

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203066
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 29 05 73

[21] (FV 8992-75)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 30 05 72
(7970/72) a od 17 04 73 (5496/73)
Švýcarsko

[40] Zveřejněno 30 05 80

[45] Vydáno 15 09 83

(51) Int Cl³
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]

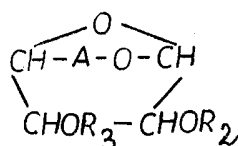
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů anhydrofuranosy

1

Tento vynález se týká způsobu 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 s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě hydroxylovou skupinu nebo alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzoxylovou nebo naftoylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, toluensulfonylovou, pyridylkarbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylkarbamoylovou skupinu,

R₃ znamená vodík, alkylovou nebo alke-

2

nylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzoylovou skupinou nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenem substituovanou fenylalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části a seskupení

—A—O— znamená zbytek obecného vzorce —CHOR₅—CH₂—O— nebo

—CH(CH₂OR₆)—O—,

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, popřípadě R₆ dohromady znamenají alkylidenovou nebo fenylalkylidenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylidenové části, přičemž jeden ze zbytků

R₂, R₃ a R₅, případně R₆ má jiný význam než 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 se skupinou

—CHOR₅—CH₂—O—

ve významu seskupení $-A-O-$ jeden ze zbytků

R_2 , R_3 a R_5 ve významu seskupení $-A-O-$ má jiný význam než acetylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu a přičemž ve sloučeninách se skupinou $-CH(CH_2OR_6)-O-$ ve smyslu seskupení $-A-O-$ jeden ze zbytků

R_2 , R_3 a R_6 má jiný význam než benzylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají benzylovou skupinu,

a jejich solí.

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 atomů uvedeným pod obecným vzorcem I.

Nové deriváty anhydrofuranosy obecného vzorce I jsou deriváty 1,5-anhydro-L- nebo D-hexafuranosy nebo 1,6-anhydro-L- nebo D-hexafuranosy, 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-idofuranosy, 1,6-anhydro- α -L-gulosy nebo odpovídající deriváty 1,5-anhydroxylofuranosy.

Alkylovou skupinou R_2 , R_3 a/nebo R_5 , případně R_6 je zvláště například skupina ethylová, isopropylová, přímá nebo rozvětvená a v libovolné poloze vázaná skupina butylová a především skupina methylová nebo n-propylová.

Jako aminoalkylová skupina R_2 přichází v úvahu především skupina, kde aminoskupinou může být volná aminoskupina, nižší alkylaminoskupina nebo nižší dialkylaminoskupina, jako je 2-methylaminoethylová, 2-dimethylaminoethylová, 2-ethylaminoethylová skupina a zvláště 2-diethylaminoethylová skupina.

Alkenylovou skupinou R_2 , R_3 a/nebo R_5 , případně R_6 je zvláště například isopropenylová, 2-methallylová, 3-butenylová skupina a především allylová skupina.

Halogenem je například brom a zvláště chlor.

Alkylová skupina má zvláště takový význam, jaký byl uveden pro R_2 , R_3 a/nebo R_5 , případně R_6 .

Alkoxykupina je zvláště taková, kde nižší alkylová část má významy uvedené pro R_2 , R_3 a/nebo R_5 , případně R_6 , jako je tomu v případě skupiny ethoxylové, n-propoxylové, isopropoxylové nebo především skupiny methoxylové.

Acylovým zbytkem R_2 , R_3 a/nebo R_5 , případně R_6 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 skupina acetylová nebo propionylová, nebo též aroylový zbytek, jako je skupina 1-naftoylová

nebo 2-naftoylová, zvláště skupina benzylová, která je případně substituována halogenem, nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo nižší alkanoyloxylovou skupinou, 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 fenylsulfonové kyseliny, popřípadě 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 fenylkarbamoylová.

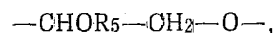
Ylidenovým zbytkem ze dvou zbytků R_2 , R_3 a R_5 , případně R_6 je zvláště ylidenová skupina, jako je alkylidenová skupina, například skupina methylidenová, ethylidenová nebo zvláště isopropylidenová, nebo arylalkylidenový zbytek, jako je fenylalkylidenový zbytek, kde je fenyllová část případně substituována alkylovou skupinou, alkoxykupinou, 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 anhydrofuranosy o deriváty 1,6-anhydro- β -D-glukofuranosy.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti.

