CASE 1424 A

268422

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE GLUCOSAMINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

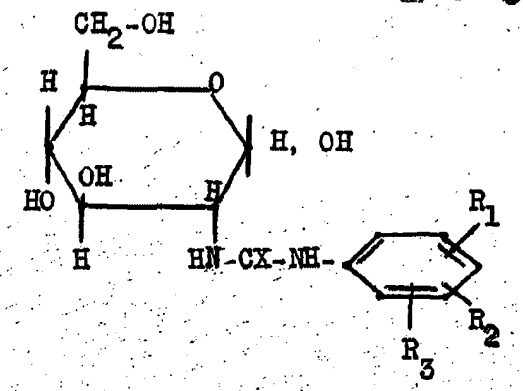
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de glucosamina, así como a los compuestos obtenibles por este procedimiento.

Se ha descubierto de manera sorprendente, que se obtienen nuevos derivados de glucosamina dotados de valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antiflogística, antipirética y antagonista de la serotonina, correspondientes a la fórmula general

268422



I

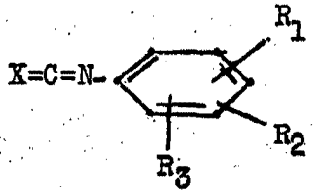
en la que

R_1 significa un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi inferior, un radical trifluorometilo o un grupo nitro,

R_2 y R_3 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, átomos de halógeno o grupos inferiores alquilo o alcoxi, y

X significa oxígeno o azufre,

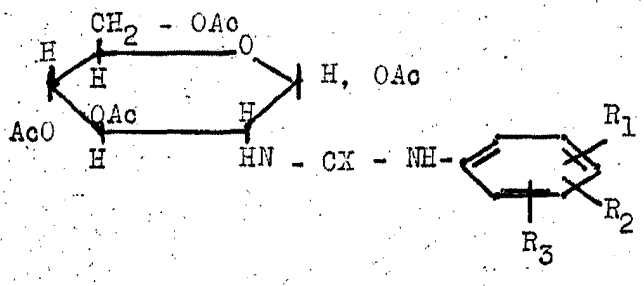
si se hace actuar sobre alfa- o beta-1,3,4,6-tetraacetil-D-piranoglucosamina un compuesto de la fórmula general



II

y se transforma el producto de la reacción, de la fórmula general

III



en la que

Ac significa el radical acetilo y

R_1, R_2, R_3 y X tienen el significado indicado antes,

por tratamiento con amoníaco en un alcanol inferior, en un compuesto de la fórmula general I.

En los compuestos de las fórmulas generales I, II y III, R_1 está materializado, por ejemplo, por cloro, fluor, bromo, el grupo nitro, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, n-amilo, isoamilo, dietilmetilo, amilo terciario, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, n-amiloxi o isoamiloxi. R_2 y R_3 significan, por ejemplo, hidrógeno o los substituyentes mencionados para R_1, con excepción del grupo nitro y el grupo trifluorometilo; en particular significan átomos de hidrógeno o cloro o grupos metilo o metoxi.

La reacción de alfa- o beta-1,3,4,6-tetraacetil-D-piranoglucosamina con un compuesto de la fórmula general II se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte apropiado, como por ejemplo el benceno, el tolueno, el cloruro de metileno o el dioxano, en caliente, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente. El desdoblamien-

to de los grupos acetilo en los compuestos de la fórmula general III obtenidos, para transformarlos en materias finales de la fórmula general I, se efectúa, por ejemplo, por tratamiento con solución metanólica o etanólica de amoníaco a temperaturas bajas, por ejemplo a temperatura ambiente.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto aclarar con mayor detalle la realización del procedimiento a que se refiere este invento, pero no representan en absoluto las únicas modalidades de realización del mismo. En dichos ejemplos, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

a) Se hierven en reflujo durante 2 horas, con exclusión de la humedad y en 70 volúmenes de benceno absoluto, 3,6 partes de beta-1,3,4,6-tetraacetil-D-piranoglucosamina (B. 64 B, 957 -1931) y 2,1 partes de isocianato de 3,4-diclorofenilo. Después del enfriamiento se separa por filtración la beta-1,3,4,6-tetraacetil-N-(3,4-dicloro-fenilcarbamil)-D-piranoglucosamina, se la lava con benceno y se la recristaliza en alcohol. Punto de fusión, 190-191º, $[\alpha]_D$ + 36,8º, c = 1,02 en dimetilformamida.

b) 5 partes del producto anterior se disuelven en 50 volúmenes de metanol absoluto y se tratan a 0º con 100 volúmenes de una solución, saturada a 0º, de amoníaco en metanol absoluto. Se deja reposar la solución reaccional a 0º durante 30 minutos y seguidamente a temperatura ambiente durante tres horas y luego se la concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se recristaliza en etanol, con lo que se obtiene la N-(3,4-dicloro-fenilcarbamil)-D-glucosamina,

de punto de fusión 171-172º. $[\alpha]_D$ + 32,4º, c = 1 en dimetilformamida.

