

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203067
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 05 73
(21) (PV 8993-75)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 04 73
(5496/73) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.³
C 07 H 3/10

(72)

Autor vynálezu

BASCHANG GERHARD dr., BETTINGEN, STANEK JAROSLAV dr.,
BIRSFELDEN, ROSSI ALBERTO dr., OBERWIL
a SELE ALEX, BASILEJ (Švýcarsko)

(73)

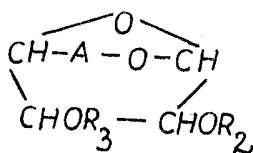
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů anhydrofuranosy

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů anhydrofuranosy obecného vzorce I



(I)

kde

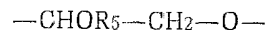
R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu, jejíž alkylová část obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzoylovou nebo naftoylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, toluensulfonylovou, pyridylkarbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylylkarbamoylovou skupinu,

2

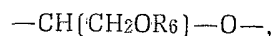
4 atomy uhlíku nebo fenylylkarbamoylovou skupinu,

R₃ znamená vodík, alkylovou nebo alkenylovou skupinu vždy s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě halogenem substituovanou fenylalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzoylovou skupinu, a seskupení

—A—O— znamená zbytek obecného vzorce



nebo



ve kterém

R₅, popřípadě R₆ mají jeden z významů uvedených pro R₃, nebo kde —CH₂OR₆ znamená vodík, nebo kde dva ze zbytků R₂, R₃ a R₅, případně R₆ dohromady znamenají alkylidenový nebo fenylylalkylidenový zbytek, kde alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅,

případně R₆ má jiný význam než vodík, pokud další dva tyto zbytky znamenají vodík a přičemž ve sloučeninách se skupinou —CHOR₅—CH₂—O—

ve významu seskupení —A—O— jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než methylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají methylovou skupinu, a přičemž ve sloučeninách —CHOR₅—CH₂—O— ve smyslu seskupení —A—O— jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než acetylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu, a přičemž ve sloučeninách s —CH(CH₂OR₆)—O— ve smyslu seskupení —A—O— jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₆ má jiný význam než benzylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají benzylovou skupinu a jejich soli.

Jako nižší zbytky přicházejí v úvahu zbytky především až se 4 atomy uhlíku. Zbytkem alifatického charakteru je takový zbytek, jehož volná vazba vychází z atomu, který není členem aromatického systému.

Pokud dále není uvedeno jinak, jednotlivé skupiny mají počet atomů uhlíku v řetězci shodný s počtem uvedeným pod obecným vzorcem I.

Nové deriváty anhydrofuranos obecného vzorce I jsou deriváty 1,5-anhydro-L- nebo -D-hexofuranosy, zvláště pak deriváty 1,6-anhydro-β-D-glukofuranosy, 1,6-anhydro-β-D-allofuranosy, 1,6-anhydro-β-D-mannofuranosy a 1,6-anhydro-α-L-dofuranosy, 1,6-anhydro-α-L-gulosy nebo odpovídající deriváty 1,5-anhydroxylofuranosy.

Alkylovou skupinou R₂, R₃ a/nebo R₅, případně R₆ je zvláště například ethylová, isopropylová, přímá nebo rozvětvená a v libovolné poloze vázaná skupina butylová a především skupina methylová nebo n-propylová.

Jako aminoalkylová skupina R₂ přichází v úvahu především skupina, kde aminoskupinou může být volná aminoskupina, nižší alkylamínoskupina nebo nižší dialkylamínoskupina, jako je 2-methylaminoethylová, 2-dimethylaminoethylová, 2-ethylaminoethylová skupina.

Alkenylovou skupinou R₂, R₃ a/nebo R₅, případně R₆ je zvláště například isopropenylová, 2-methallylová, 3-butenylová skupina a především allylová skupina.

Halogen je například brom a zvláště chlor.

Alkoxyskupina je zvláště taková, kde nižší alkylová část má významy uvedené pro R₂, R₃ a/nebo R₅, případně R₆, jako je tomu v případě skupiny ethoxylové, n-propoxylové, isopropoxylové nebo především skupiny methoxylové.

Acylovým zbytkem R₂, R₃ a/nebo R₅, případně R₆ je zvláště acylový zbytek organické kyseliny a zvláště zbytek organické kyseliny karboxylové. Acylovým zbytkem může být zvláště alkanoylová skupina, především nižší alkanoylová skupina, jako je sku-

pina acetylová nebo propionylová, nebo též aroylový zbytek, jako je skupina 1-naftoylová nebo 2-naftoylová, zvláště skupina benzo- ylová, která je případně substituována halogenem, nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo nižší alkanoyloxylovou skupinu, jako je skupina salicyloylová nebo acetylsalicyloylová, jakož i pyridylkarboxylová, jako je například skupina nikotinoylová, nebo to může být též acylový zbytek organické sulfonové kyseliny, jako například kyseliny alkansulfonové, zvláště nižší kyseliny alkansulfonové, jako je kyselina methansulfonová nebo ethansulfonová, nebo zbytek arylsulfonové kyseliny, zvláště nižší kyseliny alkansulfonové, jako je substituované nižší alkylovou skupinou, jako je kyselina benzensulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová, jakož i karbamoylový zbytek, a to buď nesubstituovaný nebo nižší alkylkarbamoylový nebo arylkarbamoylový zbytek, jako je skupina methylkarbamoylová nebo fenyلكarbamoylová.

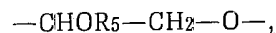
Ylidenovým zbytkem ze dvou zbytků R₂, R₃ a R₅, případně R₆ je zvláště nižší ylidenová skupina, jako je nižší alkylidenová skupina, například skupina methylidenová, ethylidenová nebo zvláště isopropylidenová, nebo nižší aralkylidenový zbytek, jako je nižší fenylalkylidenový zbytek, kde je fenylová část případně substituována nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, halogenem a/nebo trifluormethylovou skupinou, a především je to benzylidenová skupina.

S výhodou se jedná v případě všech předchozích, i dále uvedených sloučenin typu derivátů anhydrofuranóz o deriváty 1,6-anhydro-β-D-glukofuranózy.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti.