Deriváty anhydrofuranosy podle tohoto vynálezu se vyznačují zvláště fibrinolytickými a thrombolytickými účinky, jak 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. Fibrinolytický a thrombolytický účinek se přitom projeví při pokusu, odpovídajícím publikaci autorů M. Rüegga, L. Riestera a R. Jacquese v Pharmacology 4, 242–254 (1970) zkrácením doby rozpuštění euglobulinové sraženiny.

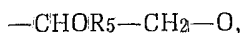
Ze sloučenin spadajících do rozsahu obecného vzorce I jsou zvláště vhodné ty, kde seskupení $-A-O-$ znamená zbytek obecného vzorce



a R_2 , R_3 a R_5 vzájemně nezávisle znamenají vodík, alkylovou, alkenylovou, benzylovou, halogenbenzylovou, alkanoylovou, benzylovou, halogenbenzylovou, hydroxybenzylovou, alkanoyloxybenzylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu, nebo dva ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 znamenají alkylidenovou nebo benzylidenovou skupinu, přičemž jeden ze zbytků R_2 , R_3 a R_5 se liší od vodíku, pokud

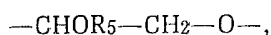
další dva z těchto zbytků znamenají vodík, přičemž dále jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ neznámá methylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají methylovou skupinu, a přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ neznámá acetylovou skupinu, jestliže další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu.

Především je třeba jmenovat sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce I, kde seskupení —A—O— znamená zbytek obecného vzorce



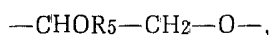
R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu se všemi alkylovými zbytky dohromady až se 7 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou, nižší alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou, o-hydroxybenzylovou, o-alkanoyloxybenzoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v o-alkanoyloxylové části, naftoylovou, alkylkarbamoylovou skupinu až se 4 atomy uhlíku, fenyلكarbamoylovou, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, toluylsulfonylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R₃ i R₅ vzájemně nezávisle znamenají 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 těchto zbytků znamenají vodík, a přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ 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



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, dále naftoylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R₃ i R₅ vzájemně nezávisle znamenají vodík, nižší alkylovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou, benzoylovou nebo o-hydroxybenzoylovou skupinu.

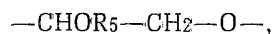
Zvláště vhodné jsou sloučeniny spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I, kde seskupení —A—O— znamená zbytek obecného vzorce



R₂ znamená vodík, a R₃ i R₅ 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

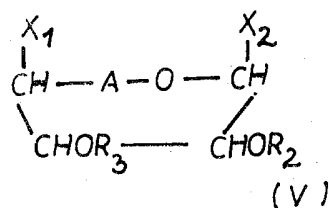
seskupení —A—O— znamená zbytek obecného vzorce



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

Zvláště je třeba vyzvednout sloučeniny, jak 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-O-benzyl-β-D-allofuranosu a 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-β-glukofuranosu.

Nové sloučeniny je možno připravit za použití známých metod tak, že se působí kyselinou nebo bází na sloučeninu obecného vzorce V



kde

A, R₂ a R₃ mají svrchu uvedené významy a jeden z obecných symbolů

X₁ a X₂ znamená vždy reaktivně esterifikovanou nebo etherifikovanou hydroxylovou skupinu, 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.

Reaktivně etherifikovanou hydroxylovou skupinou je především arylmethoxylová skupina, jako je nižší alkylbenzyloxylová skupina, nižší alkoxybenzyloxylová skupina, halogenbenzyloxylová skupina a zvláště benzyloxylová skupina.

Zbytkem X₂ je dále acyloxylová skupina, jako je například alkanoyloxylová skupina, jako je nižší alkanoyloxylová skupina, například propionyloxylová nebo zvláště acetoxylová skupina, stejně jako aroyloxylová skupina, jako je nižší alkylbenzoyloxylová skupina, například methylbenzoyloxylová, nižší alkoxybenzoyloxylová skupina, například methoxybenzoyloxylová, halogenbenzo-

xyloxylová, skupina, například chlorbenzoyloxylová skupina, nebo zvláště benzoyloxylová skupina.

