

20



268423

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).

= . =

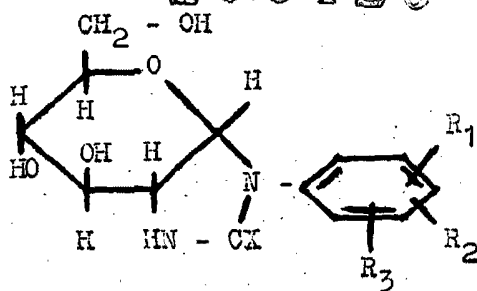
MEMORIA DESCRIPTIVA

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 anti-flogística, antipirética y antagonista de la serotonina, correspondientes a la fórmula general

200423

20



I

5. en la que

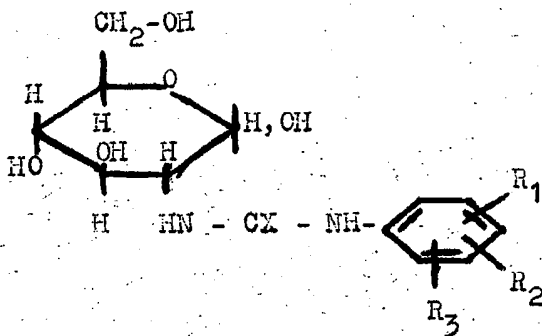
R₁ significa un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi inferior, un radical trifluorometilo o un grupo nitro,

10. R₂ y R₃ significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, átomos de halógeno o grupos inferiores alquilo o alcoxi, y

X significa oxígeno o azufre,

si se somete a condiciones para el cierre del anillo un compuesto de la fórmula

15.



II

20.

25. Condiciones apropiadas para el cierre del anillo son, por ejemplo, el calentamiento en agua, en un ácido orgánico acuoso como por ejemplo el ácido acético al 20% o en un ácido orgánico como por ejemplo el ácido acético glacial o el ácido fórmico, así como el tratamiento con un ácido mineral diluido, en frío o también con calentamiento.

En los compuestos de las fórmulas generales I y II, R₁ está materializado, por ejemplo, por cloro, flúor, bromo,

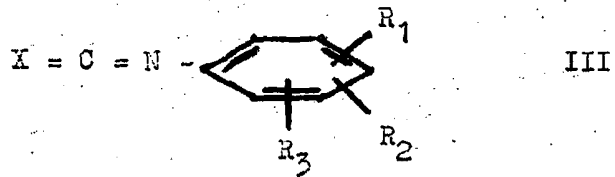
208423



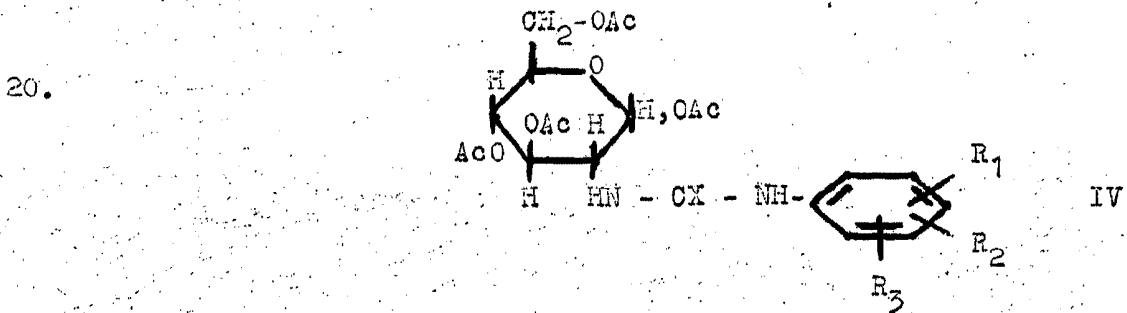
el grupo nitro, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, n-amilo, isoamilo, dietilmetilo, amilo terciario, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, n-amiloxi, o isoamilo.

5. 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.

10. Los materiales de partida de la fórmula general II se obtienen haciendo actuar sobre alfa- o beta-1,3,4,6-tetraacetil-D-pirano-glucosamina un compuesto de la fórmula general



y tratando el producto de la reacción, de la fórmula general



25. en la que Ac significa el radical acetilo y R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado indicado antes, con énfasis en un alcohol inferior.

La reacción de alfa- o beta-1,3,4,6-tetraacetil-D-pirano-glucosamina con un compuesto de la fórmula general III se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte

268423



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 desdoblamiento de los grupos acetilo en los compuestos de la fórmula general IV 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.

5.

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.

10.

15.