Deriváty anhydrofuranos podle tohoto vynálezu se vyznačují zvláště fibrionolytickými a thrombolytickými účinky, jako se to dá dokázat při pokusech na zvířatech, například při orálním podávání asi 10 až 200 mg/kg, zvláště asi 10 až 100 mg/kg krysám. Fibrionolytický a thrombolytický účinek se přitom projeví při pokusu prováděném podle publikace autorů M. Rüegga, L. Riestetera a R. Jacquese v Pharmacology 4, 242 — 254 (1970) zkrácením doby rozpuštění euglobulinové sraženiny.

Se zřetelem na fibrionolytické a thrombolytické účinky jsou zvláště vhodné sloučeniny, spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I, kde seskupení —A—O— znamená zbytek obecného vzorce



a R₂, R₃ i R₅ znamenají vzájemně nezávisle alkylovou, alkenylovou, arylalkylovou nebo alkanoylovou skupinu, skupinu benzoylovou, halogenbenzoylovou, alkylbenzoylovou, alkoxybenzoylovou, trifluormethylbenzoylovou, hydroxybenzoylovou, alkanoyloxybenzoylo-

vou, α -naftoylovou, β -naftoylovou nebo pyridylkarbonylovou, nebo dva ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 znamenají vodík a třetí ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 znamená alkylovou, alkenylovou, arylalkylovou, alkanoylovou nebo aroylovou skupinu, nebo dva ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 znamenají alkylidenovou nebo arylalkylidenovou skupinu a třetí ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 znamená vodík, alkylovou, alkenylovou, arylalkylovou, alkanoylovou nebo aroylovou skupinu, přičemž jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 má jiný význam, než vodík, jestliže další dva z těchto zbytků znamenají vodík, a přičemž jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 má jiný význam, než methylovou skupinu, pokud další dva zbytky znamenají methylovou skupinu, a přičemž jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 má jiný význam, než acetylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu.

Ze sloučenin, spadajících do rozsahu obecného vzorce I jsou zvláště vhodné ty, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek obecného vzorce $-CHOR_5-CH_2-O-$, a R_2 , R_3 a R_5 vzájemně nezávisle znamenají vodík, nižší alkylovou, nižší alkenylovou, benzylovou, nižší alkylbenzylovou, nižší alkoxybenzylovou, halogenbenzylovou, trifluormethylbenzylovou, nižší alkanoylovou, benzylovou, halogenbenzylovou, nižší alkylbenzylovou, nižší alkoxybenzylovou, trifluormethylbenzylovou, hydroxybenzylovou, nižší alkanoyloxybenzylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu, nebo dva ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 znamenají nižší alkylidenovou nebo benzyldenovou skupinu, přičemž jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 se liší od vodíku, pokud další dva z těchto zbytků znamenají vodík, přičemž dále jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 neznámá methylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají methylovou skupinu, a přičemž jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 neznámá acetylovou skupinu, jestliže další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu.

Především je třeba jmenovat sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce I, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek obecného vzorce $-CHOR_5-CH_2-O-$, R_2 znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu se všemi alkylovými zbytky nižšími a dohromady až se 7 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou, nižší alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzylovou, o-hydroxybenzylovou, nižší o-alkanoyloxybenzylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v nižší o-alkanoyloxylové části, naftoylovou, nižší alkylkarbamoylovou skupinu až se 4 atomy uhlíku, fenylkarbamoylovou, nižší alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou, toluylsulfonylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R_3 i R_5 vzájemně nezávisle znamenají vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou nebo benzylovou skupinu, přičemž jeden ze

zbytků R_2 , R_3 a R_5 má jiný význam než vodík, pokud další dva z těchto zbytků znamenají vodík, a přičemž jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 neznámá methylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají methylovou skupinu, a přičemž jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 neznámá acetylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu.

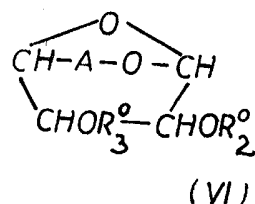
Zvláště vhodné jsou sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce I, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek obecného vzorce $-CHOR_5-CH_2-O-$, R_2 znamená nižší alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzylovou, o-hydroxybenzylovou, nižší o-alkanoyloxylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v nižší o-alkanoyloxylové části, dále naftoylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R_3 i R_5 vzájemně nezávisle znamenají vodík, nižší alkylovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou, benzylovou nebo o-hydroxybenzylovou skupinu.

Zvláště vhodné jsou sloučeniny spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek obecného vzorce $-CHOR_5-CH_2-O-$, R_2 znamená vodík, a R_3 i R_5 znamenají vzájemně nezávisle nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou, methallylovou, benzylovou nebo chlorbenzylovou skupinu.

Především je třeba vyzvednout sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce I, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek obecného vzorce $-CHOR_5-CH_2-O-$, R_2 znamená vodík, nižší alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzylovou, o-hydroxybenzylovou, o-acetoxybenzylovou, naftoylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu, a R_3 a R_5 vzájemně nezávisle znamenají nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou, benzylovou, o-hydroxybenzylovou, o-acetoxybenzylovou nebo naftoylovou skupinu.

Zvláště je třeba zdůraznit sloučeniny, jako jsou popsány v příkladech, a zcela zvláště 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzoyl-2-O-nikotinoyl- β -D-glukofuranosu, 1,6-anhydro-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosu, 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-allofuranosu, 1,6-anhydro-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- β -D-allofuranosu a 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosu.

Nové sloučeniny je možno připravit za použití známých metod tak, že se sloučenina obecného vzorce VI



kde

A znamená zbytek $-\text{CHOR}^5-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^6)-\text{O}-$ a alespoň jeden zbytek

R^2 , R^3 , R^5 a R^6 značí vodík a další mají význam R_2 , R_3 , R_5 , popřípadě R_6 , nebo jeho reaktivní ester, nechá reagovat s alkoholem nebo kyselinou odpovídající zbytku R_2 , R_3 a/nebo R_5 , popřípadě R_6 , nebo s jejím reaktivním derivátem, a pokud je to žádoucí do získaných sloučenin se substituenty zavádějí, obměňují se a/nebo se odštěpují, a/nebo se získané směsi racemátů dělí na čisté racemáty, a/nebo se získané racemáty štěpí na optické antipody, a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo na jiné soli, nebo se získané volné sloučeniny převádějí na jejich soli.