Reaktivní etherifikovanou hydroxylovou skupinou je zvláště atom halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod. Dále reaktivní esterifikovaná hydroxylová skupina je hydroxylová skupina esterifikovaná silnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jako je kyselina sírová nebo organická sulfonová kyselina, například kyselina benzensulfonová, 4-brombenzensulfonová, 4-toluensulfonová, nižší alkansulfonová, například kyselina methansulfonová nebo ethansulfonová. Tak znamená X_1 zvláště benzensulfonyloxylovou, 4-brombenzensulfonyloxylovou, 4-toluensulfonyloxylovou, methansulfonyloxylovou nebo ethansulfonyloxylovou skupinu.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V s kyselinou nebo bází se provádí zvláště za použití některé Lewisovy kyseliny, za použití silné anorganické kyseliny nebo anorganické či organické báze.

Lewisovy kyseliny jsou akceptory elektronů. Například jsou to takové látky, ve kterých jeden atom obsahuje méně elektronů, než kolik odpovídá plně obsazenému oktetu, jako je tedy například nižší trialkylderivát boru, například trimethylbor nebo zvláště jako je trihalogenidy boru, například fluorid boritý, chlorid boritý nebo bromid boritý. Vhodnými Lewisovými kyselinami jsou též halogenidy kovů, ve kterých může centrální atom přijmout více než 8 vnějších elektronů, jako jsou tetrahalogenidy titanu, pentahalogenidy niobu nebo pentahalogenidy tantalu, například chlorid titaničitý, chlorid niobičný nebo chlorid tantaličný, především pak dihalogenidy cínu, zinku a zcela zvláště tetrahalogenidy cínu, například chlorid cínatý, chlorid zinečnatý a především chlorid ciničitý.

Vhodnými silnými anorganickými kyselinami jsou například halogenovodíkové kyseliny, zvláště kyselina fluorovodíková.

Vhodnými anorganickými bázemi jsou zvláště hydroxidy alkalických kovů nebo kovů žiravých zemin, nebo odpovídající uhličitany nebo kyselé uhličitany, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, nebo zvláště hydroxid barnatý nebo kyselý uhličitán sodný. Vhodnými organickými bázemi jsou zvláště alkoholáty alkalických kovů, jako jsou nižší alkanoláty alkalických kovů, například ethylát sodný, terc.butylát draselný nebo především methylát sodný, stejně jako dusíkaté báze, jako jsou zvláště stericky bráněné dusíkaté báze, například terciární aminy nebo kvartérní amoniové soli terciárních aminů, jako jsou nižší trialkylaminy, například triethylamin nebo zvláště trimethylamin, nebo nižší trialkylamoniumhalogenidy, například triethylamoniumbromid, nebo zvláště trimethylamoniumbromid, nebo též aromatické dusíkaté heterocykly, jako je chinolin nebo pyridin.

Jedná-li se o sloučeniny obecného vzorce

V, kde jeden ze zbytků X_1 a X_2 znamená hydroxylovou skupinu, a druhý znamená halogen, lze reakci provést s výhodou působením kyseliny nebo báze.

Pokud znamená X_1 hydroxylovou skupinu a X_2 znamená halogen, jsou vhodnými kyselinami například kyselina fluorovodíková nebo zvláště Lewisovy kyseliny, a vhodnými bázemi jsou například stericky bráněné organické dusíkaté báze. Pokud X_1 znamená halogen a X_2 hydroxylovou skupinu, jsou vhodnými kyselinami například kyselina fluorovodíková nebo zvláště Lewisovy kyseliny, a vhodnými bázemi jsou například anorganické nebo organické báze.

