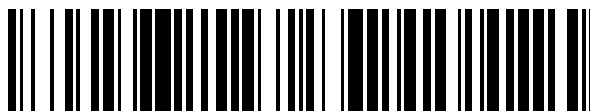


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 693**

51 Int. Cl.:
C07H 17/02 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04787435 .9**
96 Fecha de presentación: **24.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1668021**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **NUEVOS COMPUESTOS DE TIOXILOSA, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN EN TERAPÉUTICA.**

30 Prioridad:
25.09.2003 FR 0311264

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2011

73 Titular/es:
**LABORATOIRES FOURNIER SA
28, BOULEVARD CLÉMENCEAU
21000 DIJON, FR**

72 Inventor/es:
**BARBEROUSSE, Véronique;
SAMRETH, Soth;
BOUBIA, Benaïssa;
BELLAMY, François y
PEYROU, Vincent**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

ES 2 368 693 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de tioxilosa, procedimiento de preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización en terapéutica.

5

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 5-tioxilosa, preferentemente derivados de tipo 5-tioxilopiranososa, así como su procedimiento de preparación y su utilización como principio activo de medicamentos, particularmente para el tratamiento o la prevención de trombosis.

Técnica anterior

10 Ya se conocen derivados de D-xilosa, por ejemplo en los documentos US 5101048, EP 051 023 B1, US 4 877 808, EP 421 829 B1 o en la publicación J. Med. Chem. Vol. 36 nº 7, p 898-903. Los compuestos descritos en esos documentos son útiles para reducir los riesgos de trombosis venosa en el ser humano. El mecanismo de acción de estos compuestos parece ser un efecto sobre los glucosaminoglucanos plasmáticos (J. Biol. Chem., Vol 270 nº 6 p 2662-68, Thromb. Haemost. 1999, 81 p 945-950).

15 La mayor parte de los compuestos descritos son derivados que resultan del acoplamiento de un azúcar y de un derivado aromático, particularmente de un anillo bencénico diversamente sustituido. La parte de aglicón de estos compuestos es generalmente de carácter hidrófobo. Se entiende por "parte de aglicón" la parte no glucídica de estos compuestos. Por consiguiente, los compuestos de la técnica anterior, aunque presentan la ventaja de poseer una buena actividad cuando se administran por vía oral, prácticamente no son utilizables cuando una administración por vía inyectable es preferible o no puede evitarse.

20

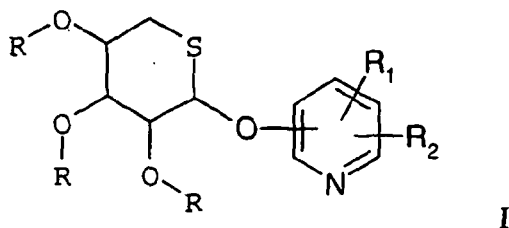
Objeto de la invención

Actualmente se ha descubierto que los derivados de tioxilosa, entre los cuales el aglicón presenta un carácter más hidrófilo, tienen una buena actividad antitrombótica, y pueden ser administrados por vía oral o por vía inyectable.

Descripción

25 Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan porque se seleccionan entre:

a) los compuestos de fórmula:



en la que:

- el grupo pentapiranosilo representa un grupo 5-tio-β-D-xilopiranosilo o un grupo 5-tio-β-L-xilopiranosilo,
- 30 - R representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de C₂-C₆, un grupo acetilo sustituido por un heterociclo nitrogenado o un grupo -COOR',
- R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo aromático, un grupo COOR', un grupo -CH₂-NR'R'', un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo -NH-CO-R', o
- 35 - un grupo -NH-SO₂-R',
- R' y R'' representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₄,

b) sus sales de adición, óxidos o sales de amonio cuaternario.

La invención también tiene por objeto un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I así como de sus sales de adición, óxidos o sales de amonio cuaternario.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I para su utilización como sustancia farmacológicamente activa.

En particular, la invención se refiere a la utilización de al menos una sustancia seleccionada entre los compuestos de fórmula I y sus sales de adición, óxidos o sales de amonio cuaternario no tóxicas para la preparación de un medicamento, útil en terapéutica humana o animal, para la prevención o el tratamiento de trombosis, particularmente las trombosis venosas. Al ser los compuestos de acuerdo con la invención activos de acuerdo con un modo de acción que hace intervenir a los glucosaminoglucanos, pueden ser útiles como principio activo de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquier otra enfermedad en la que están implicados los glucosaminoglucanos.

10 *Descripción detallada*

En la fórmula I, se entiende por grupo alquilo de C₁-C₄ una cadena hidrocarbonada lineal, ramificada o cíclica que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de C₁-C₄ son, particularmente, los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

15 Por grupo alquilo opcionalmente sustituido por un anillo aromático, se entiende por ejemplo un grupo fenilmetilo (bencilo) o feniletilo.

Por halógeno, debe entenderse un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo y, preferentemente, un átomo de cloro, de flúor o de bromo.

Por grupo acilo de C₂-C₆, se designan los grupos acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, así como sus homólogos en los que la cadena puede estar ramificada.

20 Se entiende por grupo alcoxi de C₁-C₄ una cadena hidrocarbonada lineal, ramificada o cíclica que tiene de 1 a 4 átomos de carbono unida por un átomo de oxígeno. Como ejemplos de grupos alcoxi de C₁-C₄ pueden mencionarse los grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 1-metiletoxi, 1,1-dimetiletoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o ciclopropilmetoxi.

25 Por grupo acetilo sustituido por un heterociclo nitrogenado, se entiende por ejemplo un grupo (1-piperidinil)acetilo o un grupo (1-pirolidinil)acetilo.

Por óxidos, se entiende los derivados N-óxidos del anillo de piridina.

Por sales de amonio cuaternario, se entiende las sales de amonio obtenidas de la reacción del nitrógeno de la piridina con, por ejemplo, un compuesto halogenado, conduciendo dicha reacción a la formación de un halogenuro de piridinio.

30 Por sales de adición, se entiende las sales de adición obtenidas mediante reacción de un compuesto de fórmula I con un ácido mineral u orgánico. Preferentemente, se trata de sales de adición farmacéuticamente aceptables. Los hidratos o solvatos de los compuestos de fórmula I o las sales de los compuestos de fórmula I también forman parte integrante de la invención.

35 Entre los ácidos minerales adecuados para salificar un compuesto básico de fórmula I, se prefieren los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico. Entre los ácidos orgánicos adecuados para salificar un compuesto básico de fórmula I, se prefieren los ácidos metanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, maleico, fumárico, oxálico, cítrico, tártrico, láctico y trifluoroacético.

Entre los compuestos de fórmula I anteriores, se prefieren los compuestos en los que:

- el grupo pentapiranosilo representa un grupo 5-tio-β-D-xilopiranosilo o un grupo 5-tio-β-L-xilopiranosilo,
- 40 - R representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de C₂-C₆, o un grupo -COOR',
- R' representa un grupo alquilo de C₁-C₃,
- R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, o un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo aromático.

45 Entre los compuestos de acuerdo con la presente invención, se prefieren más particularmente aquellos en los que R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno y el grupo pentapiranosilo es 5-tio-β-D-xilopiranosilo.

Entre los compuestos de acuerdo con la presente invención, se prefieren también los compuestos en los que R es el átomo de hidrógeno, el grupo -COCH₃, el grupo -COOCH₃ o el grupo -COOC₂H₅.

Entre los compuestos de acuerdo con la presente invención, se prefieren más particularmente aquellos en los que el grupo pentapiranosilo está en la posición 3 del heterociclo de piridina.

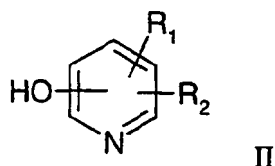
Los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la invención pueden prepararse empleando los métodos de glucosilación conocidos por el experto en la materia, particularmente:

- 5 a) el método de HELFERICH descrito en la obra "The Carbohydrate, Chemistry and Biochemistry", 2ª edición, Academic Press, Nueva York-Londres 1972, Tomo IA páginas 292-294, mediante condensación de un azúcar peracetilado con un hidroxiheterociclo aromático en presencia de un ácido de Lewis;
- 10 b) el método de KOENIGS-KNORR (ídem, páginas 295-299) mediante condensación de de una acilosa halogenada con un grupo hidroxilo de carácter fenólico en presencia de un aceptor de protones, tal como cianuro mercúrico, imidazolato de plata o trifluorometilsulfonato de plata.
- c) el método de SCHMIDT mediante condensación de un tricloracetimidato de osilo con un hidroxiheterociclo aromático, en presencia de un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo o eterato de trifluoruro de boro.

15 Los compuestos de fórmula 1 se preparan preferentemente de acuerdo con métodos derivados de los procedimientos mencionados anteriormente.

De acuerdo con un primer procedimiento general, se realizan las etapas que consisten en:

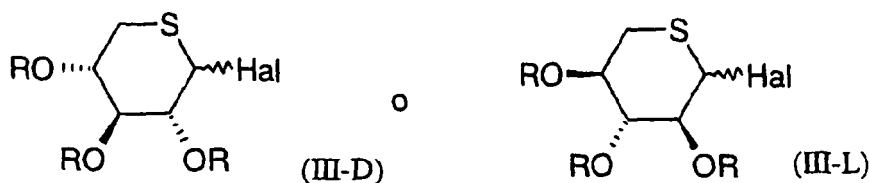
- a) hacer reaccionar a un piridinol de fórmula:



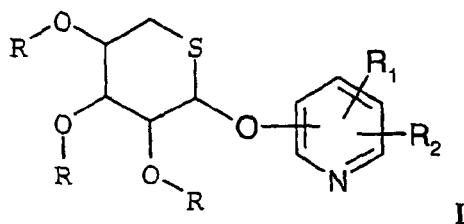
en la que:

- 20 R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo aromático, un grupo COOR', un grupo -CH₂-NR'R'', un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo -NH-CO-R', o un grupo -NH-SO₂-R'

- 25 R' y R'' representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₄, con un derivado de 5-tioxilopiranososa de fórmula:

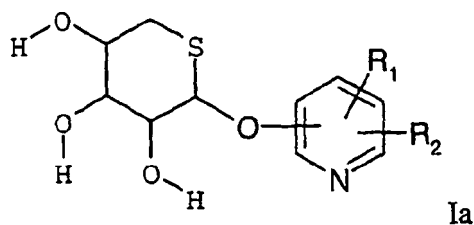


- 30 en la que Hal representa un halógeno, preferentemente bromo y R representa un grupo acilo de C₂-C₆, preferentemente el grupo acetilo, en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo o tolueno, en presencia de una sal de plata, particularmente óxido o imidazolato de plata o de una sal de zinc (particularmente óxido o cloruro) en medio anhidro, a una temperatura comprendida entre 25 y 80°C y durante de 1 a 10 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que el grupo pentapiranososa representa D- o L-5-tioxilopiranososa, y R, R₁, R₂ conservan el mismo significado que en los compuestos de partida;

- 5 b) en caso necesario, hacer reaccionar al compuesto de fórmula I obtenido anteriormente con una solución de amoníaco en metanol para realizar la desacilación y, de este modo, sustituir el grupo acilo por átomos de hidrógeno y obtener el compuesto de fórmula:

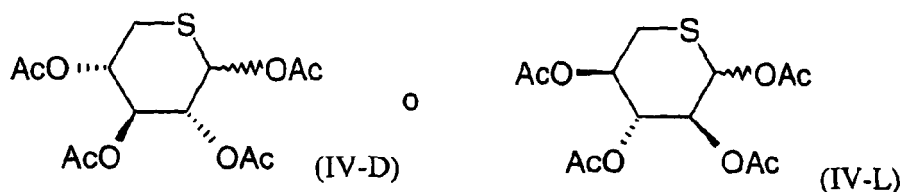


en la que R₁ y R₂ conservan el mismo significado que anteriormente;

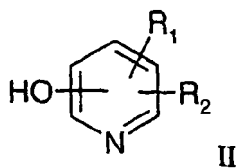
- 10 c) en caso necesario, hacer reaccionar a uno de los compuestos I o Ia obtenidos anteriormente con un ácido de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia para obtener la sal de adición correspondiente.

Como variante de la etapa b) descrita anteriormente, la sustitución del grupo acilo por un átomo de hidrógeno puede realizarse mediante acción de un alcoholato metálico, preferentemente metilato de sodio, en metanol, a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C y durante de 0,5 a 2 horas para obtener el compuesto de fórmula Ia a partir del compuesto de fórmula I en la que R representa un grupo acilo de C₂-C₆.

- 15 De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante acción de tetra-O-acetil-5-tioxilopiranososa de fórmula:



en la que Ac representa el grupo acetilo con un compuesto de fórmula:



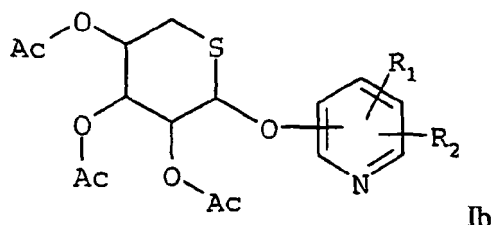
- 20 en la que:

R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo

aromático, un grupo COOR', un grupo -CH₂-NR'R'', un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo -NH-CO-R', o un grupo -NH-SO₂-R',

5

R' y R'' representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₄, en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de un catalizador de tipo ácido de Lewis, por ejemplo tetracloruro de estaño, a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C y durante de 1 a 2 horas, para obtener el compuesto de fórmula :

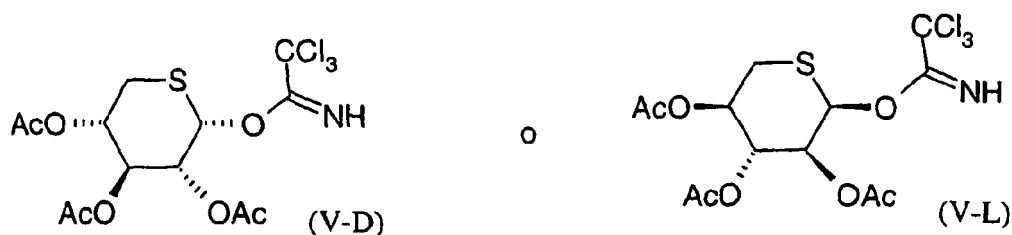


en la que R₁ y R₂ conservan el mismo significado que en los compuestos de partida.

10

El compuesto de fórmula Ib puede hacerse reaccionar a continuación de acuerdo con el protocolo descrito en el procedimiento anterior para obtener el compuesto piranosilo no sustituido y/o la sal con un ácido.

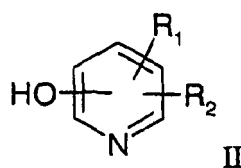
De acuerdo con otro modo de preparación de los compuestos de fórmula I, se hace reaccionar a un derivado de tioxilosa de fórmula:



en la que Ac representa el grupo acetilo,

15

con un compuesto de fórmula:



en la que:

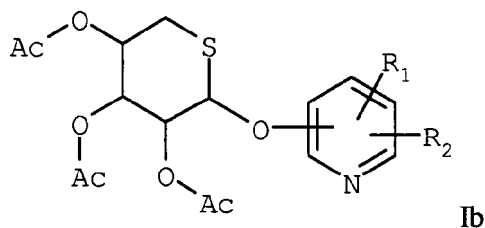
20

R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo aromático, un grupo COOR', un grupo -CH₂-NR'R'', un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo -NH-CO-R', o un grupo -NH-SO₂-R',

R' y R'' representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₄,

25

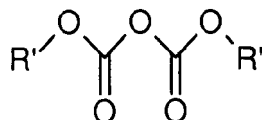
en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, en presencia de un catalizador tal como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, a una temperatura comprendida entre -25°C y la temperatura ambiente y durante de 1 a 5 horas para obtener el tioxilopiranosido de fórmula:



en la que R_1 y R_2 conservan el mismo significado que en los compuestos de partida.

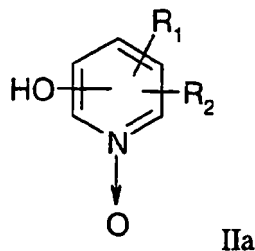
El compuesto de fórmula Ib obtenido de este modo puede hacerse reaccionar a continuación como anteriormente para obtener los compuestos piranosilo no sustituido y/o las sales de ácido.

- 5 Los compuestos de fórmula I en la que R representa un grupo COOR' pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula la mediante acción de un pirocarbonato de fórmula:



en la que R' representa un grupo alquilo de C_1 - C_4 , realizándose la reacción en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, acetonitrilo y en presencia de una base aprótica, tal como, por ejemplo, 1a 4-(dimetilamino)piridina (DMAP).

- 10 Los derivados N-óxidos pueden obtenerse mediante acoplamiento de un N-óxido de piridinol de fórmula IIa:



con una 5-tioxilopiranososa de fórmula III-D o III-L de acuerdo con el modo operatorio descrito anteriormente para el primer procedimiento general.

- 15 Las sales de amonio cuaternario pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de fórmula I con un halogenuro orgánico adecuado de acuerdo con los modos operatorios convencionales bien conocidos por el experto en la materia.

De forma general se prefiere utilizar el bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio- α -D-xilopiranosilo o tetra-O-acetil-5-tio- α -D-xilopiranososa cuando se trata de obtener un derivado de β -D-5-tio-xilopiranososa.

- 20 Las reacciones de glucosilación descritas anteriormente conducen generalmente a una mezcla de los isómeros de configuración α y β y, generalmente, es necesario optimizar las condiciones operatorias para obtener proporciones favorables al isómero de configuración β . Por esta razón, puede ser necesario realizar purificaciones mediante recristalización, o mediante cromatografía, para obtener el isómero β puro.

- 25 Los siguientes ejemplos tienen como objetivo ilustrar la invención, y no podrán limitar en ningún caso su alcance. Los puntos de fusión se miden en el banco Kofler y los valores espectrales de Resonancia Magnética Nuclear se caracterizan por el desplazamiento químico calculado con respecto al TMS, por el número de protones asociados a la señal y por la forma de la señal (s para singlete, d para doblete, t para triplete, c para cuadruplete, m para multiplete). La frecuencia de trabajo y el disolvente utilizado se indican para cada compuesto.

Preparación 1**N-(5-metoxi-2-piridinil)metanosulfonamida**

5 Se enfría a 0°C una solución de 10,7 g (86 mM) de 5-metoxi-2-piridinamina en 55 ml de diclorometano y se añaden lentamente 72 ml (144 mM) de una solución 2 M de anhídrido del ácido metanosulfónico en diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, y a continuación se añade una solución de bicarbonato de sodio en cantidad suficiente para obtener un pH de aproximadamente 9. La mezcla obtenida se concentra a presión reducida y el residuo se recoge en 160 ml de etanol a 50°C, la mezcla obtenida se seca, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se tritura en 50 ml de etanol frío y el sólido obtenido se filtra y se aclara con un poco de etanol sobre el filtro, y a continuación se seca. De este modo se obtienen 8,7 g del producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 50%).

10 Punto de fusión = 156-158°C.

Preparación II**N-(5-hidroxi-2-piridinil)metanosulfonamida**

15 Se prepara una solución de 8,7 g (43 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación I en 90 ml de diclorometano y se añaden lentamente 12,2 ml (129 mM) de tribromuro de boro. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a reflujo del disolvente, y a continuación se concentra a presión reducida; se añaden 200 ml de agua al residuo de evaporación y se neutraliza la mezcla obtenida mediante adición de una solución de hidróxido de sodio en cantidad suficiente para obtener un pH de aproximadamente 7. El precipitado obtenido se separa por filtración y se aclara con agua sobre el filtro, y a continuación se tritura en 250 ml de etanol caliente; después del enfriamiento, el sólido se filtra y se aclara con 60 ml de etanol sobre el filtro, y a continuación se seca. De este modo se obtienen 6,55 g del producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 80%).