Tak lze působit na sloučeninu obecného vzorce VI reaktivním esterem alkanolu, alkenolu nebo arylalkanolu. Reaktivním esterem alkanolu, alkenolu nebo arylalkanolu je zvláště ester silně anorganické nebo organické kyseliny, jako především halogenovodíkové kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové nebo jodovodíkové, nebo kyseliny sírové, nebo ester organické sulfokyseliny, jako aromatické nebo alifatické sulfonové kyseliny, například kyseliny benzensulfonové, 4-brombenzensulfonové, 4-toluensulfonové, nižší alkansulfonové, například kyseliny methansulfonové nebo ethansulfonové. Tak se používá s výhodou pro reakce se sloučeninou obecného vzorce VI alkylchlorid, alkylbromid, alkyljodid, benzensulfonyloxyalkan, 4-brombenzensulfonyloxyalkan, 4-toluensulfonyloxyalkan, methansulfonyloxyalkan, nebo ethansulfonyloxyalkan, případně odpovídající derivát alkenolu nebo arylalkanolu. S výhodou se pracuje za přítomnosti bazického činidla, jako hydroxidu draselného, nebo uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného, kyselého uhličitanu alkalického kovu, jako kyselého uhličitanu sodného nebo kyselého uhličitanu draselného, nebo za přítomnosti kyslíčnicku stříbrného.

Dále lze působit na sloučeninu obecného vzorce VI, kde je alespoň jedna hydroxylová skupina převedena na reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, zvláště na halogen, jako brom nebo jod, alkanolem, alkenolem nebo arylalkanolem, nebo odpovídající soli kovu, jako sodnou soli.

Dále je možno do sloučeniny obecného vzorce VI, kde alespoň jedna hydroxylová skupina je převedena na reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, zvláště na atom halogenu, jako bromu nebo jodu, zavádět acylový zbytek R_2 , R_3 a/nebo R_5 , případně R_6 . Do sloučeniny obecného vzorce VI s volnými hydroxylovými skupinami lze za použití o sobě známých acylačních postupů zavést acylový zbytek R_2 , R_3 a/nebo R_5 , případně R_6 tak, že se na sloučeninu obecného vzorce VI působí kyselinou s od-

povídající acylovým zbytkem, s výhodou odpovídajícím reaktivním derivátem takové kyseliny.

S výhodou používaný derivát kyseliny, zvláště karboxylové kyseliny, je například halogenid, jako je chlorid, nebo anhydrid, případně též smíšený anhydrid, jako je anhydrid s nižším alkylpoloesterem kyseliny uhličitě (který se dá získat například reakcí vhodné soli, jako amonné soli, kyseliny s nižším alkylesterem kyseliny halogenmravenčí, například s ethylesterem kyseliny chlormravenčí) nebo jako je smíšený anhydrid s vhodnou, případně substituovanou nižší alkankarboxylovou kyselinou, jako pivalovou, dále se může použít aktivovaný ester takové kyseliny, například ester N-hydroxyaminosloučeniny nebo N-hydroxyiminosloučeniny, jako N-hydroxyimid kyseliny jantarové, nebo jako je nižší alkanol se skupinami přitahujícími elektrony, jako například nitroskupinami, acylovými skupinami, například nižšími alkanoylovými skupinami, například acetylovými skupinami nebo s aroylovými skupinami, například benzoylovými skupinami nebo s případně funkčně obměněnými karboxylovými skupinami, jako nižší alkoxykarbonylovými skupinami, například methoxykarbonylovými nebo ethoxykarbonylovými skupinami nebo karbamoylovými skupinami, například N,N-dimethylkarbamoylovými skupinami nebo kyanoskupinami. Jako alkanol, který lze takto substituovat, je možné uvést methanol nebo fenol, jako například kyanmethanol nebo 4-nitrofenol.

Je-li to třeba, pracuje se za přítomnosti vhodného kondenzačního činidla a/nebo katalyzátoru. Kyselina se dá použít například za přítomnosti dehydratujícího kondenzačního činidla, jako látky ze skupiny karbodiimidů, například dicyklohexylkarbodiimidu, případně dohromady s katalyzátorem, jako se soli mědi, například s chloridem mědným nebo chloridem mědnatým, nebo s β -alkylaminosloučeninou nebo nižší alkoxyacetylenovou sloučeninou. Halogenid kyseliny se dá použít například za přítomnosti bazického kondenzačního činidla, vazajícího kyseliny, jako pyridinu nebo nižšího trialkylaminu, například triethylaminu, nebo anhydrid se dá použít například za přítomnosti vhodného karbodiimidu a případně za přítomnosti katalyzátoru, jako chloridu zinečnatého.

Používá-li se sloučenina obecného vzorce VI, ve které alespoň jedna hydroxylová skupina je přítomna ve formě reaktivní esterifikované hydroxylové skupiny, může se zavést acylový zbytek R_2 , R_3 a/nebo R_5 , případně R_6 s výhodou reakcí se soli kyseliny s odpovídajícím acylovým zbytkem. Jako vhodné soli lze uvést například soli alkalických kovů, jako soli sodné nebo draselné, nebo soli stříbrné.

V získaných sloučeninách se mohou v rámci konečných produktů obvyklým způ-

sobem obměňovat substituenty, zavádět substituenty nebo odštěpovat nebo se mohou získané sloučeniny převádět obvyklým způsobem na jiné konečné produkty.

Tak lze ve sloučeninách, obsahujících alespoň jednu volnou hydroxylovou skupinu, převádět tuto skupinu za vzniku látky, obsahující jiný zbytek R₂, R₃, R₅, případně R₆ než vodík, zvláště jak je to již výše popisováno.

Dále lze ve sloučeninách, obsahujících alespoň jeden alkylenový zbytek R₂, R₃, R₅ nebo R₆, hydrogenovat tento zbytek, například vodíkem za přítomnosti katalyzátoru, jako vodíkem za přítomnosti paládiového nebo platinového katalyzátoru. Přitom se mohou současně odštěpovat skupiny, které lze hydrogenolyticky odštěpit.