E J E M P L O 2.

a) Se hierven durante 2 horas, en reflujo y excluyendo la humedad, 15 partes de beta-1,3,4,6-tetraacetil-D-piranoglucosamina en 250 volúmenes de benceno absoluto con 7,8 partes de 3,4-dimetil-fenilsenevol. Luego se trata cautamente la solución reaccional con éter de petróleo hasta que se halla a punto de enturbiarse, y se deja cristalizar. Recristalizada en etanol, la beta-1,3,4,6-tetraacetil-N-(3,4-dimetil-feniltiocarbamil)-D-piranoglucosamina funde a 157-158º; $[\alpha]_D$ + 44,9º, c = 1 en dimetilformamida.

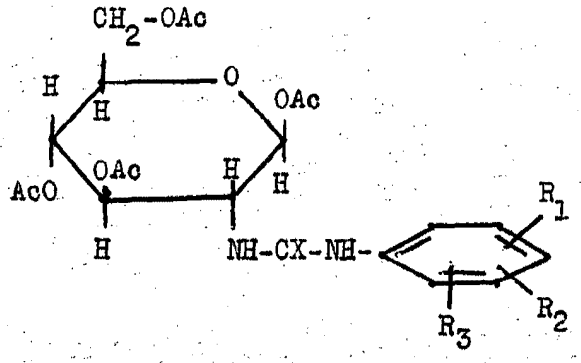
b) 12 partes del producto de a) se disuelven en 50 volúmenes de metanol absoluto y se tratan a 0º con 400 volúmenes de una solución, saturada a 0º, de amoníaco en metanol absoluto. Se deja reposar la solución reaccional a 0º durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente durante 4 horas más, y a continuación se la concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve hasta donde es posible con 30 partes de agua caliente y, después de la filtración, se deja que la solución acuosa cristalice. La N-(3,4-dimetil-feniltiocarbamil)-D-glucosamina funde a 188-190º. $[\alpha]_D$ + 6,3º, c = 1 en dimetilformamida.

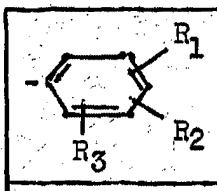
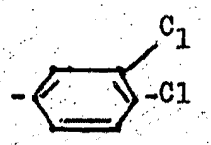
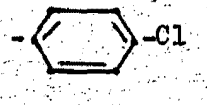
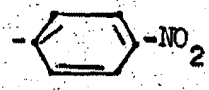
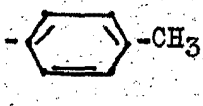
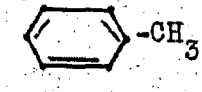
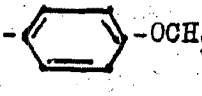
Analogamente a los ejemplos que preceden se obtienen también, por ejemplo, los compuestos siguientes:

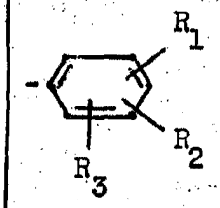
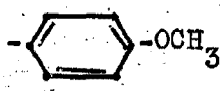
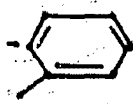
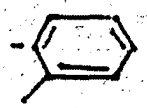
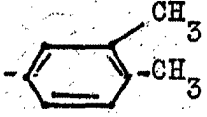
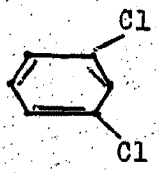
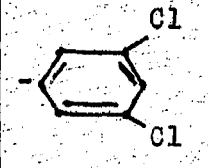
268422

T A B L A I

Fórmula general III:



	X	Punto de fusión cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D$ c en DMF+)	
	S	134-135º, éter	+10,9º	1,05
	O	209-210º, etanol	+38,4º	1,02
	S	160-161º, metanol	+25,5º	1
	O	220-222º, etanol	+40,9º	0,98
	O	200-201º, etanol	+38,0º	1,03
	S	158-159º, metanol	+35,6º	1,01
	O	203-204º, etanol	+35,2º	1,01

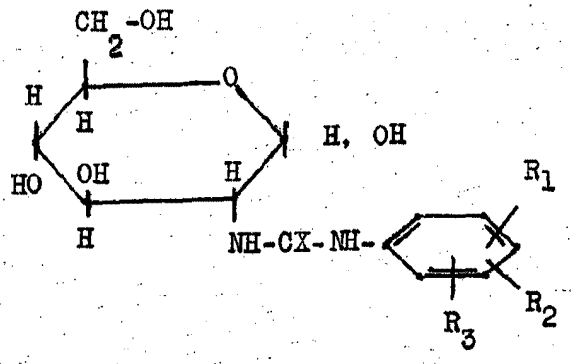
	X	Punto de fusión, cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D$ c en DMF +)	
	S	139-141º, etanol	+33,7	0,98
	O	190-191º, etanol	+37,5º	1,08
	S	136-137º, etanol	+11,1º	1
	O	210-211º, etanol	+39,1º	1
	O	202-203º, etanol	+37,2º	1
	S	152-153º, etanol	+25,8º	0,98