20 Punto de fusión = 246-247°C.

Preparación III**4-(trifluorometil)-3-piridinol**

25 Se enfría a -5°C una solución de 2 g (12,34 mM) de 3-amino-4-(trifluorometil)piridina en 28 ml de ácido sulfúrico al 50%, y se añade lentamente una solución de 1,03 g (14,8 mM) de nitrito de sodio en 10 ml de agua. Se deja que la temperatura de la mezcla alcance la temperatura ambiente y se sigue agitando la mezcla durante 30 minutos. A continuación se añaden 25 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita la mezcla de reacción a 100-110°C durante 2 horas. Después del enfriamiento, se neutraliza el medio de reacción mediante adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 6-7 y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 1,92 g del compuesto esperado en forma de un polvo de color marrón (rendimiento = 95%)

30 Punto de fusión = 112-114°C.

Preparación IV**6-ciano-3-piridinol**

35 Se enfría a -0°C una solución de 1 g (8,06 M) de 3-amino-6-cianopiridina en 12 ml de agua y 1,2 ml de ácido sulfúrico, y se añade lentamente 1 g (14,5 mM) de nitrito de sodio. Se deja que la temperatura de la mezcla alcance la temperatura ambiente y a continuación se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se deja durante una noche en el frigorífico. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua helada. El producto esperado también presente en el filtrado se extrae con acetato de etilo y se une con el precipitado anterior. Este producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (98/2; v/v). De este modo se obtienen 613 mg del compuesto esperado en forma de un polvo de color marrón (rendimiento = 63%)

40 Punto de fusión = 191-194°C.

Preparación V**6-ciano-5-fluoro-3-piridinol**

45 Se prepara una mezcla de 2,94 g (20 mM) de 6-cloro-5-fluoro-3-piridinol, 360 mg (0,4 mM) de tris(bencilidenacetona)dipaladio(0), 440 mg (0,8 mM) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 156 mg (2,4 mM) de polvo de zinc, 1,4 g (12 mM) de cianuro de zinc en 40 ml de N,N-dimetilacetamida, y a continuación se agita la mezcla de reacción a 140°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se deja durante una noche a temperatura ambiente. Se añaden lentamente 40 ml de amoníaco 2 N a continuación se ajusta el pH a aproximadamente 4,5 con ácido

clorhídrico 5 N. La mezcla se extrae 3 veces con 100 ml de acetato de etilo, la fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de metilciclohexano/acetato de etilo (en gradiente de 8/2 a 5/5; v/v). De este modo se obtienen 1,8 g del compuesto esperado en forma de un aceite de color naranja (rendimiento = 67%)

RMN (300 MHz, DMSO) δ = 8,16 (s, 1H), 7,32 (d, 1H).

Preparación VI

6-ciano-2-metil-3-aminopiridina

Se prepara una mezcla de 3,5 g (18,6 mM) de 6-bromo-2-metil-3-aminopiridina, 352 mg (0,37 mM) de tris(bencilidenacetona)dipaladio(0), 532 mg (0,92 mM) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 14-6 mg (2,2 mM) de polvo de zinc, 1,4 g (12 mM) de cianuro de zinc en 70 ml de N,N-dimetilacetamida, y a continuación se agita la mezcla de reacción a 20°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se diluye con 200 ml de acetato de etilo y se lava con una solución de cloruro de amonio 2 N. (la decantación solamente se obtiene después de la filtración de la mezcla sobre adyuvante de filtración de tipo celite). La fase orgánica obtenida se lava con una solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (9/1; v/v). De este modo se obtienen 1,6 g del compuesto esperado en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 65%)

Punto de fusión = 192-196°C.

Preparación VII

6-ciano-2-metil-3-piridinol

Operando de forma análoga a la preparación IV, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación VI, se obtiene el compuesto esperado en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 50%).

Punto de fusión = 201-205°C

Preparación VIII

N-óxido de 5-fluoro-3-piridinol

Se calienta a 70°C una solución de 1,5 g (13,26 mM) de 5-fluoro-3-piridinol en 8 ml de ácido acético y se añaden lentamente 1,25 ml (14,6 mM) de agua oxigenada al 35%. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a 70°C, y a continuación se concentra a presión reducida; se añaden 50 ml de agua fría al residuo de evaporación y se agita durante 1 hora. El precipitado obtenido se separa por filtración y se aclara con agua y con un mínimo de acetato de etilo frío sobre el filtro, y a continuación se seca. De este modo se obtienen 930 mg del producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 55%).

Punto de fusión = 197°C.

Preparación IX

5-fluoro-2-ciano-3-piridinol

Se calienta a reflujo suave durante 16 horas una solución de 890 mg (6,89 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación VIII, 1,74 g (17,23 mM) de trietilamina, 2,39 g (24,1 mM) de cianuro de trimetilsililo en 5 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se añaden 50 ml de acetato de etilo al residuo de evaporación. La fase orgánica obtenida se lava con una solución de cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (98/2; v/v). El producto oleoso obtenido de la cromatografía se tritura en éter etílico y se deja cristalizar al compuesto esperado en forma de un sólido de color blanco crudo (rendimiento = 18%).

Punto de fusión = 201°C.

Ejemplo 1

3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio- β -D-xilopiranosido

Se mezclan 2,15 g (15,8 mM) de cloruro de zinc anhidro, 1 g (10,5 mM) de 3-hidroxipiridina y 3 g de tamiz molecular 13X en 10 ml de tolueno y 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita durante 15 minutos y a continuación se calienta a 60°C y se protege de la luz. Se añaden 2,2 g (12,6 mM) de imidazolato de plata y 4,5 g (12,6 mM) de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio- α -D-xilopiranosilo. La mezcla se agita durante 18 horas a 60°C y a continuación se filtra. Se

añaden 50 ml de acetato de etilo al filtrado y la fase orgánica se lava con una solución de sosa 1 N (se observa una floculación que se elimina por filtración sobre un lecho de adyuvante de filtración). La fase orgánica separada se lava con agua y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza mediante adición de éter etílico; los cristales obtenidos se filtran y se secan. De este modo se obtienen 1,45 g del producto esperado en forma de cristales de color blanco (rendimiento = 37%). Punto de fusión = 147°C

$$[\alpha]^{24}_D = -84^\circ \text{ (c = 0,10; CHCl}_3\text{)}$$

Ejemplo 1A

Metanosulfonato de 3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Se disuelven 0,5 g (1,35 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1 en 100 ml de acetato de etilo y se añaden 50 ml de éter etílico en y una solución de 0,13 g (1,35 mM) de ácido metanosulfónico en 1 ml de diclorometano y 0,2 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos y el precipitado se separa de la fase líquida y a continuación se tritura en éter etílico. Los cristales formados se filtran, se aclaran y se secan. De este modo se obtienen 0,5 g de la sal esperada, en forma de cristales de color blanco (rendimiento = 80%).

Punto de fusión = 104°C

$$[\alpha]^{20}_D = -82^\circ \text{ (c = 0,32; CH}_3\text{OH)}$$

Ejemplo 2

3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Se mezclan 1,35 g (3,6 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1 con 50 ml de una solución a 7 moles/l de amoníaco en metanol y se agita este medio de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a continuación a presión reducida y los cristales obtenidos se recogen en 30 ml de metanol a reflujo. Después de enfriar a 10°C, los cristales se separan por filtración y se secan. De este modo se obtienen 0,75 g del producto esperado en forma de cristales de color blanco (rendimiento = 84%).

Punto de fusión = 219°C

$$[\alpha]^{22}_D = -99^\circ \text{ (c = 0,445; DMSO)}$$

Ejemplo 2A

Metanosulfonato de 3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Se prepara una suspensión de 10 g (41,1 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 100 ml de metanol y se añade rápidamente una solución de 2,8 ml (4,15 g; 43,1 mM) de ácido metanosulfónico en 40 ml de metanol. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se forma una solución y a continuación un precipitado. El sólido obtenido se separa por filtración y se recristaliza en aproximadamente 200 ml de una mezcla de metanol-agua (95/5). De este modo se obtienen 9 g de la sal esperada, en forma de un polvo de color beige (rendimiento = 64%).

Punto de fusión = 168°C

$$[\alpha]^{29}_D = -110^\circ \text{ (c = 0,3; H}_2\text{O)}$$

Ejemplo 2B

Sulfato neutro de 3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Se prepara una suspensión de 0,5 g (2,05 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 2 ml de metanol y se añaden 30 ml de agua y 52,5 μl de ácido sulfúrico. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se congela y se liofiliza. El liofilizado obtenido se recoge en 25 ml de agua y se liofiliza de nuevo. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 95%)

Punto de fusión = 80°C

$$[\alpha]^{28}_D = -48,8^\circ \text{ (c = 0,5 ; DMSO)}$$

Ejemplo 2C

Clorhidrato de 3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

5 Se prepara una suspensión de 5 g (20,55 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 20,5 ml de una solución N de cloruro de hidrógeno en éter etílico. A continuación se añaden 2 ml de metanol. Se forma una goma que cristaliza. La mezcla se agita durante 1 hora, y a continuación el precipitado se separa por filtración, se seca y se recristaliza en etanol al 95%. Después del secado, se obtiene el compuesto esperado (contiene un mol de etanol por un mol de sal) en forma de cristales de color beige (rendimiento = 90%). El producto se recoge en solución en agua y se liofiliza. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color beige.

Punto de fusión = 120°C

$[\alpha]_D^{23} = -149^\circ$ (c = 0,2; H₂O)

Ejemplo 2D

10 **Bromhidrato de 3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 2C, añadiendo el bromuro de hidrógeno en solución en éter etílico a una suspensión del compuesto de acuerdo con el ejemplo 2 en metanol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color beige.

(Rendimiento = 30%) [

15 $[\alpha]_D^{28} = -73^\circ$ (c = 0,57; DMSO)

Ejemplo 3

3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-L-xilopiranosido

20 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-α-L-xilopiranosilo, y después de la purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de acetato de etilo, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite (rendimiento = 10%).

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ = 8,40 (d, 1H); 8,33 (dd, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 5,52 (t, 1H); 5,14 (m, 3H); 3,00 (m, 1H); 2,68 (m, 1H); 2,06 (m, 9H).

Ejemplo 4

3-piridinil 5-tio-β-L-xilopiranosido

25 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 3, se obtiene el compuesto esperado en forma de un polvo de color blanco roto (rendimiento = 27%).

Punto de fusión = 216°C

$[\alpha]_D^{32} = +95^\circ$ (c = 0,36; DMSO)

Ejemplo 5

30 **2-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

35 Se prepara una solución de 0,5 g (5,2 mM) de 2-hidroxipiridina en 20 ml de diclorometano y se añaden 2,5 g (5,7 mM) de tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-α-D-xilopiranosilo. La mezcla se enfría a -20°C y se añaden, con agitación, 2,7 ml de una solución 0,2 M de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. El medio de reacción se mantiene en agitación durante 4 horas a 0°C, y a continuación se añaden 0,5 ml de diisopropiletilamina, y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se cristaliza mediante adición de una mezcla de éter etílico/metilciclohexano. El producto en bruto se aísla y se recristaliza en una mezcla de metanol-agua. De este modo se obtienen 1,07 g del producto esperado en forma de un polvo de color beige (rendimiento = 55%).