Dále lze ve sloučeninách, obsahujících alespoň jeden odštěpitelný zbytek, tento zbytek odštěpit. Tak lze zvláště ve sloučeninách, obsahujících zbytek, odštěpitelný solvolýzou, odštěpit takový zbytek solvolyticky, například hydrolyticky nebo alkohololyticky. Hydrolyticky nebo alkohololyticky odštěpitelným zbytkem je například ylidenový zbytek, který je tvořen dohromady ze dvou zbytků R₂, R₃ a R₅, případně R₆, a který se odštěpuje za šetrných podmínek obvyklým způsobem působením vody nebo alkoholu, jako nižšího alkanolu, například methanolu nebo ethanolu, za přítomnosti kyseliny, například anorganické, jako je některá z halogenovodíkových kyselin, například kyselina chlorovodíková, nebo působením organické kyseliny, jako je některá z karboxylových kyselin nebo dikarboxylových kyselin, jako je například kyselina octová, nebo sulfonové kyseliny, jako kyselina p-toluensulfonová. Uvedené štěpení se provádí s výhodou za přítomnosti zředovačů, přičemž jedna reakční složka, například alkalicky reagující činidlo nebo organická kyselina, jako je kyselina octová, může současně sloužit jako zředovač. Může se použít též směs rozpouštědel a zředovačů. Pokud se používá alkohol, pracuje se s výhodou za přítomnosti halogenovodíkové kyseliny, zvláště kyseliny chlorovodíkové, a pokud se používá voda, pracuje se s výhodou za přítomnosti organické karboxylové kyseliny, zvláště kyseliny mravenčí nebo šťavelové, a zvláště pak za přítomnosti kyseliny octové, přičemž se reakce provádí — je-li to třeba — za chlazení, v první řadě však za teploty místnosti nebo za teploty zvýšené, (například při asi 25 až 150 °C) případně v uzavřené nádobě za tlaku a/nebo v prostředí netečného plynu, jako je atmosféra dusíku. Používá-li se při výše uvedených reakcích odštěpování jako reakční činidlo alkohol za přítomnosti bezvodé kyseliny, zvláště chlorovodíku, lze jednu z obou hydroxy skupin, dohromady etherifikovaných tvorbou ylidenového zbytku, etherifikovat současně s tím, jak se uvolňuje. Odštěpovací reakce se může proto současně použít k za-

vedení etherifikované hydroxylové skupiny do sloučeniny, kterou lze získat podle tohoto vynálezu.

V získané sloučenině s hydrogenolyticky štěpitelnou skupinou, v první řadě v případě hydroxylové skupiny, etherifikované, případně substituovaným benzylovým zbytkem, nebo v případě benzylidendioxylové skupiny se dá taková skupina převádět na hydroxylovou skupinu podle známých postupů, například působením vodíku ve stavu zrodu nebo katalyticky aktivovaného, jako působením vodíku za přítomnosti katalyzátoru typu vzácného kovu, jako je paládiový katalyzátor.

V získané sloučenině s acylovým zbytkem R₂, R₃ a/nebo R₅, případně R₆ se dá acyloxyskupina převést na hydroxylovou skupinu, například hydrolýzou nebo alkoholýzou, s výhodou za přítomnosti mírně bazického činidla, jako některý z kyselých uhličitů alkalických kovů. Přitom může dojít k uvolnění hydroxylové skupiny případně i během štěpení ylidenového zbytku, například při reakci odpovídající sloučeniny s alkoholem za přítomnosti kyseliny. Používá-li se při štěpení ylidenového zbytku voda za přítomnosti kyseliny, získají se obě hydroxylové skupiny, etherifikované takovou skupinou, ve volné formě. Esterifikovaná hydroxylová skupina se dá převádět na jinou esterifikovanou hydroxylovou skupinu.

V získané sloučenině s acylovým zbytkem R₂, R₃ a/nebo R₅, případně R₆ se dá tento zbytek obvyklým způsobem převést na alkylový, alkenylový nebo arylalkylový zbytek. Toto převedení na odpovídajícím způsobem etherifikovanou hydroxylovou skupinu se provádí s výhodou reakcí výchozí látky s odpovídajícím způsobem reaktivně esterifikovaným derivátem alkoholu, například, jak je uvedeno zde již výše. Přitom se reakce acyloxylových skupin výchozí látky provádí s výhodou za přítomnosti kyseliny, zvláště minerální kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo zvláště při reakci s reaktivním esterifikovaným alkoholem za přítomnosti vhodného činidla vázajícího kyseliny, jako například soli stříbra, olova nebo rtuti, nebo za přítomnosti odpovídajícího kysličníku, nebo terciární báze, přičemž se mohou použít též deriváty alkoholu a kovu, jako jsou odpovídající sloučeniny alkalických kovů, například sodíku nebo draslíku, nebo kovů žiravých zemin, jako například hořčíku nebo za přítomnosti sloučenin stříbra. Místo kyseliny se může použít i iontoměničová pryskyřice. Tato reakce se provádí s výhodou za přítomnosti rozpouštědla, přičemž se může použít jako takové též alkoholické reagencie.

Sloučeniny s bazickými skupinami lze získat ve formě adičních solí s kyselinami, zvláště farmaceuticky použitelnými, tvořícími netoxické soli, například s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodí-

ková, bromovodíková, sírová nebo fosforečná, nebo s organickými kyselinami, jako jsou alifatické, cykloalifatické, cykloalifaticko-alifatické, aromatické, aralifatické, heterocyklické nebo heterocyklicko-alifatické kyseliny karboxylové nebo sulfonové, jako je například kyselina octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, fenyl-octová, benzoová, 4-aminobenzoová, anthranilová, 4-hydroxybenzoová, salicylová, aminosalicylová, embonová nebo nikotinová, jakož i kyselina methansulfonová, ethansulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, ethylensulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalensulfonová, sulfanilová nebo cyklohexylsulfamová. Soli tohoto typu lze získat například z volných sloučenin obsahujících bazické skupiny, reakcí a kyselinami nebo s vhodnými anexovými pryskyřicemi.

Se zřetelem na úzké vztahy mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě odpovídajících solí jsou v předchozím textu i v následujícím popisu míněny pod pojmy volných sloučenin nebo solí případně i odpovídající soli, případně volné sloučeniny, kdekoliv by to mělo smysl a kdekoli by to bylo účelné.

Nové sloučeniny lze získat jako směsi isomerů, jako jsou racemáty nebo diastereoisomerní směsi, nebo ve formě čistých isomerů, jako jsou opticky aktivní složky. Dělení získaných směsí isomerů na čisté isomery se provádí podle známých postupů. Racemáty se dají dělit na optické antipody například na základě fyzikálně-chemických rozdílů, jako jsou například rozdíly rozpustností, rozdíly vlastností diastereoisomerních solí, nebo frakční krystalizací z opticky aktivního rozpouštědla, nebo chromatografickým, zvláště na tenkých vrstvách, na opticky aktivním nosiči, na kterém probíhá dělení na optické antipody. Přitom se izoluje s výhodou farmakologicky účinnější nebo méně toxický čistý isomer, zvláště účinnější nebo méně toxický z obou aktivních antipodů.

Výše uvedené postupy se mohou provádět za použití známých způsobů, bez rozpouštědel nebo s výhodou za přítomnosti zředovadel, pokud je to třeba, za chlazení nebo za zahřívání, za zvýšeného tlaku a/nebo v prostředí netečného plynu, jako atmosféry dusíku.

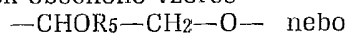
Přitom je třeba se zřetelem na všechny substituenty v molekule, je-li to žádoucí, zvláště za přítomnosti lehce hydrolyzovatelných O-acylových zbytků, volit zvláště šetrné reakční podmínky, jako jsou krátké reakční časy, použití mírně kyselých nebo bazických činidel za nízké koncentrace, stechiometrické poměry vzájemných množství, vhodné katalyzátory, rozpouštědla, podmínky teploty a/nebo tlaku.

Vynález se týká též takových forem provádění postupu, při nichž se vychází ze sloučeniny, kterou lze získat v jakémkoli stupni postupu jako meziprodukt, a zbývajících kro-

ky postupu se provádějí s takovou sloučeninou, nebo se postup v kterémkoli stupni přerušuje, nebo se výchozí sloučenina tvoří za reakčních podmínek, nebo se používá ve formě reaktivního derivátu či soli. Přitom se s výhodou vychází z takových výchozích sloučenin, ze kterých se při postupu podle tohoto vynálezu získávají zvláště cenné popsané sloučeniny.

Výchozí látky jsou známé, nebo se mohou připravovat za použití známých postupů.

Vynález se dále týká farmaceutických přípravků, obsahujících derivát anhydrofuranosy obecného vzorce I, kde R₂ a R₃ vzájemně nezávisle znamenají vodík, alkylovou, alkenylovou, arylalkylovou nebo acylovou skupinu, a seskupení —A—O— znamená zbytek obecného vzorce



kde R₅, případně R₆ mají významy, uvedené pro R₂, nebo kde dva ze zbytků R₂, R₃ a R₅ případně R₆ představují dohromady ylidovaný zbytek.

Jako výhodné farmaceutické přípravky lze označit ty, jež obsahují derivát anhydrofuranosy v rozsahu zvláště zmíněných sloučenin, nebo jednotlivou sloučeninu jako takovou.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu obsahují s výhodou účinné množství aktivní látky dohromady, nebo ve směsi s anorganickými či organickými, pevnými či kapalnými, farmaceuticky použitelnými nosiči, které jsou vhodné pro enterální, parenterální nebo topikální podávání. Pro jejich přípravu přicházejí v úvahu takové sloučeniny, které nereagují s deriváty anhydrofuranosy, jako je například voda, želatina, laktosa, škroby, stearylalkohol, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, benzylalkoholy, gumy, propylenglykoly, vazelína nebo další známé nosiče léků. Farmaceutickými přípravky mohou být například tablety, dražé, kapsle, čípky, krémy, masti, nebo v kapalně formě může jít o roztoky (například elixíry nebo sirupy), suspenze či emulze. Farmaceutické přípravky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako například konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla a/nebo emulgátory, látky zvyšující rozpustnost, soli k úpravě osmotického tlaku a/nebo pufry. Uvedené farmaceutické přípravky mohou obsahovat — je-li to žádoucí — další farmaceuticky cenné látky, připravují se běžnými postupy, například za použití obvyklých způsobů míchání, granulování nebo úpravy do formy dražé. Obsahují asi 0,1 až 75 %, zvláště asi 1 a 50 % účinné látky.

Vynález se dále týká ošetřování teplokrevných jedinců k dosažení fibrinolytických, thrombolytických a/nebo protizánětlivých účinků podáváním farmaceutického přípravku podle tohoto vynálezu. Denní dávka obsahuje s výhodou u teplokrevného jedince o hmotnosti 70 kg přibližně 50 až 500 mg, s

výhodou asi 100 až 300 mg účinné látky.

Další příklady popisují blíže postup podle tohoto vynálezu. Teploty jsou uváděny ve stupních Celsia.

Příklad 1

K roztoku 6 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy v 15 ml pyridinu se přikapává za teploty asi 25° roztok 3,72 g chloridu kyseliny nikotinové v 10 ml pyridinu. Po 1 hodině stání při 25° se reakční směs rozdělí mezi vodu a ether, etherická fáze se promývá roztokem kyselého uhličitanu sodného s vodou až na pH 7, potom se suší síranem sodným, a po odpaření ve vakuu s následující krystalizací ze směsi chloroformu a petroletheru se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 98 až 100° a $[\alpha]_D^{20} = +13,6^\circ$ (chloroform). Z netečných louhů se získá další podíl 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-nikotinoyl- β -D-glukofuranosy.

Příklad 2

K roztoku 7 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy v 30 ml absolutního dimethylsulfoxidu se přidá 2,7 g práškovatého hydroxidu draselného, načež se přikapává 5,2 g (4,7 ml) benzylchloridu. Po odeznění reakce se reakční směs ponechá stát 1,5 hodin asi při 25°C. Reakční roztok se odpaří ve vakuu, vyjme se etherem a vodou, etherická fáze se oddělí a promývá vodou do neutrální reakce. Vysušením a zahuštěním se získá olej, který se chromatografuje na 200 g silikagelu. Vysušením ve vakuu 1 Pa se získá bezbarvý olej, který pomalu krystaluje. Má bod tání 50 až 55° a $[\alpha]_D^{20} = +8,3^\circ$ (chloroform), jde o 1,6-anhydro-2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-glukofuranosy.