Pokud znamená X_1 zbytek, odštěpitelný za ponechání negativně nabitého atomu kyslíku v molekule, a X_2 znamená zbytek, odštěpitelný za vzniku karboniového iontu, provádí se reakce s výhodou působením kyselin, jako jsou silné anorganické kyseliny nebo Lewisovy kyseliny. Reakci lze provést známým způsobem za chlazení, například asi při -10 až $+10$ °C, nebo za teploty místnosti, tedy při asi $+20$ °C. K urychlení reakce lze reakční směs mírně zahřívát například asi na 40 °C. Reakce se provádí s výhodou v rozpouštědle, účelně v halogenovaném derivátu uhlovodíku, jako v halogenovaných derivátech nižších alkanů, například v methylenchloridu, chloroformu nebo zvláště v dichlorethanu, nebo též v aromatických uhlovodících, jako v toluenu nebo xylenu, s výhodou za vyloučení vody.

Pokud X_1 znamená zbytek, odštěpitelný za vzniku karboniového iontu, který se obecně tvoří za inverse na atomu uhlíku, na kterém byl vázán zbytek X_1 , a pokud X_2 znamená zbytek odštěpitelný za ponechání negativně nabitého kyslíkového atomu v molekule, pak se reakce provádí s výhodou působením báze, jako jsou anorganické nebo organické báze, zvláště působením alkoholátů alkalických kovů. Reakci lze provést známým způsobem za chlazení, například při -10 až $+10$ °C nebo za teploty místnosti, tedy při asi $+20$ °C. K urychlení reakce lze reakční směs též mírně zahřívát, například asi na 40 až 60 °C. Reakce se provádí s výhodou v rozpouštědle, nejúčelněji ve vodě, a v alkoholech, jako v nižším alkanolu, například v methanolu nebo ethanolu, nebo v etherech, jako v dimethyletheru, dioxanu nebo v tetrahydrofuranu, nebo v acetonu.

V získaných sloučeninách se mohou v rámci konečných produktů obvyklým způsobem obměňovat, zavádět substituenty nebo je 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 R_2 , R_3 , R_5 , případně R_6 než vodík, zvláště jak je to již výše popisováno.

Dále lze ve sloučeninách, obsahujících alespoň jeden alkenylový 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 hydrogenulyticky odštěpit.

Dále lze ve sloučeninách, obsahujících alespoň jeden odštěpitelný zbytek, tento zbytek odštěpit. Tak lze zvláště ve sloučeninách, obsahujících zbytek, odštěpitelný solvolysou, 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 je kyselina p-toluensulfonová. Uvedené štěpení se provádí s výhodou za přítomnosti zředovadla, přičemž jedna reakční složka, například alkalicky reagující činidlo nebo organická kyselina, jako je kyselina octová, může současně sloužit jako zředovadlo. Může se použít též směs rozpouštědel a zředovadel. 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 odštěpovacích reakcích jako reakční činidlo alkohol za přítomnosti bezvodé kyseliny, zvláště chlorovodíku, lze jednu z obou hydroxyskupin, dohromady etherifikovaných tvorbou ylidenového zbytku, etherifikovat současně s tím, jak se uvolňuje. Odštěpovací reakce se může proto současně použít k zavedení etherifikované hydroxylové skupiny do sloučeniny, kterou lze získat podle tohoto vynálezu.

V získané sloučenině a acylovým zbytkem štěpitelnou skupinou, v první řadě hydroxylové skupiny etherifikované případně substituovaným benzylovým zbytkem, nebo v případě benzyldendioxylové 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 a acylovým zbytkem R₂, R₃ a/nebo R₅, případně R₆ se dá acyloxy skupina převést na hydroxylovou skupinu, například hydrolýzou nebo alkoholýzou, s výhodou za přítomnosti mírně bazického činidla, jako některých 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 rtuť, nebo za přítomnosti odpovídajícího kyslíčnicku 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 zemí, 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 reagenty.

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 chlorovodíková, 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, fenylacto-

vá, benzoová, 4-aminobenzoová, anthranilová, 4-hydroxybenzoová, salicylová, aminosalicilová, 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 s 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, kdekoli 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 chromatografováním, 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.

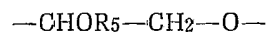
Výše uvedené postupy se mohou provádět za použití známých způsobů, bez rozpouštědel nebo s výhodou za přítomnosti zředovadel nebo rozpouštědel, pokud je to třeba, za chlazení nebo za zahřívání, za zvýšeného tlaku a/nebo v prostředí netečného plynu, jako atmosféry dusíku.

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.

