruro metilénico se mezcla a 40° bajo agitación y exclusión de humedad del aire en porciones en el transcurso de 15 minutos con 23,8 g de hidrocloreuro de cloruro del ácido nicotínico. Después de haber dejado reaccionar durante otros 30 minutos se filtra la mezcla de reacción y del filtrado se separa por destilación la cantidad principal del cloruro metilénico. El residuo obtenido del filtrado se disuelve en cloruro metilénico y se lava con agua. Después de secar sobre sulfato sódico, evaporar en vacío a la trompa de agua y desgasificar el residuo en alto vacío se obtiene el 2,3,5,6-tetra-O-nicotinoil-1,4-anhídrido-D-glucitol puro como aceite marrón viscoso con el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,099 en cloroformo) IR: banda carbonilo 1730 cm<sup>-1</sup> y del valor R<sub>f</sub> 0,26 sobre placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15).

Ejemplo 7

17,0 g de etil-3-O-metil-5,6-di-O-bencil-D-glucofuranosido, 11,5 g de hidrocloreuro de cloruro de ácido nicotínico, 15,2 g de trietilamina y 100 cc de cloruro metilénico se tratan como descrito en el ejemplo 2 y se elabora. Después de la purificación cromatográfica en columna del residuo formado en 1100 g de gel de sílice, 0,05 - 0,2 mm con cloruro metilénico/éster acético (85:15) como eluyente se obtiene el etil-2-O-nicotinoil-3-O-metil-5,6-di-O-bencil-D-glucofuranosido puro como aceite amarillento de valor R<sub>f</sub> 0,32 sobre placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/éster acético (85:15) con el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,101 en cloroformo).

Ejemplo 8

De 11,0 g de etil-2-O-metil-D-glucofuranosido, 38,5 g de trietilamina, 130 cc de cloruro metilénico, y 31,25 g de hidrocloreuro de cloruro de ácido nicotínico se obtiene como descrito en el ejemplo 6 el etil-2-O-metil-3,5,6-tri-O-nicotinoil-D-glucofuranosido puro, un aceite marrón del valor  $R_f$  0,42 ( $\beta$ -anómero) y 0,49 ( $\alpha$ -anómero) sobre placas de capa delgada de gel de sílice; sistema cloruro metilénico/metanol (15:1), IR banda de carbonilo  $1725 \text{ cm}^{-1}$ .

10 Ejemplo 9

20,8 g de etil-D-glucofuranosido, 92,5 g de hidrocloreuro de cloruro del ácido nicotínico, 200 cc de piridina y 100 cc de cloruro metilénico se hacen reaccionar como descrito en el ejemplo 2 agregándose durante 7 horas hidrocloreuro de cloruro de ácido nicotínico y elaborando. El residuo obtenido después de la evaporación y desgasificado en alto vacío representa el etil-2,3,5,6-tetra-O-nicotinoil-D-glucofuranosido puro, un aceite viscoso, marrón, del valor  $R_f$  0,30 sobre placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico/metanol (15:1) con el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = + 1^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,957 en cloroformo).

Ejemplo 10

Una solución de 20,0 g de glucosa monoacetónica en 280 cc de piridina y 140 cc de cloruro metilénico se trata y elabora como descrito en el ejemplo 2 con 73,2 g de hidrocloreuro de cloruro de ácido nicotínico. Después de cristalizar en éter y secar en alto vacío se obtiene la 1,2-O-isopropiliden-3,5,6-tri-O-nicotinoil- $\alpha$ -D-glucofuranosa del giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = - 86^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,028 en cloroformo) y del punto de fusión

p.f. 84-85°, del que con una solución 1-n de ácido clorhídrico en etanol absoluto se obtiene como descrito en el ejemplo 1 el etil-3,5,6-tri-O-nicotinoil-D-glucofuranosido.

#### Ejemplo 11

5                   24,6 g de glucosa monoacetónica se disuelven en 340 cc de piridina y 170 cc de cloruro metilénico y se trata y elabora con 85,0 g de hidrocloreto de ácido isonicotínico como descrito en el ejemplo 2. El residuo obtenido después de secar sobre sulfato sódico, filtrar y evaporar representa  
10 después de desgasificar en alto vacío a 30° la 1,2-O-isopropiliden-3,5,6-tri-O-isonicotinoil- $\alpha$ -glucofuranosa, valor  $R_f$  0,47 en placas de capa delgada de gel de sílice en el sistema cloroformo/metanol (15:1), giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,057 en cloroformo), de la que con una solución 1-n de ácido clorhídrico en etanol absoluto se obtiene, como descrito en el ejemplo  
15 1, el etil-3,5,6-tri-O-isonicotinoil-D-glucofuranosido.