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-pirano glucosamina (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-pirano glucosamina, se la lava con benceno y se la recristaliza en alcohol. Punto de fusión, 190-191°, $[\alpha]_D^{25} + 36,8^\circ$, $c = 1,02$ en dimetilformamida.

20.

25.

b) 5 partes del producto anterior se disuelven en 50 volúmenes de metanol absoluto y se tratan a 0° con 100 volúmenes de una solución, saturada a 0°, de amoníaco en metanol absoluto. Se deja reposar la solución reaccional a 0° durante

30.

268423²⁰



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 171-172°. $[\alpha]_D + 32,4^\circ$, c = 1 en dimetilformamida.

10. c) 9,5 partes del producto de b) se calientan en baño de agua hirviente con 100 volúmenes de ácido acético al 20% durante 30 minutos y, todavía calientes, se filtran con carbón. Se deja que el filtrado cristalice, se aparta por filtración el 2-oxo-3-(3',4'-dicloro-fenil)-4,5-D-glucopirano-tetrahidroimidazol obtenido y se le recristaliza en alcohol. Punto de fusión, 206-207°; $[\alpha]_D + 148,7^\circ$; c = 1,02 en dimetilformamida.

15. EJEMPLO 2.

20. a) Se hirven durante 2 horas, en reflujo y excluyendo la humedad, 15 partes de beta-1,3,4,6-tetraacetil-D-pirano-glucosamina 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-pirano-glucosamina funde a 157-158°; $[\alpha]_D + 44,9^\circ$, c = 1 en dimetilformamida.

25. b) 12 partes del producto de a) se disuelven en 50 volúmenes de metanol absoluto y se tratan a 0° con 400 volúmenes de una solución, saturada a 0°, de amoníaco en metanol absoluto. Se deja reposar la solución reaccional a 0° durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente durante 4 horas más; y a continuación se la concentra en vacío hasta

30.



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-dimetilfeniltiocarbamil)-D-glucosamina funde a 188-190°. $[\alpha]_D + 6,3^\circ$; c = 1 en dimetilformamida.

5.

c) 2 partes del producto de b) se calientan en baño de agua hirviente, durante 30 minutos, con 15 volúmenes de ácido acético al 20%. Después del enfriamiento, se separa por aspiración el precipitado y se le recrystaliza en agua.

10.

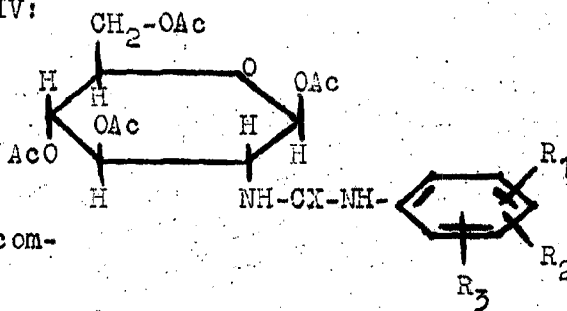
El 2-tio-3-(3',4'-dimetil-fenil)-4,5-D-glucopiranosotetrahidrimidazol así obtenido funde a 211-212°. $[\alpha]_D + 80^\circ$, c = 1 en dimetilformamida.

Análogamente a los ejemplos que proceden se obtienen también, por ejemplo, los compuestos siguientes:

15.

T A B L A I

Fórmula general IV:



20.

(limitado a los compuestos beta)

25.

	X	Punto de fusión, cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D$ c en DMF ⁺)
	S	134-135°, éter	+10,9° 1,05

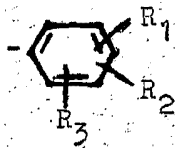
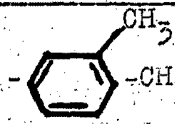
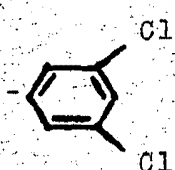
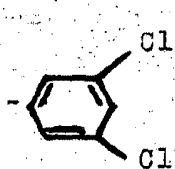


2423

2

		X	Punto de fusión cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D^{25}$	c en DMF ⁺)
5.		0	209-210°, etanol	+38,4°	1,02
		S	160-161°, metanol	+25,5°	1
10.		0	220-222°, etanol	+40,9°	0,98
		0	200-201°, etanol	-38,0°	1,03
15.		S	158-159°, metanol	+35,6°	1,01
		0	203-204°, etanol	+35,2°	1,01
20.		S	139-141°, etanol	+33,7°	0,98
		0	190-191°, etanol	+37,5°	1,08
25.		S	136-137°, etanol	+11,1°	1