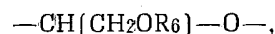
Vynález se týká též takových forem provádění postupu, při nichž se vychází ze sloučeniny, kterou lze získat v jakémkoli stupni postupu jako meziprodukt, a zbývajících kroků postupu se provádějí s takovou sloučeninou nebo se postup v kterémkoli stupni přerušuje, nebo se výchozí sloučenina tvoří za reakčních 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 známy, 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



nebo



kde R₅, případně R₆ mají významy, uvedené pro R₂, nebo kde dva ze zbytků R₂, R₃ a R₅, případně R₆ představují dohromady ylidenový 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, vazelina 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 pufrů. 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 miligramů, s výhodou asi 100 až 300 mg účinné látky.

Další příklady popisují blíže postup podle

tohoto vynálezu. Hodnoty teplot jsou uváděny ve stupních Celsia.

Příklad 1

K roztoku 950 mg 1-O-acetyl-2-O-allyl-3,6-di-O-benzyl-4-O-mesyl- α -D-glukopyranosy v 10 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 390 miligramů natriumazidu a za míchání zahřívá 1,5 hodiny na 120°C. Směs se ochladí a přidá 50 ml vody. Extrahuje se etherem a organická fáze se třikrát promyje vodou, suší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří do sucha. Zbytek se čistí chromatograficky na 10 g silikagelu s etherem a petroletherem v poměru 1:1, jako mobilní fázi. Ve formě bezbarvého oleje se získá 1,5-anhydro-2-O-allyl-3,6-di-O-benzyl- α -D-galaktofuranosa, hodnota R_f činí 0,52 [chromatografie na silikagelu] v systému etheru a petroletheru v poměru 2:1.

$[\alpha]_D^{20} = +62^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,306$).

Příklad 2

Analogickým způsobem se získají tyto sloučeniny:

1. 2-O-acetyl-1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- α -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°C,

3. 1,6-anhydro-3-O-benzyl- β -D-glukofuranosa, teplota tání 102 až 103°C,

4. 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-mannofuranosa, teplota tání 117 až 119°C,

5. 2-O-acetyl-1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-methyl- β -D-glukofuranosa, $R_f = 0,23$ (chromatografie v tenké vrstvě na silikagelu), cyklohexan a ethylacetát (2:1),

6. 1,5-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 v tenké vrstvě na silikagelu), cyklohexan a ethylacetát (2:1),

8. 2-O-acetyl-1,6-anhydro-5-O-p-chlorbenzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, nažloutlý olej,

9. 1,6-anhydro-5-O-p-chlorbenzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, čirý nažloutlý olej,

10. 1,6-anhydro-2-O-methyl-3,5-di-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa, $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform),

11. 1,6-anhydro-3,5-di-O-methyl- β -D-glukofuranosa, teplota varu 140 až 150° (vnější teplota), 7 Pa,

12. 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,

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. 1,5-anhydro-2-O-methyl-3-O-n-propyl- β -D-xylofuranosa, teplota varu 45°, 27 Pa,

15. 1,5-anhydro-2-O-benzyl-3-O-n-propyl- β -D-xylofuranosa, teplota varu 110°, 13 Pa,

16. 1,6-anhydro-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-allofuranosa, teplota tání 163 až 165° a

17. 1,6-anhydro-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-glukofuranosa, teplota tání 138 až 140°.

Příklad 3

22,6 g sirupovité 2-O-acetyl-1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy se míchá v roztoku 0,5 g uhličitane draselného v 400 mililitrech methanolu 15 hodin za teploty asi 20°. Reakční směs se odpaří, zbytek se rozpustí v etheru a etherický roztok se promyje vodou. Po vysušení, filtraci a zahuštění etherického roztoku se získá sirup, který přidáním etheru krystaluje. Dvojitá krystalizací z etheru při -15° , nebo z etheru a cyklohexanu v poměru 1:1 se získá 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosa ve formě krystalů o teplotě tání 112 až 113° a $[\alpha]_D^{20} = -8,7^\circ$ (chloroform). Chromatografickým netečným louhu na silikagelu a za použití směsi cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1:1 se získá další 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy v krystalické formě.