#### Ejemplo 12

20                   Una solución de 25,0 g de 1,2-O-isopropiliden-3-O-n-propil- $\alpha$ -D-glucofuranosa en 200 cc de piridina y 100 cc de cloruro metilénico se trata como descrito en el ejemplo 2 con 51,0 g de hidrocloreto de ácido isonicotínico. A continuación se separa el cloruro metilénico por destilación en vacío a la trompa de agua. El residuo se mezcla con 300 cc de agua y el producto sólido formado se separa por succión, que  
25 cristalizado en etanol y después de secar en alto vacío representa la 1,2-O-isopropiliden-3-O-n-propil-5,6-di-O-isonicotinoil- $\alpha$ -D-glucofuranosa del p.f. 152-153° y el giro óptico  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,940 en cloroformo), de la que con una solución 1-n de ácido clorhídrico en etanol absoluto se obtiene

como descrito en el ejemplo 1 el etil-3-O-n-propil-5,6-di-O-isonicotinoil-D-glucofuranosido.

Ejemplo 13

5 Una crema conteniendo un 1 % en peso de la sustancia activa se puede obtener en la forma usual con la siguiente composición:

Composición (en % en peso)

10	Etil-2-O-metil-3,5,6-tri-O-nicotinoil-D-glucofuranosido	1 %
	grasa de lana anhidro	5 %
	aceite de parafina	15 %
	vaselina blanca	79 %

Ejemplo 14

15 Una solución conteniendo un 0,5 % en peso de la sustancia activa se puede obtener en la forma usual en la siguiente composición mediante disolución de la sustancia activa en propilenglicol:

Composición

20	Etil-2-O-metil-3,5,6-tri-O-nicotinoil-D-glucofuranosido	0,5 % en peso
	Propilenglicol	99,5 % en peso

Ejemplo 15

25 Una crema conteniendo un 1 % en peso de sustancia activa se puede obtener en la forma usual con la siguiente composición:

Composición

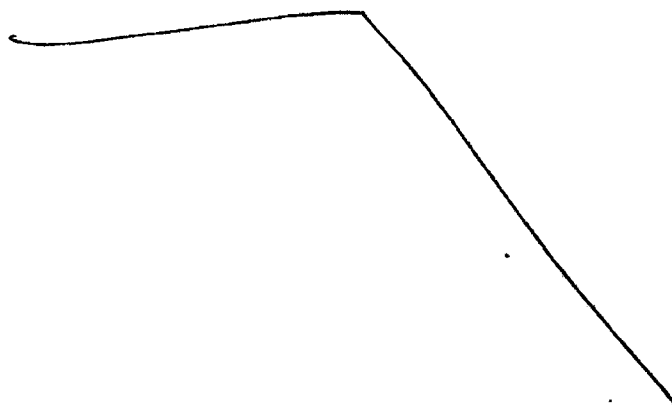
	Etil-2-O-metil-3,5,6-tri-O-nicotinoil-D-glucofuranosido	1,0 g
	Monoestearato de sorbitano	1,0 g
5	Monoestearato de polioxietilensorbitano	4,0 g
	Alcohol cetílico	5,0 g
	Acido esteárico	3,0 g
	Aceite de parafina	16,0 g
	Sorbitol 70 %	6,0 g
10	p-hidroxibenzoato de metilo	0,2 g
	Agua desionizada ad	100,0 g

Preparación

Las partes grasosas se funden conjuntamente y la sustancia activa se mezcla con ello. El agente de conservación se disuelve en agua, se agrega el sorbitol y las dos mezclas se mezclan bajo buena agitación.