Příklad 3

K roztoku 7 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy a 1,42 g práškovatého hydroxidu draselného ve 30 ml absolutního dimethylsulfoxidu se přikapává 2,61 g (2,05 ml) dimethylsulfátu. Po 2 a 4 hodinách při 25° se přidává další podíl 1,42 g hydroxidu draselného a 2,05 ml dimethylsulfátu, načež se reakční směs zahřívá 2 hodiny na 60°. Potom se reakční směs odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme vodou a etherem a etherická fáze se promývá vodou do neutrální reakce, vysuší se a odpaří. Získaný olej se filtruje přes 100 g silikagelu v chloroformu. Získá se tak bezbarvý olej 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-methyl- β -D-glukofuranosy o $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ (chloroform).

Příklad 4

Roztok 7 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy, 9,65 g (10 ml) methylisokyanátu a 0,5 ml triethylaminu v 110 ml benzenu se ponechá stát 15 hodin při 25°, na-

čež se odpaří do sucha a získaný sirup se suší při 1 Pa. Obdrží se viskózní, bezbarvý sirup o $[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$ (chloroform) 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-(N-methylkarbamoyl)- β -D-glukofuranosy.

Příklad 5

Roztok 7 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy, 8,15 g (7,45 ml) fenylisokyanátu a 10 kapek triethylaminu ve 100 ml benzenu se zahřívá 4 hodiny k varu při zpětném toku. Po odpaření do sucha se sirupovitý zbytek chromatografuje na 350 g silikagelu ve směsi chloroformu a acetonu v poměru 50 : 1 a získá se tím viskózní sirup 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-(N-fenylkarbamoyl)- β -D-glukofuranosy o $[\alpha]_D^{20} = -27,1^\circ$ (chloroform).

Příklad 6

K roztoku 5 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy v 30 ml pyridinu se přidá roztok 2,3 g (1,91 ml) benzoylchloridu v 10 ml chloroformu a reakční směs se ponechá 15 hodin při 25°. Po přidání vody se reakční směs odpaří ve vakuu na sirup, který se rozpustí v etheru, a etherická fáze se protřepává s 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem kyselého uhličitanu sodného a vodou, načež se vysuší a odpaří. Získají se krystaly 1,6-anhydro-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy, které se překrystalují ze směsi etheru a petroletheru. Teplota tání činí 81 až 83°, $[\alpha]_D^{20} = +7,3^\circ$ (chloroform).

Příklad 7

K ochlazenému roztoku 5 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy v 50 ml pyridinu se přidá roztok 6,2 g p-tosylchloridu v 20 ml chloroformu. Po 5 hodinách stání při 60° a 15 hodinách při 25° se reakční směs zředí vodou, odpaří se ve vakuu na sirup, který se vyjme do etheru a roztok se protřepává za použití 1 N kyseliny chlorovodíkové, 5 % roztoku kyselého uhličitanu sodného a vody. Po vysušení a odpaření etherické fáze se získají krystaly 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzoyl-2-O-(p-toluensulfonyl)- β -D-glukofuranosy, které se překrystalují z methanolu. Teplota tání činí 92 až 92,5°, $[\alpha]_D^{20} = -40,6^\circ$ (chloroform).

Příklad 8

K ochlazenému roztoku 5 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy v 50 ml pyridinu se přidá roztok 3,68 g (2,44 ml) mesylchloridu ve 20 ml chloroformu. Reakční směs se ponechá stát 15 hodin při 25°. Zpracováním jako v příkladu 7 se získají krystaly 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-methylsulfonyl- β -D-glukofuranosy, které mají po překrystalování z methanolu teplotu

tání 142 až 144 °C a $[\alpha]_D^{20} = -22,4^\circ$ (chloroform).

Příklad 9

Směs 15 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy v 60 ml pyridinu a 14 g chloridu kyseliny acetylosalicylové v 40 ml chloroformu se nechá reagovat 2 hodiny při 50°. Po přidání ledové vody se vyjme chloroformem a chloroformová vrstva se protřepává postupně a 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 5% roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a vodou. Po vysušení bezvodým síranem sodným a dalším obvyklým zpracování se získá 1,6-anhydro-2-O-salicyloyl-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosa jako olej, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 7 : 3. $[\alpha]_D^{20}$ rovná se $+7,0^\circ$ (chloroform, $c = 1$).

Příklad 10

Roztok 5 g 1,6-anhydro-2-O-salicyloyl-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy ve 30 ml pyridinu se acetyluje při teplotě 50° působením 10 ml anhydridu kyseliny octové. Po 15 hodinách se přidá asi při 25° methanol, roztok se odpaří a zbytek vyjme chloroformem. Chloroformová fáze se vytřepává 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a vodou. Získá se sirupovitá 1,6-anhydro-2-O-acetylsalicyloyl-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosa, jež se krystaluje z etheru. Teplota tání činí 87 až 88° a $[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$ (chloroform, $c = 1,55$).

Příklad 11

K roztoku 8 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy ve 40 ml absolutního dimethylsulfoxidu se přidá 1,23 g disperze natriumhydridu a po skončení vývoje vodíku se přidá roztok 4,5 g 2-diethyl-aminoethylchloridu v 25 ml dimethylsulfoxidu. Po 2 hodinách se reakční směs odpaří za teploty 60°, zbytek se vyjme etherem a etherická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného. Po vysušení a odpaření se získá 1,6-anhydro-2-O-(2-diethylaminoethyl)-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosa ve formě oleje, který se chromatografuje na silikagelu za použití soustavy chloroform a aceton v poměru 8 : 2, $[\alpha]_D^{20} = +2,6^\circ$ (chloroform, $c = 3,2$).

Působením roztoku chlorovodíku v ethanolu se získá odpovídající hydrochlorid o teplotě tání 113 až 114°, $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (chloroform, $c = 1,05$).

Příklad 12

Roztok 5 g 1,6-anhydro-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy v methanolu se hydrogenuje asi při 25° na 5 % paládii

na uhlí. Spotřeba 1 molekulárního ekvivalentu vodíku je skončena za hodinu, načež se hydrogenace přeruší. Ve formě krystalů o teplotě tání 121 až 122° se získá 1,6-anhydro-2-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-glukofuranosa.

Příklad 13

Roztok 26,0 g 2,5-di-O-acetylsalicyloyl-3-O-benzyl-1,6-anhydro- β -D-glukofuranosy v 860 ml 1 N roztoku chlorovodíku v absolutním ethanolu se nechá stát 20 hodin za teploty místnosti, načež se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo i chlorovodík. Zbytek se vyjme etherem a získaný roztok se promyje nasyceným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a vodou, potom se vysuší síranem sodným, filtruje a filtrát se zbaví rozpouštědla. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci 1200 g silikagelu za použití eluční soustavy ether a petrolether v poměru 1 : 1, a získá se tak 2,5-di-O-salicyloyl-3-O-benzyl-1,6-anhydro- β -D-glukofuranosa jako bílé krystaly o teplotě tání 102 až 103,5° a optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,818$).

Příklad 14

21,5 g 2-O-acetyl-1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-allofuranosy se míchá 15 hodin s roztokem 0,8 g uhlíčitanu draselného v 500 ml methanolu za teploty asi 20°. Reakční směs se odpaří, zbytek se vyjme etherem a etherický roztok se promyje vodou. Po vysušení, filtraci a odpařením etherické fáze roztoku se získá sirup, který se čistí chromatografickým na sloupci silikagelu za eluování soustavou methylenchlorid a ethylester kyseliny octové v poměru 3 : 1. Takto získaná 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-allofuranosa se vyloučí jako bílé krystaly o teplotě tání 60 až 62°, $R_f = 0,42$ (chromatografie na tenké vrstvě silikagelu) v soustavě methylenchlorid a ethylester kyseliny octové v poměru 3 : 1, $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,979$).

Příklad 15

Obdobně jako bylo popsáno v příkladu 6, se získá z 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-allofuranosy a benzoylchloridu 1,6-anhydro-2-O-benzoyl-3,5-di-O-benzoyl- β -D-allofuranosa, tání: 128,5 až 129°.

Příklad 16

Obdobně jako bylo popsáno v příkladu 5 se získá z 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-allofuranosy a fenylisokyanátu 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-(N-fenylkarbamoyl)- β -D-allofuranosa, teplota tání: 126 až 128°.

Příklad 17

K roztoku 3 g 1,6-anhydro-3-O-benzyl- β -D-glukofuranosy ve 20 ml pyridinu se přidají 3 ml benzoylchloridu a reakční směs se nechá stát 2 dny při 50°. Potom se přidá malé množství vody, ve vakuu se odpaří nejvyšší podíl pyridinu a zbytek se rozmíchá s ledem. Ve formě krystalů se tím získá 1,6-anhydro-2,5-di-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-glukofuranosa. Po krystalizaci z methanolu má tato látka teplotu tání 136 až 137°, $[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ$ (chloroform, $c = 1,04$).

Příklad 18

Obdobně jako v příkladu 6 se získá z 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-allofuranosy a chloridu kyseliny α -naftoové 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-(α -naftoyl)- β -D-allofuranosa, teplota tání 113 až 114°.

Příklad 19

Obdobně jako v příkladu 6 se získá z 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy a chloridu kyseliny α -naftoové 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-(α -naftoyl)- β -D-glukofuranosa, olej, $[\alpha]_D^{20} = -14,4 \pm 0,3^\circ$ (cyklohexanon — ethylacetát 7 : 3, silikagelové desky).

Příklad 20

Obdobně jako v příkladu 6 se získá z 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzal- β -D-glukofuranosy a chloridu kyseliny α -naftoové 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-(β -naftoyl)- β -D-glukofuranosa.

Příklad 21

Do roztoku 12,6 g 3-O-benzyl-1,6-anhydro- β -D-glukofuranosy v 100 ml methylenchloridu a 15 ml pyridinu se přikapává za míchání při 40° během 15 hodin roztok 21,8 g chloridu kyseliny acetylsalicylové v 100 ml methylenchloridu. Po přidání 20 ml vody se oddestiluje za sníženého tlaku methylenchlorid i pyridin. Zbytek se vyjme diethyletherem a roztok se promyje ledem vychlazeným roztokem 2 N kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a vodou. Po vysušení, filtraci a odpařením získaný zbytek se chromatografuje na sloupci 1200 g silikagelu za eluování směsí etheru a petroletheru v poměru 1 : 1. Získá se tím 2,5-di-O-acetylsalicyloyl-3-O-benzyl-1,6-anhydro- β -D-glukofuranosa, která se desacetyluje jako je popsáno v příkladu 13. Získá se produkt ve formě oleje s $R_f = 0,65$ (methylenchlorid — ethylacetát 85 : 15, silikagelové desky [Merck]).

Příklad 22

Obdobným způsobem se získají tyto sloučeniny:

1. 2-O-acetyl-1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosa, $[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ$ (chloroform),
2. 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosa, teplota tání 112 až 113°,
3. 1,6-anhydro-3-O-benzyl- β -D-glukofuranosa, teplota tání 102 až 103°,
4. 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-mannofuranosa, teplota tání 117 až 119°,
5. 2-O-acetyl-1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-methyl- β -D-glukofuranosa, $R_f = 0,23$ (chromatografie na tenké vrstvě silikagelu, cyklohexan a ethylacetát (2 : 1)),
6. 1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-methyl- β -D-glukofuranosa, $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform),
7. 2-O-acetyl-1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, $R_f = 0,30$ (chromatografie na tenké vrstvě silikagelu) cyklohexan a ethylacetát (2 : 1),
8. 1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform),
9. 2-O-acetyl-1,6-anhydro-5-O-chlorbenzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, nažloutlý olej,
10. 1,6-anhydro-5-O-p-chlorbenzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, čirý nažloutlý olej,
11. 1,6-anhydro-2-O-methyl-3,5-di-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform),
12. 1,6-anhydro-3,5-di-O-methyl- β -D-glukofuranosa, teplota varu: 140 až 150° (vnější teplota), 7 Pa,
13. 1,6-anhydro-2-O-methyl-3,5-di-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, bezbarvý olej, teplota varu: 90 až 100° (vnější teplota), 5 Pa,
14. 1,6-anhydro-2-O-methyl-3,5-di-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, bezbarvý olej, teplota varu: 90 až 100° (vnější teplota), 5 Pa,
15. 1,6-anhydro-2-O-methyl-3-O-n-propyl- β -D-xylofuranosa, teplota varu: 45°, 3 Pa,
16. 1,5-anhydro-2-O-benzyl-3-O-n-propyl- β -D-xylofuranosa, teplota varu: 110°, 1 Pa,
17. 1,5-anhydro-3-O-n-propyl- β -D-xylofuranosa, teplota varu: 105 až 130° (teplota lázně), 3 Pa,
18. 1,6-anhydro-2-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-glukofuranosa, teplota tání: 121 až 122°,

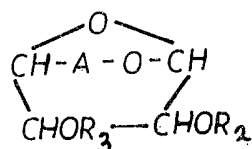
19.
2,5-di-O-salicyloyl-3-O-benzyl-1,6-anhydro- β -
-D-glukofuranosa, teplota tání: 102 až
103,5°,
20.
1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-allofurano-
sa, teplota tání: 60 až 62°,
21.
1,6-anhydro-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-allofu-
ranosa, teplota tání: 163 až 165° a
22.
1,6-anhydro-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-gluko-
furanosa, teplota tání: 138 až 140°.

Příklad 23

Kapsle, které obsahují 0,1 g účinné látky,
se mohou vyrobit takto (pro 10 000 kapslí):

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů anhyd-
rofuranosy obecného vzorce I



(I)

kde

R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu, jejíž alkylová část obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzoylovou nebo naftoylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, toluensulfonylovou, pyridylkarbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylkarbamoylovou skupinu,

R₃ znamená vodík, alkylovou nebo alkenylovou skupinu vždy s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě halogenem substituovanou fenylalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzoylovou skupinu a seskupení —A—O— znamená zbytek obecného vzorce —CHOR₅—CH₂O—O— nebo —CH(CH₂OR₆)—O— ,

ve kterém

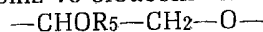
R₅, případně R₆ mají jeden z významů uvedených pro R₃ nebo kde —CH₂OR₆ znamená vodík, nebo kde dva ze zbytků R₂, R₃ a R₅, případně R₆ dohromady znamenají alkylide-

Složení:

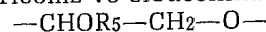
1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- - β -D-glukofuranosa	1000 g
absolutní ethanol	100 g

1,6-anhydro-3,5-di-O-benzoyl- β -D-glukofu-
ranosa se míchá s ethanolem a směs se pl-
ní za pomoci vhodného kapslovacího zaříze-
ní měkké želatinové kapsle.

nový nebo fenylalkylidenový zbytek, kde alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅, případně R₆ má jiný význam než vodík, pokud další dva tyto zbytky znamenají vodík a přičemž ve sloučeninách se skupinou

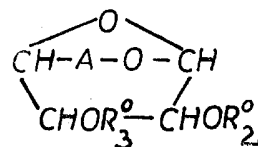


ve významu seskupení —A—O— jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než methylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají methylovou skupinu, a přičemž ve sloučeninách s



ve smyslu seskupení —A—O— jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než acetylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu a přičemž ve sloučeninách s —CH(CH₂OR₆)—O— ve smyslu seskupení —A—O— jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₆ má jiný význam než benzylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají benzylovou skupinu

a jejich solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VI



(VI)

kde

A znamená zbytek —CHOR₅^o—CH₂—O— nebo CH(CH₂OR₆^o)—O—, a alespoň jeden zbytek R₂^o, R₃^o, R₅^o a R₆^o značí vodík a další mají význam R₂, R₃, R₅, popřípadě R₆, nebo jeho reaktivní ester, nechá reagovat s alkoholem nebo kyselinou odpovídající zbytku R₂, R₃ a/nebo R₅, popřípadě R₆, nebo s jejím reaktivním derivátem, a pokud je to žádoucí do získaných sloučenin se substituenty

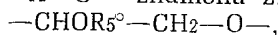
zavádějí, obměňují se, a/nebo se odštěpují, a/nebo se získané směsi racemátů dělí na čisté racemáty, a/nebo se získané racemáty štěpí na optické antipody, a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo na jiné soli, nebo se získané volné sloučeniny převádějí na jejich soli.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI působí reaktivním esterem odpovídajícího alkoholu, který obsahuje substituenty R₂, R₃, R₅ nebo R₆.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce VI převádí alespoň jedna hydroxylová skupina na reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu a potom se působí odpovídajícím alkoholem, který obsahuje substituenty R₂, R₃, R₅ nebo R₆, nebo se zavádí acylový zbytek R₂, R₃, R₅ nebo R₆.

4. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI působí kyselinou nebo jejím reaktivním derivátem.

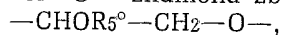
5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce VI, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek



R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu dohromady až se 7 atomy uhlíku, benzylovou, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou, o-hydroxybenzoylovou, o-alkanoyloxybenzoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v o-alkanoyloxylové části, naftoylovou, alkylkarbamoylovou skupinu až se 4 atomy uhlíku, fenylkarbamoylovou, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, toluylsulfonylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R₃ a R₅ znamenají vzájemně nezávisle vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou nebo benzoylovou skupinu, přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než vodík, pokud další dva z uvede-

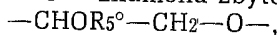
ných zbytků znamenají vodík, a přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než methylovou skupinu, pokud další dva zbytky znamenají methylovou skupinu, a přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než acetylovou skupinu, pokud další dva z uvedených zbytků znamenají acetylovou skupinu.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce VI, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek



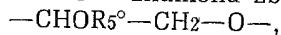
R₂ znamená alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou, o-hydroxybenzoylovou, o-alkanoyloxybenzoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v o-alkanoyloxylové části, naftoylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R₃ a R₅ vzájemně nezávisle znamenají vodík, alkylovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou, benzoylovou nebo o-hydroxybenzoylovou skupinu.

7. Způsob podle bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce VI, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek



R₂ znamená vodík a R₃ a R₅ vzájemně nezávisle znamenají alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou, methallylovou, benzylovou nebo chlorbenzylovou skupinu.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce VI, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek



R₂ znamená vodík, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou, o-hydroxybenzoylovou, o-acetoxybenzoylovou, naftoylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R₃ a R₅ vzájemně nezávisle znamenají alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou, benzoylovou, o-hydroxybenzoylovou, o-acetoxybenzoylovou nebo naftoylovou skupinu.