Příklad 4

V prostředí 70 ml methanolu se hydrogenuje 1,6 g 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glukofuranosy za přítomnosti 300 mg 5% paládia na uhlí za normálního tlaku. Po 10 hodinách z velké části zmizí výchozí látka (podle stanovení chromatografií na tenké vrstvě silikagelu v soustavě chloroform: aceton = 9:1). Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří do sucha a zbytek se chromatografuje na 40 g silikagelu za použití soustavy chloroform a aceton v poměru 9:1. Získá se tím 1,6-anhydro-3-O-benzyl- β -D-glukofuranosa ve formě bezbarvých krystalků o teplotě tání 102 až 103° a $[\alpha]_D^{20} = +23,1^\circ$ (voda).

Příklad 5

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 a vodou až na pH 7, potom se vysuší 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 matečných louhů se získá další podíl 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-nikotinoyl- β -D-glukofuranosy.

Příklad 6

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°. 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. Látka má teplotu tání 50 až 55° a $[\alpha]_D^{20} = +8,3^\circ$ (chloroform) a jde o 1,6-anhydro-2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-glukofuranosu.

Příklad 7

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 mililitru) 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 8

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 nechá stát 15 hodin asi při 25°, načež se odpaří do sucha a získaný sirup se suší při 1 Pa. Obdrží se viskózní bezbarvý sirup 1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-(N-methylkarbamoyl)- β -D-glukofuranosy o $[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$ (chloroform).

Příklad 9

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 pod zpětným chladičem. Po odpaření do sucha se sirupovitý zbytek chromatografuje na 350 g silikagelu ve směsi chloroformu a acetonu o poměru 50:1, a získá se tím viskózní sirup 1,6-anhydro-3,5-di-O-(N-fenylkarbamoyl)- β -D-glukofuranosy o $[\alpha]_D^{20} = -27,1^\circ$ (chloroform).

Příklad 10

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° a $[\alpha]_D^{20} = +7,3^\circ$ (chloroform).

Příklad 11

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 92 až 92,5°, $[\alpha]_D^{20} = -40,6^\circ$ (chloroform).

Příklad 12

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 11 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 13

Roztok 10 g 2-O-acetyl-1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-methyl- β -D-glukofuranosy v 200

mililitrech suchého methanolu se s 0,3 g uhlíčitánu draselného míchá za vyloučení vlhkosti 16 hodin asi při 25°. Potom se methanol za sníženého tlaku oddestiluje, zbytek se vyjme etherem. Etherický roztok se promývá vodou do neutrální reakce, suší bezvodým síranem sodným a po filtraci odpaří. Zbytek se čistí chromatografickým sloupcem silikagelu za eluování směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 15:1. Takto získaná a za vysokého vakua odplyněná 1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-methyl- β -D-glukofuranosa se dostane ve formě žlutého oleje o $R_f = 0,45$ [chromatografie na tenké vrstvě silikagelu] v soustavě methylenchlorid a methanol v poměru 15:1 a $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,234$).

Příklad 14

Na roztok 25 g 2-O-acetyl-1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosy v 500 ml methanolu se působí 0,8 g uhlíčitánu draselného, jako je popsáno v příkladu 13, a podobně se i reakční směs a produkt zpracuje a čistí. Tímto způsobem získaná a za vysokého vakua odplyněná 1,6-anhydro-5-O-benzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa se dostane jako nažloutlý olej o $R_f = 0,45$ [při chromatografování na tenké vrstvě silikagelu] v soustavě methylenchlorid a methanol v poměru 15:1 a $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,705$).

Příklad 15

Na roztok 28 g 2-O-acetyl-1,6-anhydro-5-O-p-chlorbenzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosy v 560 ml methanolu se působí, obdobně, jak je popsáno v příkladu 14 0,9 g uhlíčitánu draselného. Podobně se též reakční směs zpracovává. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za eluování směsí methylenchloridu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 85:15. Takto získaná a za hlubokého vakua odplyněná 1,6-anhydro-5-O-p-chlorbenzyl-3-O-n-propyl- β -D-glukofuranosa se dostane jako čirý, nažloutlý olej o $R_f = 0,2$ [při chromatografování na tenké vrstvě silikagelu] v soustavě methylenchlorid a ethylester kyseliny octové v poměru 85:15 a $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,026$).

Příklad 16

Roztok 18,1 g 1,5-anhydro-2-O-benzyl-3-O-n-propyl- β -D-xylofuranosy ve 180 ml ethanolu se hydrogenuje za přítomnosti 1,5 g 5% paládia na uhlí, jako katalyzátoru za normálního tlaku a teploty místnosti 12 hodin. Spotřeba vodíku činí 1,58 litrů (103 %). Katalyzátor se odfiltruje, promyje ethanollem, a filtrát se odpaří ve vakuu vodní vývěvy do sucha. Získaná 1,5-anhydro-3-O-n-propyl- β -D-xylofuranosa se destiluje za vysokého va-

kua z kuličkové baňky. Teplota varu činí 105 až 130° (teplota lázně) při 27 Pa, optická rotace $[\alpha]_D^{20} = -170 \pm 1^\circ$ ($c = 1,225$, chloroformu), a $R_f = 0,1$ při chromatografování na tenké vrstvě silikagelu v soustavě ether a petrolether v poměru 1:2.

Příklad 17

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 s 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 5% roztokem kyselého uhlíčitánu 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. $[\alpha]_D^{20} = +7,0^\circ$ (chloroform, $c = 1$).

Příklad 18

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 oddestiluje, a zbytek vyjme chloroformem. Chloroformová fáze se vytřepává 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem kyselého uhlíčitánu 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 19

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-diethylaminoethylchloridu 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 soustav 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 20

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% paládium na uhlí. Spotřeba 1 molárního 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 21

Roztok 26,0 g 2,5-di-O-acetylsalicyloyl-3-O-benzyl-1,6-anhydro- β -D-glukofuranosy v 860 mililitrech 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 uhlíčitánu 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° s optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 0,818$).

Příklad 22

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 uhlíčitánu draselného v 500 mililitrech methanolu za teploty asi 20°. Reakční směs se odpaří, zbytek se vyjme etherem a etherický roztok se promyje vodou. Po vysušení, filtraci a odpaření etherické fáze 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 23

Obdobně jako bylo popsáno v příkladu 10 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-benzyl- β -D-allofuranosa. Teplota tání činí 128,5 až 129°.

Příklad 24

Obdobně jako bylo popsáno v příkladu 9 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 25

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 největší 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 26

Obdobně jako v příkladu 10 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 27

Obdobně jako v příkladu 10 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, $[\alpha]_D^{20} = -12,4^\circ \pm 0,3^\circ$ ($c = 0,74$, chloroform), $R_f = 0,66$ (chloroform, ethylacetát = 7:3), silikagelové desky).

Příklad 28

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 uhlíčitánu sodného a vodou. Po vysušení, filtraci a odpaření 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 21. Produkt je olej, $R_f = 0,65$ (methylenchlorid, ethylacetát = 85:15, hotové silikagelové desky [Merck]).

Příklad 29

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

Složení:

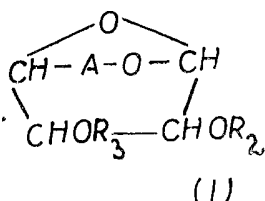
1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -
-D-glukofuranosa
absolutní ethanol

1000 g
100 g

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

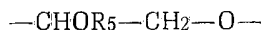


kde

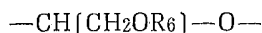
R_2 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě hydroxylovou skupinu nebo alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzoylovou nebo naftoylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, toluensulfonylovou, pyridylkarbamoylovou skupinu,

R_3 znamená vodík, alkylovou nebo alkenylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkanoyloxylou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzoylovou skupinou nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenem substituovanou fenylalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části a seskupení

—A—O— znamená zbytek obecného vzorce



nebo



ve kterém

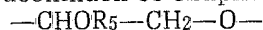
R_5 , popřípadě R_6 mají jeden z významů uvedených pro R_3 , nebo kde —CH₂OR₆ znamená vodík, nebo kde dva ze zbytků

R_2 , R_3 a R_5 , popřípadě R_6 dohromady znamenají alkylidenovou nebo fenylalkylidenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylidenové části, přičemž jeden ze zbytků

R_2 , R_3 a R_5 , popřípadě R_6 má jiný význam než vodík, a přičemž ve sloučeninách se skupinou —CHOR₅—CH₂—O— ve významu seskupení —A—O— jeden ze zbytků