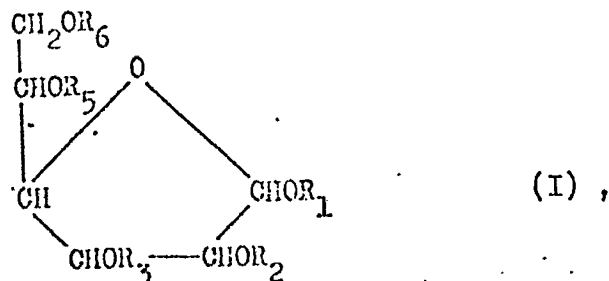
NOTA.-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

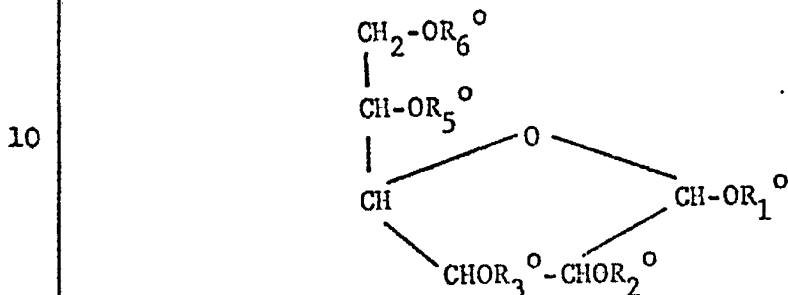


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido furanoso-O-piridilcarboxílico de fórmula I



5 donde como mínimo uno de los restos  $R_1, R_2, R_3, R_5$  y  $R_6$  es piridilcarbonilo y el otro de los restos  $R_1, R_2, R_3, R_5$  y  $R_6$  significa alquilo inferior, alqueno inferior, arilalquilo inferior o hidrógeno, o donde  $OR_1$  significa hidrógeno, caracterizado porque en un compuesto de fórmula II



donde como mínimo uno de los grupos  $OR_1^\circ, OR_2^\circ, OR_3^\circ, OR_5^\circ$  y  $OR_6^\circ$  significan hidroxilo, en caso dado esterificado, reactivo y los otros tienen los significados indicados para  $OR_1, OR_2, OR_3, OR_5$  ó bien  $OR_6$ , pero, sin embargo, son distintos a piridil-carboniloxi, o representan un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector, el grupo hidroxilo en caso dado esterificado, reactivo, se transforma en un grupo piridilcarboniloxi y, en caso dado, los grupos protectores se disocian, y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los productos

5 finales, se modifican, introducen o disocian los sustituyentes, o los compuestos obtenidos se transforman en otros compuestos y/o las mezclas de isómeros obtenidas se disocian en los isómeros puros y/o los racematos obtenidos se disocian en los antípodas ópticos y/o los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres o en otras sales.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento 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 reactivo, por ejemplo, de una sal.

15 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se preparan compuestos Ia de fórmula I, donde 1-4 de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan piri-  
20 dilcarbonilo y los otros de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan alquilo inferior, alquenilo inferior, fenilalquilo inferior, halógenofenilalquilo inferior, trifluórometilfenilalqui-  
lo inferior, alquilo inferior-fenil-alquilo inferior, alcoxi inferior-fenil-alquilo inferior o hidrógeno, o donde  $OR_1$  signi-  
fica hidrógeno.

25 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se preparan los compuestos Ib de fórmula I, donde 1-4 de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan  
piridilcarbonilo y los otros de los restos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan alquilo inferior, alquenilo inferior, bencilo, halóge-  
nobencilo, trifluórometilbencilo, alquilo inferior-bencilo,  
30 alcoxi inferior-bencilo o hidrógeno, u  $OR_1$  significa hidrógeno.

5 5.-Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se preparan los compuestos Ic de fórmula I, donde 1-4 de los restos  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6$ , significan piridilcarbonilo y los otros de los restos  $R_1, R_2, R_3, R_5$  y  $R_6$  significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo o hidrógeno, u  $OR_1$  significa hidrógeno.

10 6.-Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se preparan los compuestos Id de fórmula I, donde 1-4 de los restos  $R_2, R_3, R_5, R_6$  significan piridilcarbonilo y los otros de los restos  $R_2, R_3, R_5, R_6$  significan alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono, bencilo, clorobencilo o hidrógeno, y  $R_1$  significa alquilo inferior con 1-3 átomos de carbono.

15 7.-Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido furanoso-O-piridil-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 SET 1976

CIBA-GEIGY AG.

El presente documento es propiedad  
de CIBA-GEIGY AG. No debe ser  
reproducido ni distribuido sin su consentimiento.