Punto de fusión = 138°C

$[\alpha]_D^{32} = -66^\circ$ (c = 0,38; CHCl₃)

40 **Ejemplo 6**

2-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 5, se obtiene el producto esperado en forma de cristales de color blanco (rendimiento = 78%).

Punto de fusión = 196°C

$[\alpha]_D^{23} = -73^\circ$ (c = 0,46; DMSO)

Ejemplo 7

piridin-3-il N-óxido 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

5 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del N-óxido de 3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color beige claro (rendimiento = 10%).

Punto de fusión = 161°C

$[\alpha]_D^{28} = -96^\circ$ (c = 0,58; CHCl₃)

Ejemplo 8

piridin-3-il N-óxido 5-tio-β-D-xilopiranosido

10 Se disuelven 2,65 g (6,9 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 7 en 50 ml de metanol y se añaden, a temperatura ambiente, 0,265 ml de una solución de metilato de sodio al 8% en metanol. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Se añade agua para disolver el precipitado formado, y a continuación se añade resina IR 120 (forma ácida) para llevar el pH de la mezcla a aproximadamente 6. La resina se elimina a continuación por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se cristaliza en metanol,
15 se separa por filtración y a continuación se disuelve en 40 ml de agua con calor. La solución se filtra y a continuación se liofiliza. De este modo se obtienen 1,48 g del compuesto esperado en forma de un sólido fino de color blanco (rendimiento = 83%).

Punto de fusión = 98°C

$[\alpha]_D^{28} = -90^\circ$ (c = 0,48; DMSO)

Ejemplo 9

4-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 4-hidroxipiridina, se obtiene el producto esperado en forma de cristales de color beige (rendimiento = 12%).

Punto de fusión = 152-158°C

25 $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ (c = 1,00; CHCl₃)

Ejemplo 10

4-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco roto (rendimiento = 59%).

30 Punto de fusión = 165-168°C

$[\alpha]_D^{20} = -94^\circ$ (c = 1,00; DMSO)

Ejemplo 11

2-metil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

35 Se mezclan 6 g (73,7 mM) de óxido de zinc, 2,6 g (19 mM) de cloruro de zinc y 4 g de tamiz molecular de 4Å. Se seca perfectamente esta mezcla y a continuación se añaden 2 g (18,3 mM) de 2-metil-3-piridinol y 6,6 g (18,6 mM) de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-α-D-xilopiranosilo en 40 ml de tolueno y 40 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a 60°C durante 18 horas y a continuación se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de acetato de etilo/hexano (7/3 y a continuación al 100% de acetato de etilo; v/v). De este modo se obtiene el producto esperado
40 en forma de un sólido de color beige (rendimiento = 7%).

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) 2,04 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,70 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H); 5,16 (m, 3H); 5,77 (t, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,37 (d, 1H); 8,19 (m, 1H).

Ejemplo 12**2-metil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 11, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido fino de color beige (rendimiento = 98%).

5 Punto de fusión = 187°C

$[\alpha]_D^{23} = -84^\circ$ (c = 0,2; DMSO)

Ejemplo 13**2-(fenilmetil)-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 2-(fenilmetil)-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 25%).

Punto de fusión = 163-166°C

$[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ (c = 1,00; CHCl₃)

Ejemplo 14**2-(fenilmetil)-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

15 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 13, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco roto (rendimiento = 54%).

Punto de fusión = 156°C

$[\alpha]_D^{20} = -97^\circ$ (c = 1,00; DMSO)

Ejemplo 15

20 **2-etil-6-metil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 2-etil-6-metil-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 19%).

Punto de fusión = 123-127°C

$[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$ (c = 1,00; CHCl₃)

25 **Ejemplo 16**

2-etil-6-metil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 15, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 58%).

Punto de fusión = 172-174°C

30 $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (c = 1,00; DMSO)

Ejemplo 17**5-cloro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 5-cloro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 29%). Punto de fusión = 160°C

35 $[\alpha]_D^{24} = -73^\circ$ (c = 0,48; CHCl₃)

Ejemplo 18**5-cloro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 17, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 90%).

Punto de fusión = 184°C

$[\alpha]_D^{24} = -82^\circ$ (c = 0,47; DMSO)

Ejemplo 19

2-ciano-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

- 5 Se prepara una solución de 1,7 g (14,17 mM) de 2-ciano-3-piridinol en 30 ml de acetonitrilo y se añaden, protegidos de la luz, 4,3 g (18,3 mM) de óxido de plata y 3 g de tamiz molecular 13X. La mezcla se agita durante 10 minutos a 50°C y a continuación se añaden 6,5 g (18,3 mM) de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosido y se mantiene la mezcla de reacción durante 18 horas con agitación a 50°C. La mezcla se enfría a continuación a temperatura ambiente y se filtra en adyuvante de filtración. El filtrado se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, una
10 solución N de sosa y a continuación con agua hasta pH neutro, y finalmente se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El aceite residual se cristaliza mediante adición de éter etílico. Se obtienen 0,89 g del producto esperado en forma de cristales de color beige (rendimiento = 16%).

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) δ: 8,43 (m, 1H); 7,53 (m, 2H); 5,49 (t, 1H); 5,30 (d, 1H); 5,19 (m, 2H); 3,18 (m, 1H); 2,76 (m, 1H); 2,10 (m, 9H).

- 15 El producto contiene una proporción reducida de derivados α, cuyo protón anomérico da señales a δ = 5,76 y δ = 5,63).

Ejemplo 20

2-ciano-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 20 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 19, se obtiene el producto esperado en forma de cristales de color blanco (rendimiento = 60%).

Punto de fusión = 174°C

$[\alpha]_D^{23} = -43^\circ$ (c = 0,30; DMSO)

Ejemplo 21

6-metil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

- 25 Operando de forma análoga al ejemplo 11, a partir de 6-metil-3-piridinol, se obtiene el producto en bruto que a continuación se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/éter etílico (1/1; v/v), y a continuación recristalización en acetato de etilo. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento = 20%).

Punto de fusión = 130°C

- 30 $[\alpha]_D^{22} = -65^\circ$ (c = 0,17; CHCl₃)

Ejemplo 22

6-metil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 21, se obtiene el producto esperado en forma de cristales de color blanco (rendimiento = 80%).

- 35 Punto de fusión = 233°C

$[\alpha]_D^{22} = -90^\circ$ (c = 0,155; CH₃OH)

Ejemplo 23

Éster metílico del ácido 5-[(2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-3-piridincarboxílico

- 40 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 5-hidroxi-3-piridincarboxilato de metilo, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color beige (rendimiento = 7%).

Punto de fusión = 50°C

$[\alpha]_D^{24} = -8^\circ$ (c = 0,3; CH₃OH)

Ejemplo 24**Éster etílico del ácido 5-[(5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-3-piridincarboxílico**

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 23, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo fino de color beige (rendimiento = 99%).

5 Punto de fusión = 137°C

$[\alpha]_D^{24} = -48^\circ$ (c = 0,3; CH₃OH)

Ejemplo 25**2-bromo-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 2-bromo-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 40%). Punto de fusión = 161°C

$[\alpha]_D^{22} = -66^\circ$ (c = 1,8; CHCl₃)

Ejemplo 26**2-bromo-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

15 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 25, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 85%).

Punto de fusión = 151°C

$[\alpha]_D^{22} = -51^\circ$ (c = 0,16; DMSO)

Ejemplo 27**2-nitro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

20 Operando de forma análoga al ejemplo 19, a partir de 2-nitro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco roto (rendimiento = 28%).

Punto de fusión = 178°C

$[\alpha]_D^{22} = -132^\circ$ (c = 0,25; CHCl₃)

Ejemplo 28

25 **6-metil-2-nitro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 6-metil-2-nitro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 11%).

Punto de fusión = 154°C

$[\alpha]_D^{21} = -92^\circ$ (c = 0,48; CHCl₃)

30 **Ejemplo 29**

3-piridinil 2,3,4-tris-O-(2-metilpropanoil)-5-tio-β-D-xilopiranosido

35 Se prepara una solución de 0,6 g (2,4 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 25 ml de piridina y se añaden 30 mg (0,24 mM) de 4-(dimetilamino)piridina. A continuación se añaden con agitación y a temperatura ambiente, 1,18 g (11 mM) de cloruro de 2-metilpropanoil. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 60°C, y a continuación se diluye con 60 ml de tolueno y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (75/25; v/v). De este modo se obtienen 810 mg del compuesto esperado (rendimiento = 73%).

RMN ¹H (300 MHz; DMSO) δ: 8,33 (m, 1H); 8,26 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,34 (m, 2H); 5,01 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,42 (m, 3H); 1,02 (m, 12H); 0,94 (t, 6H).

40

Ejemplo 29A**Metanosulfonato de 3-piridinil 2,3,4-tris-O-(2-metilpropanoil)-5-tio-β-D-xilopiranosido**

5 Se prepara una solución de 802 mg (1,76 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 29 en 5 ml de acetato de etilo y se añaden 2 ml de éter etílico, y a continuación una solución de 131 μl (1,78 mM) de ácido metanosulfónico en 4 ml de tetrahidrofurano. Se forma un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se agita 15 minutos y a continuación se enfría a 5°C y se filtra. De este modo se obtienen 768 mg de la sal esperada en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 81%).

Punto de fusión = 215°C

$[\alpha]_D^{24} = -70^\circ$ (c = 0,44; CH₃OH)

10 **Ejemplo 30****3-piridinil 2,3,4-tris-O-(3-metilbutanoil)-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 29, a partir de cloruro de 3-metilbutanoilo, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 53%).

15 RMN ¹H (300 MHz; DMSO) δ: 8,52 (m, 1H); 8,41 (m, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 6,00 (d, 1H); 5,40 (t, 1H); 5,30 (t, 1H); 5,00 (m, 1H); 3,00 (m, 2H); 2,12 (m, 6H); 1,95 (m, 3H); 0,82 (m, 18H).

Ejemplo 30A**Metanosulfonato de 3-piridinil 2,3,4-tris-O-(3-metilbutanoil)-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 29A, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 30, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 59%).

20 Punto de fusión = 164°C

$[\alpha]_D^{24} = -68^\circ$ (c = 0,28; CH₃OH)

Ejemplo 31**3-piridinil 2,3,4-tris-O-(metoxicarbonil)-5-tio-β-D-xilopiranosido**

25 Se prepara una suspensión de 0,3 g (1,23 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 10 ml de acetonitrilo y 10 ml de tetrahidrofurano y se añaden aproximadamente 30 mg de 4-(dimetilamino)piridina y 300 mg de tamiz molecular 4Å. A continuación se añaden 0,8 ml (7,5 mM) de pirocarbonato de dimetilo. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de acetato de etilo/hexano (7/3; v/v). De este modo se obtienen 0,25 g del compuesto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 50%).

30

Punto de fusión = 62°C

$[\alpha]_D^{23} = -78^\circ$ (c = 0,15; CHCl₃)

Ejemplo 31A**Clorhidrato de 3-piridinil 2,3,4-tris-O-(metoxicarbonil)-5-tio-β-D-xilopiranosido,**

35 Se prepara una solución de 560 mg (1,34 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 31 en 150 ml de éter etílico anhidro y se añaden 0,56 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en éter etílico (solución 2,3 N). La sal precipita en forma de un sólido muy fino, que se extrae con agua pura. La fase acuosa separada se liofiliza. De este modo se obtienen 550 mg del compuesto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 90%).

Punto de fusión = 155°C

40 $[\alpha]_D^{22} = -34^\circ$ (c = 0,55; DMSO)

Ejemplo 31B**Metanosulfonato de 3-piridinil 2,3,4-tris-O-(metoxicarbonil)-5-tio-β-D-xilopiranosido,**

5 Se prepara una solución de 200 mg (0,48 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 31 y se añaden 50 mg (0,52 mM) de una solución de ácido metanosulfónico en 4 ml de éter etílico y 0,2 ml de metanol. El precipitado formado se separa por filtración, se recoge en solución en agua y la solución se liofiliza. De este modo se obtienen 230 mg de la sal esperada en forma de un fino sólido de color blanco (rendimiento = 96%).

Punto de fusión = 148°C

$[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$ (c = 0,18 CH₃OH)

Ejemplo 32**10 Cloruro de 1-[[[(dimetilamino)carbonil]oxi]metil]-3-[(5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]piridinio**

Se mezcla 1 g (4,1 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 100 ml de acetonitrilo. Se añaden 0,62 g (4,1 mM) de yoduro de sodio y 0,68 g (4,9 mM) de formiato de clorometil(dimetilamino). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, y a continuación se filtra. El filtro se aclara con 20 ml de diclorometano y 20 ml de metanol y los filtrados reunidos se percolan en una columna de resina Dowex 1X8-200 Cl⁻, y a continuación se concentran a presión reducida. El residuo de evaporación se tritura en acetona. El sólido formado se separa por filtración, se recoge en solución en agua y se liofiliza. De este modo se obtienen 800 mg del compuesto esperado en forma de un sólido fino de color beige (rendimiento = 51%). Punto de fusión = 117°C

$[\alpha]_D^{24} = -77^\circ$ (c = 0,22 CH₃OH)

Ejemplo 33**20 Pivalato de 3-piridinil 2,3,4-tris-O-(2,2-dimetilpropanoil)-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Se prepara una solución de 1 g (4,11 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 20 ml de piridina y se añade 1 g de tamiz molecular 4Å, y a continuación 7,6 ml (37 mM) de anhídrido trimetilacético y 30 mg (0,24 mM) de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtra a continuación, el filtro se aclara con 20 ml de metanol y los filtrados se concentran a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (55/45; v/v). De este modo se obtienen 600 mg del triéster esperado en forma de la sal con el ácido trimetilacético (pivalato). Rendimiento = 24% (polvo de color blanco).

Punto de fusión = 140°C

30 $[\alpha]_D^{25} = -56^\circ$ (c = 0,50; CH₃OH)

Ejemplo 34**6-metil-2-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 6-metil-2-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 10%).

35 Punto de fusión = 106°C

$[\alpha]_D^{22} = -50^\circ$ (c = 0,25; CHCl₃)

Ejemplo 35**6-metil-2-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

40 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 34, se obtiene el producto esperado después de la liofilización en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 90%).

Punto de fusión = 54°C

$[\alpha]_D^{25} = -63^\circ$ (c = 0,26; DMSO)

Ejemplo 36**2-cloro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 37%).

5 Punto de fusión = 160°C

$$[\alpha]_D^{21} = -108^\circ \text{ (c = 0,43; CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Ejemplo 37**2-cloro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 36, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 97%).

Punto de fusión = 153°C

$$[\alpha]_D^{23} = -44^\circ \text{ (c = 0,44; DMSO)}$$

Ejemplo 38**2-(dimetilaminometil)-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

15 Operando de forma análoga al ejemplo 11, a partir de 2-(dimetilaminometil)-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento = 12%).

Punto de fusión = 105°C

$$[\alpha]_D^{21} = -74^\circ \text{ (c = 0,41; CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Ejemplo 39

20 **2-(dimetilaminometil)-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 38, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 90%).

Punto de fusión = 79°C

$$[\alpha]_D^{23} = -48^\circ \text{ (c = 0,40; DMSO)}$$

25 **Ejemplo 40**

6-(trifluorometil)-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 6-(trifluorometil)-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 28%).

Punto de fusión = 156°C

30 $[\alpha]_D^{30} = -6^\circ \text{ (c = 0,69; CHCl}_3\text{)}$

Ejemplo 41**6-(trifluorometil)-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 40, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color beige (rendimiento = 97%).

35 Punto de fusión = 170-175°C

$$[\alpha]_D^{23} = -78^\circ \text{ (c = 0,40; DMSO)}$$

Ejemplo 42**5-cloro-2-ciano-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 5-cloro-2-ciano-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 11%).

5 Punto de fusión = 171°C

$$[\alpha]_D^{23} = -137^\circ \text{ (c = 0,17; CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Ejemplo 43**5-cloro-2-ciano-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 42, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco roto (rendimiento = 52%).

Punto de fusión = 122°C

$$[\alpha]_D^{20} = -71^\circ \text{ (c = 0,28; CH}_3\text{OH)}$$

Ejemplo 44**4-ciano-2-metil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

15 Operando de forma análoga al ejemplo 5, a partir de 4-ciano-2-metil-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido marrón (rendimiento = 59%).

Punto de fusión = 109-113°C

$$[\alpha]_D^{23} = -4,8^\circ \text{ (c = 0,50; CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Ejemplo 45

20 **4-ciano-2-metil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 44, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido rosa pálido (rendimiento = 45%).

Punto de fusión = 161°C

$$[\alpha]_D^{23} = -2,5^\circ \text{ (c = 0,50; CH}_3\text{OH)}$$

25 **Ejemplo 46**

2-fluoro-6-metil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 2-fluoro-6-metil-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 7%).

Punto de fusión = 139°C

30 $[\alpha]_D^{28} = -98^\circ \text{ (c = 0,25; CHCl}_3\text{)}$

Ejemplo 47**2-fluoro-6-metil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 46, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 79%).

35 Punto de fusión = 167-170°C

$$[\alpha]_D^{31} = -85^\circ \text{ (c = 0,22; DMSO)}$$

Ejemplo 48**5-fluoro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 5-fluoro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 20%).

5 Punto de fusión = 143°C

$$[\alpha]_D^{25} = -78^\circ \text{ (c = 0,51; CHCl}_3\text{)}$$

Ejemplo 49**5-fluoro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 48, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 85%).

Punto de fusión = 182-183°C

$$[\alpha]_D^{25} = -95^\circ \text{ (c = 0,51; CH}_3\text{OH)}$$

Ejemplo 50**5-ciano-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

15 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 5-ciano-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 24%).

Punto de fusión = 147°C

$$[\alpha]_D^{20} = +3,6^\circ \text{ (c = 0,34; CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Ejemplo 51

20 **5-ciano-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 50, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 52%).

Punto de fusión = 149°C

$$[\alpha]_D^{20} = +3^\circ \text{ (c = 0,10; CH}_3\text{OH)}$$

25 **Ejemplo 52**

6-cloro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 6-cloro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 18%). Punto de fusión = 141°C

$$[\alpha]_D^{23} = -64^\circ \text{ (c = 0,50; CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

30 **Ejemplo 53**

6-cloro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 52, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 89%).

Punto de fusión = 218°C

35 $[\alpha]_D^{23} = -70^\circ \text{ (c = 0,50; DMSO)}$

Ejemplo 54**4-ciano-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 4-ciano-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 7%). Punto de fusión = 167°C

$$[\alpha]_D^{23} = -148^\circ \text{ (c = 0,15; CHCl}_3\text{)}$$

Ejemplo 55**4-ciano-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

5 Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 54, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 60%).

Punto de fusión = 157°C

$$[\alpha]_D^{23} = 35^\circ \text{ (c = 0,08; DMSO)}$$

Ejemplo 56**5-metil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 5-metil-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de cristales de color crema (rendimiento = 11%).

Punto de fusión = 134°C

$$[\alpha]_D^{24} = -35^\circ \text{ (c = 0,16; DMSO)}$$

Ejemplo 57

15 **5-metil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 56, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 72%).

Punto de fusión = 213°C

$$[\alpha]_D^{25} = -106^\circ \text{ (c = 0,20; DMSO)}$$

20 **Ejemplo 58**

2-cloro-5-fluoro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 2-cloro-5-fluoro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 11%).

Punto de fusión = 185°C

25 $[\alpha]_D^{27} = -93^\circ \text{ (c = 0,11; DMSO)}$

Ejemplo 59**2-cloro-5-fluoro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 58, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 65%).

30 Punto de fusión = 143°C

$$[\alpha]_D^{30} = -79^\circ \text{ (c = 0,18; DMSO)}$$

Ejemplo 60**6-fluoro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

35 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 6-fluoro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de cristales de color blanco (rendimiento = 5%).

Punto de fusión = 123°C

$$[\alpha]_D^{28} = -39^\circ \text{ (c = 0,17; DMSO)}$$

Ejemplo 61**6-fluoro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 60, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido ligero blanco (rendimiento = 74%).

5 Punto de fusión = 209-210°C

$[\alpha]_D^{27} = -119^\circ$ (c = 0,14; DMSO)

Ejemplo 62**N-[5-[(2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-2-piridinil]acetamida**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de N-(5-hidroxi-2-piridinil)acetamida, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 11%).

Punto de fusión = 132-133°C

$[\alpha]_D^{32} = -1,6^\circ$ (c = 0,20; DMSO)

Ejemplo 63**N-[5-[(5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-2-piridinil]acetamida**

15 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 62, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 31%).

Punto de fusión = 209°C

$[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$ (c = 0,40; DMSO)

Ejemplo 64

20 **N-[5-[(2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-2-piridinil]metanosulfonamida**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de N-(5-hidroxi-2-piridinil)metanosulfonamida, se obtiene el producto esperado en forma de escamas de color blanco (rendimiento = 12%).

Punto de fusión = 185-190°C

$[\alpha]_D^{28} = -5,5^\circ$ (c = 0,30; DMSO)

25 **Ejemplo 65**

N-[5-[(5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-2-piridinil]metanosulfonamida

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 64, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 83%).

Punto de fusión = 201-204°C

30 $[\alpha]_D^{27} = -48^\circ$ (c = 0,30; DMSO)

Ejemplo 66**4-(trifluorometil)-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 4-(trifluorometil)-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 9%).

35 Punto de fusión = 198°C

$[\alpha]_D^{32} = -72^\circ$ (c = 0,27; DMSO)

Ejemplo 67**4-(trifluorometil)-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 66, se obtiene el producto esperado en forma de agujas de color blanco (rendimiento = 60%).

5 Punto de fusión = 191°C

$[\alpha]_D^{32} = -34^\circ$ (c = 0,30; DMSO)

Ejemplo 68**2-fluoro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 11, a partir de 2-fluoro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 32%).

Punto de fusión = 160°C

$[\alpha]_D^{28} = -86^\circ$ (c = 0,20; CHCl₃)

Ejemplo 69**2-fluoro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

15 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 68, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido ligero blanco (rendimiento = 31%).

Punto de fusión = 85-87°C

$[\alpha]_D^{28} = -40^\circ$ (c = 0,30; CH₃OH)

Ejemplo 70

20 **2,6-dimetil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 2,6-dimetil-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 7%).

Punto de fusión = 139-140°C

$[\alpha]_D^{29} = -40^\circ$ (c = 0,20; DMSO)

25 **Ejemplo 71**

2,6-dimetil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 70, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 91%).

Punto de fusión = 186°C

30 $[\alpha]_D^{26} = -64^\circ$ (c = 0,20; DMSO)

Ejemplo 72**6-cloro-5-fluoro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 6-cloro-5-fluoro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de escamas de color blanco (rendimiento = 43%).

35 Punto de fusión = 158-162°C

$[\alpha]_D^{27} = -21^\circ$ (c = 0,30; DMSO)

Ejemplo 73**6-cloro-5-fluoro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 72, se obtiene el producto esperado en forma de agujas de color blanco (rendimiento = 26%).

5 Punto de fusión = 198-200°C

$[\alpha]_D^{27} = -68^\circ$ (c = 0,10; DMSO)

Ejemplo 74**6-metoxi-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Se prepara una mezcla de 100 mg (0,8 mM) de 6-metoxi-3-piridinol, 568 mg (1,6 mM) de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-α-D-xilopiranosilo, 50 mg (0,16 mM) de cloruro de bencil-tributilamonio en 2 ml de cloroformo y se añaden 552 mg (4 mM) de carbonato de potasio, y a continuación 30 μl de agua. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 50°C, y a continuación una noche a temperatura ambiente. Se añaden 8 ml de cloroformo y la fase orgánica obtenida se lava con agua y con una solución de bicarbonato de sodio, y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se recoge en 8 ml de metanol a 50°C y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (8/2; v/v). De este modo se obtienen 100 mg de un aceite amarillo que se purifica de nuevo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5; v/v) para dar 71 mg del compuesto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 22%)

20 Punto de fusión = 159-161°C

$[\alpha]_D^{24} = -98^\circ$ (c = 0,10; DMSO)

Ejemplo 75**6-ciano-5-fluoro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

25 Operando de forma análoga al ejemplo 5, a partir de 6-ciano-5-fluoro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 38%).

Punto de fusión = 176-177°C

$[\alpha]_D^{29} = -37^\circ$ (c = 0,37; DMSO)

Ejemplo 76**6-ciano-5-fluoro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

30 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 75, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 64%).

Punto de fusión = 155-156°C

$[\beta]_D^{29} = -72^\circ$ (c = 0,44; DMSO)

Ejemplo 77**6-ciano-2-metil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

35 Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 6-ciano-2-metil-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 27%).

Punto de fusión = 128-131°C

$[\alpha]_D^{30} = -58^\circ$ (c = 0,21; DMSO)

Ejemplo 78**6-ciano-2-metil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

40 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 77, se obtiene el producto esperado en forma de agujas de color blanco (rendimiento = 47%).

Punto de fusión = 193-195°C

$[\alpha]_D^{25} = -80^\circ$ (c = 0,19; DMSO)

Ejemplo 79

2-ciano-5-fluoro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

- 5 Operando de forma análoga al ejemplo 5, a partir de 2-ciano-5-fluoro-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 17%).

Punto de fusión = 150°C

$[\alpha]_D^{30} = -75^\circ$ (c = 0,30; DMSO)

Ejemplo 80

- 10 **2-ciano-5-fluoro-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 79, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 57%).

Punto de fusión = 94°C

$[\alpha]_D^{27} = -27^\circ$ (c = 0,30; DMSO)

- 15 **Ejemplo 81**

4-metil-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 4-metil-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color beige (rendimiento = 14%). Punto de fusión = 150°C

$[\alpha]_D^{30} = -65^\circ$ (c = 0,21; DMSO)

- 20 **Ejemplo 82**

4-metil-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 81, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 90%).

Punto de fusión = 236°C

- 25 $[\alpha]_D^{31} = -88^\circ$ (c = 0,20; DMSO)

Ejemplo 83

6-ciano-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 6-ciano-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 24%).

- 30 Punto de fusión = 147°C

$[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (c = 0,28; DMSO)

Ejemplo 84

6-ciano-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 35 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 83, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 77%).

Punto de fusión = 179-180°C

$[\alpha]_D^{30} = -77^\circ$ (c = 0,25; DMSO)

Ejemplo 85**5-(trifluorometil)-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de 5-(trifluorometil)-3-piridinol, se obtiene el producto esperado en forma de cristales de color blanco (rendimiento = 31%).

5 Punto de fusión = 111-112°C

$[\alpha]_D^{28} = -37^\circ$ (c = 0,30; DMSO)

Ejemplo 86**5-(trifluorometil)-3-piridinil 5-tio-β-D-xilopiranosido**

10 Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 85, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido esponjoso blanco (rendimiento = 88%).

Punto de fusión = 160-161°C

$[\alpha]_D^{25} = -79^\circ$ (c = 0,32; DMSO)

Ejemplo 87**3-piridinil 2,3,4-tris-O-(etoxicarbonil)-5-tio-β-D-xilopiranosido**

15 Se prepara una suspensión de 500 mg (2,05 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 5 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de acetonitrilo y se añaden 25 mg (2,5 mM) de 4-(dimetilamino)piridina. A continuación se añaden progresivamente con agitación y a temperatura ambiente, 1,83 ml (12,3 mM) de pirocarbonato de dietilo; La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas y a continuación se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda
20 de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (7/3; v/v). De este modo se obtienen 638 mg del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro que cristaliza lentamente (rendimiento = 67%)

Punto de fusión = 41°C

$[\alpha]_D^{22} = -55^\circ$ (c = 0,31; CH₂Cl₂)

Ejemplo 88

25 **2-cloro-3-piridinil 2,3,4-tris-O-(etoxicarbonil)-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 87, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 37, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 87%).

Punto de fusión = 49-52°C

$[\alpha]_D^{25} = -78^\circ$ (c = 0,40; CHCl₃)

30 **Ejemplo 89**

6-(trifluorometil)-3-piridinil 2,3,4-tris-O-(etoxicarbonil)-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 87, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 41, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido de color blanco (rendimiento = 89%).

Punto de fusión = 55-57°C

35 $[\alpha]_D^{26} = -76^\circ$ (c = 0,36; CHCl₃)

Ejemplo 90**2-ciano-3-piridinil 2,3,4-tris-O-(etoxicarbonil)-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 87, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 20, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido incoloro (rendimiento = 81%).

40 Punto de fusión = 44-48°C

$[\alpha]_D^{25} = -76^\circ$ (c = 0,42; CHCl₃)

Ejemplo 91**3-piridinil 2,3,4-tri-O-[(1-piperidinil)acetil]-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Se prepara una mezcla de 4,64 g (24,2 mM) de EDCI [clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida] y 2,34 g (23,2 mM) de trietilamina en 100 ml de diclorometano, y a continuación se añaden con agitación, 1,22 g (5,04 M) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 2, 3,46 g (24,2 mM) de ácido 1-piperidinacético, 3,33 g (24,7 mM) de HOBT (1-hidroxibenzotriazol) y 0,92 g de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se filtra y el filtrado se lava con agua (2 veces), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (95/5; v/v). De este modo se obtiene un aceite que cristaliza después de trituración en éter isopropílico para dar 670 mg del compuesto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 21%)

Punto de fusión = 116°C

$[\alpha]_D^{28} = -21^\circ$ (c = 0,17 ; DMSO)

Ejemplo 92**3-piridinil 2,3,4-tri-O-propanoil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 29, a partir de cloruro de propanoil, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo crema (rendimiento = 21%).

Punto de fusión = 104°C

$[\alpha]_D^{23} = -72^\circ$ (c = 0,38; CHCl₃)

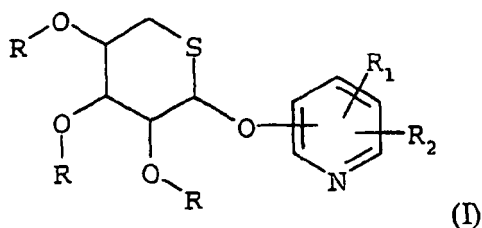
Ejemplo 93**3-piridinil 2,3,4-tri-O-butanoil-5-tio-β-D-xilopiranosido**

Operando de forma análoga al ejemplo 29, a partir de cloruro de butanoil, se obtiene el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 34%).

Punto de fusión = 70°C

$[\alpha]_D^{27} = -26^\circ$ (c = 0,15; DMSO)

Las estructuras de los compuestos de fórmula I descritos anteriormente se recogen en la siguiente tabla (P indica la posición del grupo D o L-xilosa en el anillo de piridina):



| Ejemplo | R1 | R2 | P | R | Sal |
|---------|----|----|-------|----|-------|
| 1 | H | H | 3 (D) | Ac | - |
| 1A | H | H | 3 (D) | Ac | Ms |
| 2 | H | H | 3 (D) | H | - |
| 2A | H | H | 3 (D) | H | Ms |
| 2B | H | H | 3 (D) | H | HSulf |
| 2C | H | H | 3 (D) | H | Clo |

ES 2 368 693 T3

| Ejemplo | R1 | R2 | P | R | Sal |
|---------|---------------------------------|-------------------|-------|--|---------|
| 2D | H | H | 3 (D) | H | Bromh |
| 3 | H | H | 3 (L) | Ac | - |
| 4 | H | H | 3 (L) | H | - |
| 5 | H | H | 2 (D) | Ac | - |
| 6 | H | H | 2 (D) | H | - |
| 7 | H | H | 3 (D) | Ac | N-Óxido |
| 8 | H | H | 3 (D) | H | N-Óxido |
| 9 | H | H | 4 (D) | Ac | - |
| 10 | H | H | 4 (D) | H | - |
| 11 | 2CH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 12 | 2CH ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 13 | 2-Bn | H | 3 (D) | Ac | - |
| 14 | 2-Bn | H | 3 (D) | H | - |
| 15 | 2-C ₂ H ₅ | 4-CH ₃ | 3 (D) | Ac | - |
| 16 | 2-C ₂ H ₅ | 4-CH ₃ | 3 (D) | H | - |
| 17 | 5-Cl | H | 3 (D) | Ac | - |
| 18 | 5-Cl | H | 3 (D) | H | - |
| 19 | 2-CN | H | 3 (D) | Ac | - |
| 20 | 2-CN | H | 3 (D) | H | - |
| 21 | 6-CH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 22 | 6-CH ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 23 | 5-COOCH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 24 | 5-COOCH ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 25 | 2-Br | H | 3 (D) | Ac | |
| 26 | 2-Br | H | 3 (D) | H | - |
| 27 | 2-NO ₂ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 28 | 2-NO ₂ | 6-CH ₃ | 3 (D) | Ac | - |
| 29 | H | H | 3 (D) | (CH ₃) ₂ CHCO | - |
| 29A | H | H | 3 (D) | (CH ₃) ₂ CHCO | Ms |
| 30 | H | H | 3 (D) | (CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CO | |
| 30A | H | H | 3 (D) | (CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CO | Ms |
| 31 | H | H | 3 (D) | COOCH ₃ | |
| 31A | H | H | 3 (D) | COOCH ₃ | Clor |
| 31B | H | H | 3 (D) | COOCH ₃ | Ms |

ES 2 368 693 T3

| Ejemplo | R1 | R2 | P | R | Sal |
|---------|---|-------------------|-------|-------------------------------------|-------------------------|
| 32 | H | H | 3 (D) | H | Cl ⁻ Cuatern |
| 33 | H | H | 3 (D) | CO-C(CH ₃) ₃ | piv |
| 34 | 6-CH ₃ | H | 2 (D) | Ac | - |
| 35 | 6-CH ₃ | H | 2 (D) | H | - |
| 36 | 2-Cl | H | 3 (D) | Ac | - |
| 37 | 2-Cl | H | 3 (D) | H | - |
| 38 | 2-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 39 | 2-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | H | 3 (D) | H | - |
| 40 | 6-CF ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 41 | 6-CF ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 42 | 5-Cl | 2-CN | 3 (D) | Ac | - |
| 43 | 5-Cl | 2-CN | 3 (D) | H | - |
| 44 | 4-CN | 2-CH ₃ | 3 (D) | Ac | - |
| 45 | 4-CN | 2-CH ₃ | 3 (D) | H | - |
| 46 | 2-F | 6-CH ₃ | 3 (D) | Ac | - |
| 47 | 2-F | 6-CH ₃ | 3 (D) | H | - |
| 48 | 5-F | H | 3 (D) | Ac | - |
| 49 | 5-F | H | 3 (D) | H | - |
| 50 | 5-CN | H | 3 (D) | Ac | - |
| 51 | 5-CN | H | 3 (D) | H | - |
| 52 | 6-Cl | H | 3 (D) | Ac | - |
| 53 | 6-Cl | H | 3 (D) | H | - |
| 54 | 4-CN | H | 3 (D) | Ac | - |
| 55 | 4-CN | H | 3 (D) | H | - |
| 56 | 5-CH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 57 | 5-CH ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 58 | 2-Cl | 5-F | 3 (D) | Ac | - |
| 59 | 2-Cl | 5-F | 3 (D) | H | - |
| 60 | 6-F | H | 3 (D) | Ac | - |
| 61 | 6-F | H | 3 (D) | H | - |
| 62 | 6-NH-CO-CH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 63 | 6-NH-CO-CH ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 64 | 6-NH-SO ₂ -CH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 65 | 6-NH-SO ₂ -CH ₃ | H | 3 (D) | H | - |

ES 2 368 693 T3

| Ejemplo | R1 | R2 | P | R | Sal |
|---------|--------------------|-------------------|-------|-----------------------------------|-----|
| 66 | 4-CF ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 67 | 4-CF ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 68 | 2-F | H | 3 (D) | Ac | - |
| 69 | 2-F | H | 3 (D) | H | - |
| 70 | 2-CH ₃ | 6-CH ₃ | 3 (D) | Ac | - |
| 71 | 2-CH ₃ | 6-CH ₃ | 3 (D) | H | - |
| 72 | 5-F | 6-Cl | 3 (D) | Ac | - |
| 73 | 5-F | 6-Cl | 3 (D) | H | - |
| 74 | 6-OCH ₃ | H | 3 (D) | H | |
| 75 | 5-F | 6-CN | 3 (D) | Ac | |
| 76 | 5-F | 6-CN | 3 (D) | H | |
| 77 | 2-CH ₃ | 6-CN | 3 (D) | Ac | |
| 78 | 2-CH ₃ | 6-CN | 3 (D) | H | |
| 79 | 2-CN | 5-F | 3 (D) | Ac | |
| 80 | 2-CN | 5-F | 3 (D) | H | |
| 81 | 4-CH ₃ | H | 3 (D) | Ac | |
| 82 | 4-CH ₃ | H | 3 (D) | H | |
| 83 | 6-CN | H | 3 (D) | Ac | |
| 84 | 6-CN | H | 3 (D) | H | |
| 85 | 5-CF ₃ | H | 3 (D) | Ac | |
| 86 | 5-CF ₃ | H | 3 (D) | H | |
| 87 | H | H | 3 (D) | -COOC ₂ H ₅ | |
| 88 | 2-Cl | H | 3 (D) | -COOC ₂ H ₅ | |
| 89 | 6-CF ₃ | H | 3 (D) | -COOC ₂ H ₅ | |
| 90 | 2-CN | H | 3 (D) | -COOC ₂ H ₅ | |
| 91 | H | H | 3 (D) | COCH ₂ -pip | |
| 92 | H | H | 3 (D) | COC ₂ H ₅ | |
| 93 | H | H | 3 (D) | COC ₃ H ₇ | |

Ac = acetilo

Bn = bencilo (fenilmetilo)

Pip = 1-piperacínilo

Ms = metanosulfonato

Clor = clorhidrato

Brom = bromhidrato

| Ejemplo | R1 | R2 | P | R | Sal |
|--|----|----|---|---|-----|
| Cuatern = sal de piridinio cuaternario | | | | | |
| HSulf = hemisulfato | | | | | |
| Piv = pivalato | | | | | |

La actividad antitrombótica de los compuestos de acuerdo con la invención se estudió *in vivo* en ratas gracias a un ensayo que reproduce una trombosis venosa.

5 La trombosis venosa se indujo de acuerdo con el protocolo descrito en el documento Thromb. Haemost. 1992, 67(1), 176-179. La actividad por vía intravenosa o por vía oral se estudió de acuerdo con el siguiente protocolo operatorio:

10 El experimento se realiza en ratas Wistar macho, no en ayunas, que pesaban de 250 a 280 g y distribuidas en grupos de 10 animales cada uno. Los productos a ensayar se administran por vía oral (entubado) en solución o en suspensión en suero fisiológico, o mediante inyección intravenosa, en solución en suero fisiológico o en una mezcla de PEG 400/agua. La concentración de los compuestos se calcula para hacer que se absorba una cantidad de solución de 2 ml/kg por vía oral y 1 ml/kg por inyección intravenosa. Se induce una trombosis a un tiempo T (0,5, 2, 4 u 8 horas) después de la administración del producto y el trombo formado se extrae y se pesa. Para inducir esta trombosis, se realiza una estasis venosa con hipercoagulación, de acuerdo con la técnica descrita por WESSLER (J Applied Physiol. 1959, 943-946) utilizando como agente hipercoagulante una solución de factor X activado (Xa), suministrado por la compañía Biogenic (Montpellier), y dosificada a 7,5 nKat/kg. La estasis venosa se realiza exactamente 15 segundos después de la inyección del agente hipercoagulante. La actividad de los compuestos ensayados se controló a diferentes dosis, después de que se hayan administrado por vía oral (*p.o.*) o por vía intravenosa (*i.v.*). La inducción de la trombosis se realizó 2 horas o 4 horas después de la administración del compuesto por vía oral y 2 horas después de la administración del compuesto por vía intravenosa. Como ejemplo, los resultados de los ensayos anteriores se presentan en las siguientes tablas para compuestos cualesquiera de acuerdo con la invención (la actividad se expresa mediante el porcentaje de inhibición de la formación del trombo, observe en presencia del compuesto de acuerdo con la invención, con respecto al peso del trombo formado en ausencia del compuesto).

15

20

Tabla I: Actividad por vía oral

| Ejemplo | Dosis (mg/kg) | Tiempo (h) | Actividad % |
|---------|---------------|------------|-------------|
| 1A | 6 | 4 | 51 |
| 2 | 3 | 4 | 91 |
| 2 | 1,5 | 4 | 67 |
| 2C | 6 | 4 | 55 |
| 2A | 4,2 | 2 | 96 |
| 12 | 3 | 4 | 52 |
| 18 | 3 | 4 | 46 |
| 20 | 3 | 4 | 50 |
| 31A | 5,6 | 4 | 63 |
| 31B | 8 | 4 | 94 |
| 36 | 6 | 2 | 91 |
| 37 | 6 | 2 | 96 |
| 41 | 6 | 2 | 97 |
| 49 | 6 | 2 | 90 |
| 93 | 6 | 2 | 81 |

Tabla II: Actividad por vía intravenosa

| Ejemplo | Dosis (mg/kg) | Tiempo (h) | Actividad % |
|---------|---------------|------------|-------------|
| 1A | 4 | 2 | 83 |
| 2 | 2,5 | 2 | 72 |
| 2A | 2,5 | 2 | 68 |
| 2A | 5 | 2 | 94 |
| 2C | 2,5 | 2 | 72 |
| 2C | 4 | 2 | 95 |
| 31B | 5 | 2 | 88 |

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención presentan una actividad antitrombótica venosa, a la vez por vía oral y por vía intravenosa.