R_2 , R_3 a R_5 má jiný význam než methylo-

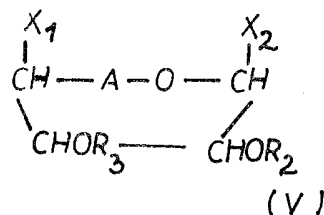
vou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají methylovou skupinu a přičemž ve sloučeninách se skupinou



ve významu seskupení —A—O— jeden ze zbytků,

R_2 , R_3 a R_5 ve významu seskupení —A—O— má jiný význam než acetylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu a přičemž ve sloučeninách se skupinou —CH(CH₂OR₆)—O— ve smyslu seskupení —A—O— jeden ze zbytků

R_2 , R_3 a R_6 má jiný význam než benzylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají benzylovou skupinu, a jejich soli, vyznačující se tím, že se působí kyselinou nebo bází na sloučeninu obecného vzorce V



kde

A, R_2 a R_3 mají svrchu uvedené významy a jeden z obecných symbolů

X_1 a X_2 znamená vždy reaktivně esterifikovanou nebo etherifikovanou hydroxylovou skupinu, a pokud je to žádoucí, do získaných sloučenin se substituenty zavádějí, obměňují se a/nebo se odštěpují, a/nebo se získané směsi racematů 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 jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce V, kde X_1 nebo X_2 jako reaktivní etherifikovanou hydroxylovou skupinu znamenají benzyloxylou skupinu.

3. Způsob podle jednoho z bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce V Lewisovou kyselinou, silnou anorganickou kyselinou nebo anorganickou či organickou bází.

4. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučeniny obecného vzorce V, kde seskupení —A—O— znamená zbytek —CHOR₅—CH₂—O— a R_2 , R_3 a R_5 vzájemně nezávis-

le znamenají vodík, alkylovou, alkenylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, benzylovou, alkoxybenzylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, halogenbenzylovou, alkenoylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, benzoylovou, halogenbenzoylovou, hydroxybenzoylovou skupinu, alkanoyloxybenzoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části nebo pyridylkarbonylovou skupinu, nebo dva ze zbytků R₂, R₃ a R₅ znamenají alkyldenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylidenovou skupinu, přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než vodík, jestliže další dva z těchto zbytků znamenají vodík, přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než methylovou skupinu, pokud další dva z těchto zbytků znamenají methylovou skupinu a přičemž jeden ze zbytků R₂, R₃ a R₅ má jiný význam než acetylovou skupinu, jestliže další dva z těchto zbytků znamenají acetylovou skupinu a X₁ a X₂ mají svrchu uvedený význam.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučeniny obecného vzorce V, kde seskupení —A—O— znamená zbytek —CHOR₅—CH₂—O—, 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 do 4 atomů uhlíku, fenylkarbamoylovou, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, toluylsulfonylovou nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R₂ 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 uvedených 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, a X₁ a X₂ mají svrchu uvedený význam.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučeniny obecného vzorce V, kde seskupení —A—O— znamená zbytek —CHOR₅—CH₂—O—, 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, R₃ a R₅ vzájemně nezávisle znamenají vodík, alkylovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku, benzylovou, chlorbenzylovou, benzoylovou nebo o-hydroxybenzoylovou skupinu a X₁ a X₂ mají svrchu uvedený význam.

7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučeniny obecného vzorce V, kde seskupení —A—O— znamená zbytek —CHOR₅—CH₂—O—, R₂ znamená vodík a R₃ a R₅ vzájemně nezávisle znamenají alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou, methallylovou, benzylovou nebo chlorbenzylovou skupinu a X₁ a X₂ mají svrchu uvedený význam.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučeniny obecného vzorce V, kde seskupení —A—O— znamená zbytek —CHOR₅—CH₂—O—, 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, X₁ a X₂ mají svrchu uvedený význam.

9. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučeniny obecného vzorce V, kde seskupení —A—O— znamená zbytek —CHOR₅—CH₂—O—, R₃ a R₅ značí vždy benzylový zbytek a X₁ a X₂ mají svrchu uvedený význam.