	X	Punto de fusión, cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D^c$ en DMF ⁺)
	0	210-211°, etanol	+39,1° 1
	0	202-203°, etanol	+37,2° 1
	S	152-153°, etanol	-25,8° 0,98

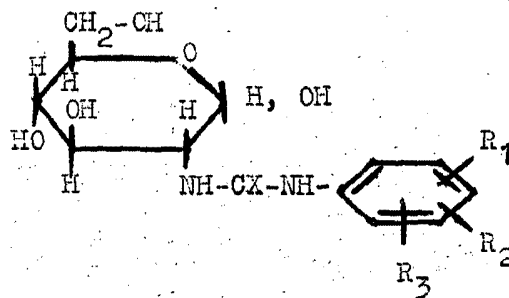
5.

10. +) DMF = Dimetilformamida

T A B L A 2.

Fórmula general II:

15.





238423

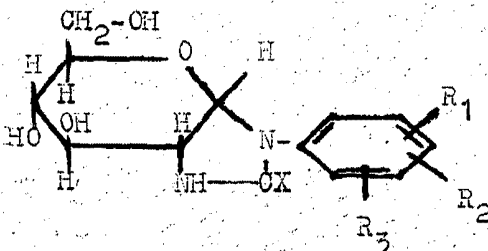
		X	Punto de fusión, cuando se cristaliza en:		c	en
5.		S	180-182°, etanol	-7,3°	1,01	DMF
		O	171-173°, etanol	+88,1°	0,97	DMF
		S	144-147°, etanol/ éter	+30°	1,08	etanol
		O	153-155°, etanol	+17,7°	1	DMF/H ₂ O 9:1
10.		O	179-181°, etanol/ agua	+45,2°	1,03	DMF
		S	154-157°, etanol	+10,2°	1,01	DMF
		O	135-138°, etanol/ éter	+13,1°	1,01	DMF
15.		O	189-192°, etanol/ agua	+55,8°	0,99	DMF
		S	204-206°, agua	-21,6	1,07	DMF
20.		O	184-185°, etanol	+47,6°	1,1	DMF
		O	181-184°, etanol	+47,2°	1,06	DMF
		S	192-194°, etanol/ agua	-15,5°	1,01	DMF

200423



T A B L A 3.

Fórmula general I:



5.

10.

15.

20.

	X	Punto de fusión cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D$	c	en
	S	185-186°, agua	+72,1°	1,09	DMF
	O	221-222°, etanol	+145,9°	1,01	DMF
	S	232-233°, etanol/agua	+80,1°	1	DMF
	O	233-234°, agua	+281,2°	1	DMF
	O	221-222°, etanol	+126,5°	1,04	DMF
	S	237-238°, agua	+79,5°	0,88	DMF
	O	201-202°, agua	+117,1°	1	DMF
	S	235-236°, etanol/agua	+79,6°	1	DMF

26842320 J



		X	Punto de fusión cuando se cristaliza en:	$[\alpha]_D^c$	c	en
5.		O	260-261°, etanol	+87,1°	1,01	DME
		S	215-216°, agua	+119,7°	1	DME
10.		O	166-167°, agua	+124,6	1	DME
		O	107-108°, agua	+146,2°	1,04	DME
15.		S	191-192°, agua	+66,2°	1	DME

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

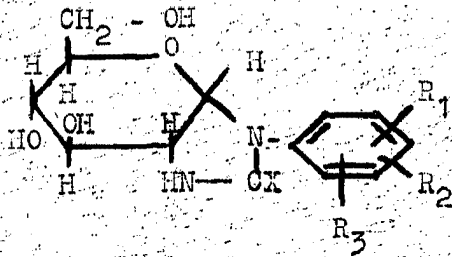


268423

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad 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



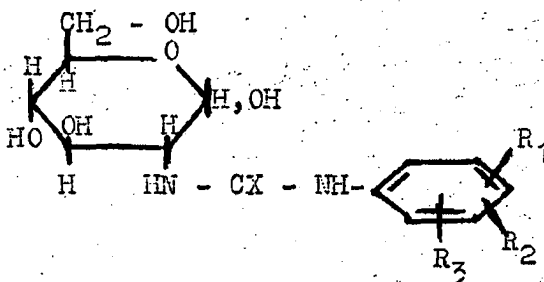
en la que

R₂ significa un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi inferior, un radical trifluorometilo o un grupo nitro,

R₂ y R₃ 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 somete un compuesto de la fórmula general



268423



20

a condiciones para el cierre del anillo

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

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Junio de 1961.

J. R. GEIGY A.G.

P. S.

JAIME ISERN MIRALLES

P.P.

tr:sb
rm.