5 La presente invención tiene por objeto, por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención así como sus sales con un ácido, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamento. El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables podrá utilizarse para la preparación de un medicamento antitrombótico para, en particular, el tratamiento o la prevención de trastornos de la circulación venosa y, particularmente, para corregir algunos parámetros hematológicos sensibles a nivel venoso.

10 La presente invención también tiene por objeto, por lo tanto, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones farmacéuticas contienen en general excipientes adecuados. Dichos excipientes se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseados, en particular oral o inyectable.

15 Estas composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con los métodos convencionales bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse con excipientes fisiológicamente aceptables para obtener una forma inyectable a utilizar directamente, una forma inyectable a preparar extemporáneamente o una forma sólida para administración por vía oral tal como, por ejemplo, una cápsula dura o un comprimido.

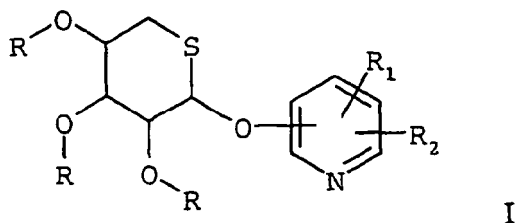
20 Como ejemplo, una forma inyectable puede prepararse preferentemente mediante liofilización de una solución filtrada y esterilizada que contiene el compuesto de acuerdo con la invención y un excipiente soluble en cantidad necesaria y suficiente para obtener una solución isotónica después de la adición extemporánea de agua para inyección. Una forma administrable por vía oral se presentará preferentemente en forma de una cápsula dura que contiene el compuesto de la invención triturado finamente o mejor, micronizado, y mezclado con excipientes conocidos por el experto en la materia, tal como por ejemplo lactosa, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio.

25 Para obtener el efecto terapéutico o profiláctico deseado, cada dosis unitaria puede contener de 10 a 500 mg de al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

30

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de tioxilosa, **caracterizados porque** se seleccionan entre
a) los compuestos de fórmula:



5 en la que:

- el grupo pentapiranosilo representa un grupo 5-tio-β-D-xilopiranosilo o un grupo 5-tio-β-L-xilopiranosilo,
- R representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de C₂-C₆, un grupo acetilo sustituido por un heterociclo nitrogenado o un grupo -COOR',
- 10 - R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo aromático, un grupo COOR', un grupo -CH₂-NR'R'', un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo -NH-CO-R', o un grupo -NH-SO₂-R',
- R' y R'' representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₄,

b) sus sales de adición, óxidos o sales de amonio cuaternario.

- 15 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el grupo pentapiranosilo representa un grupo 5-tio-β-D-xilopiranosilo o un grupo 5-tio-β-L-xilopiranosilo,

R representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de C₂-C₆, o un grupo -COOR',

R' representa un grupo alquilo de C₁-C₃,

- 20 R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, o un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo aromático.

3. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado porque** el grupo pentapiranosilo es el grupo 5-tio-β-D-xilopiranosilo.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el grupo pentapiranosilo está en la posición 3 del heterociclo de piridina.

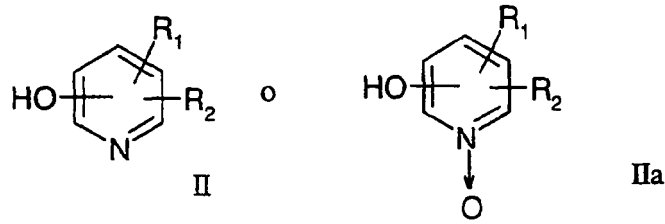
- 25 5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno.

6. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** R representa un átomo de hidrógeno.

- 30 7. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** R representa un grupo -COCH₃, un grupo -COOCH₃ o un grupo COOC₂H₅.

8. Procedimiento de fabricación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** comprende las etapas que consisten en:

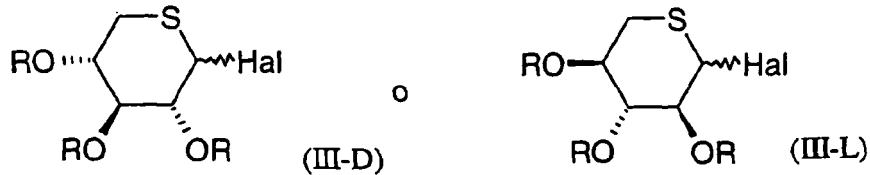
a) hacer reaccionar a un piridinol de fórmula:



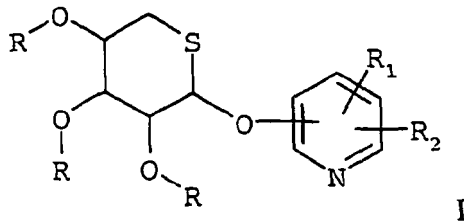
en la que

- 5
- R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo aromático, un grupo COOR', un grupo -CH₂-NR'R'', un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo -NH-CO-R', o un grupo -NH-SO₂-R',
 - R' y R'' representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₄,

con un derivado de 5-tioxilopiranososa de fórmula:

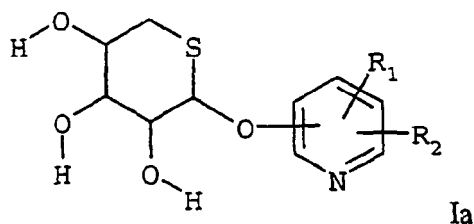


- 10
- en la que Hal representa un halógeno, preferentemente bromo y R representa un grupo acilo de C₂-C₆, en un disolvente aprótico, en presencia de una sal de plata o de una sal de zinc en medio anhidro, a una temperatura comprendida entre 25 y 80°C y durante de 1 a 10 horas, para obtener el compuesto de fórmula I o el N-óxido correspondiente:



- 15
- en la que el grupo pentapiranososa representa D- o L-5-tioxilopiranososa, y R, R₁, R₂ conservan el mismo significado que en los compuestos de partida;

b) en caso necesario, hacer reaccionar al compuesto de fórmula I obtenido anteriormente con una solución de amoníaco en metanol para obtener el compuesto de fórmula:



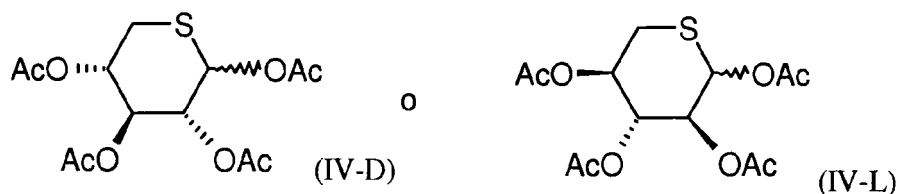
en la que R₁ y R₂ conservan el mismo significado que anteriormente;

c) en caso necesario, hacer reaccionar a uno de los compuestos I o la obtenidos anteriormente con un ácido para obtener la sal de adición correspondiente;

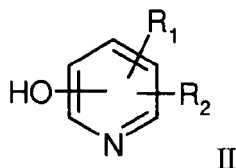
5 d) en caso necesario, hacer reaccionar a uno de los compuestos de fórmula I o la obtenidos anteriormente con un halogenuro orgánico para obtener la sal de amonio correspondiente.

9. Procedimiento de fabricación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** comprende las etapas que consisten en:

a) hacer reaccionar a la tetra-O-acetil-5-tioxilopiranososa de fórmula:



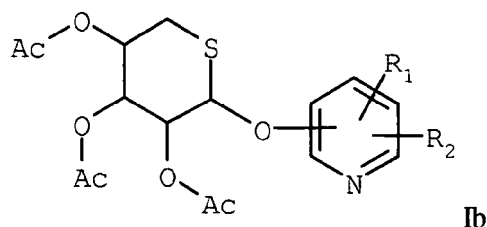
10 en la que Ac representa el grupo acetilo con un compuesto de fórmula:



en la que

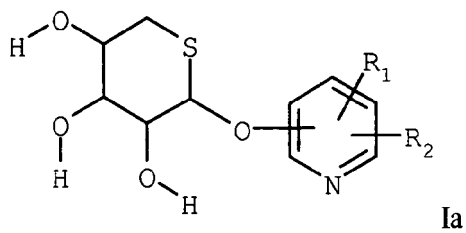
- 15
- R₁ y R₂ representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, trifluorometilo, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo aromático, un grupo COOR', un grupo -CH₂-NR'R'', un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo -NH-CO-R', o un grupo -NH-SO₂-R',
 - R' y R'' representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₄,

en un disolvente aprótico, en presencia de un catalizador de tipo ácido de Lewis, a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C y durante de 1 a 2 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



20 en la que R₁ y R₂ conservan el mismo significado que en los compuestos de partida;

b) en caso necesario, hacer reaccionar al compuesto de fórmula I obtenido anteriormente con metilato de sodio en metanol para obtener el compuesto de fórmula:



en la que R_1 y R_2 conservan el mismo significado que anteriormente;

c) en caso necesario, hacer reaccionar a uno de los compuestos I o la obtenidos anteriormente con un ácido para obtener la sal de adición correspondiente.

5 10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización como medicamento.

11. Utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trombosis, particularmente trombosis venosas.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente Europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

5 **Documentos de patentes citados en la descripción**

- US 5101048 A [0002]
- EP 051023 B1 [0002]
- US 4877808 [0002]
- EP 421829 [0002]

Bibliografía no relativa a patentes citada en la descripción

- *J. Med. Chem.*, vol. 36 (7), 898-903 [0002]
- *J. Biol. Chem.*, vol. 270 (6), 2662-68 [0002]
- *Thromb. Haemost.*, 1999, vol. 81, 945-950 [0002]
- **HELFERICH.** The Carbohydrate, Chemistry and Biochemistry. Academic Press, 1972, 292-294 [0023]
- **KOENIGS-KNORR.** THE CARBOHYDRATE, CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY. 295-299 [0023]
- *Thromb. Haemost.*, 1992, vol. 67(1), 176-179 [0149]
- **WESSLER.** *J. Applied Physiol.*, 1959, 943-946 [0150]