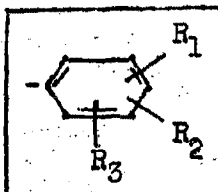
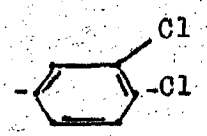
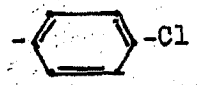
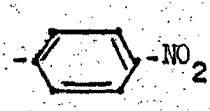
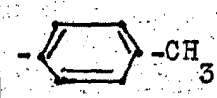
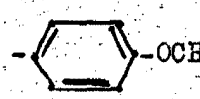
+) DMF = Dimetilformamida

268422

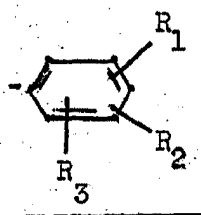
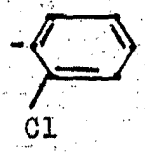
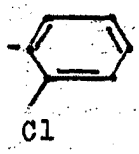
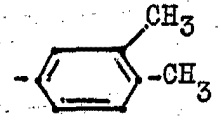
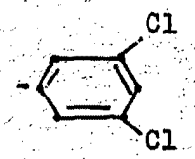
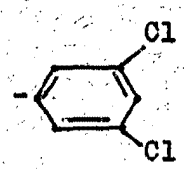
TABLA 2.

Fórmula general I



	X	Punto de fusión cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D$ c en
	S	180-182º, etanol	-7,3º 1,01 DMF
	O	171-173º, etanol	+88,1º 0,97 DMF
	S	144-147º, etanol/ eter	+30º 1,08 etanol
	O	153-155º, etanol	+17,7º 1 DMF/ H_2O 9:1
	O	179-181º, etanol/ agua	+45,2º 1,03 DMF
	S	154-157º, etanol	-10,2 1,01 DMF
	O	135-138º, etanol/ éter	+13,1º 1,01 DMF

268422

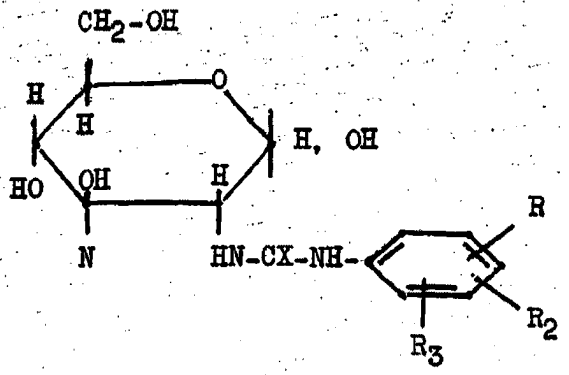
	X	Punto de fusión cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D$	c en
	O	189-192º, etanol/agua	+55,8º	0,99 DMF
	S	204-206º, agua	-21,6	1,07 DMF
	O	184-186º, etanol	+47,6º	1,1 DMF
	O	181-184º, etanol	+47,2º	1,06 DMF
	S	192-194º, etanol/agua	-13,5	1,01 DMF

268422

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza Nº 7017/60 del 21 de junio de 1960:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de glucosamina, correspondientes a la fórmula general



I

en la que

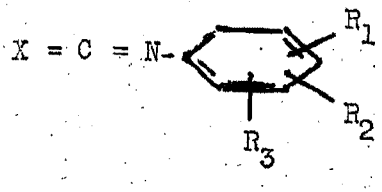
R_1 significa un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi inferior, un radical trifluorometilo o un grupo nitro,

R_2 y R_3 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, átomos de halógeno o grupos alquilo o alcoxi inferiores, y

X significa oxígeno o azufre,

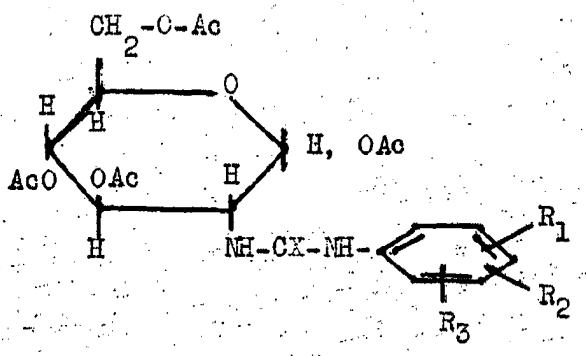
caracterizado por el hecho de que se hace actuar sobre alfa- o beta-1,3,4,6-tetraacetil-D-piranoglucosamina un compuesto de la fórmula general

268422



II

y se transforma el producto reaccional, de la fórmula general



III

por tratamiento con amoníaco en un disolvente, preferentemente alcanol inferior, en un compuesto de la fórmula general I.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de glucosamina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 20 de Junio de 1961

J.R. GEIGY, A.G.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES