



314065

C E R T I F I C A D O  
D E  
A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 297.718,  
POR PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
IMIDAZOL", a favor de la firma suiza J.R. GEMGY, A.G.,  
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

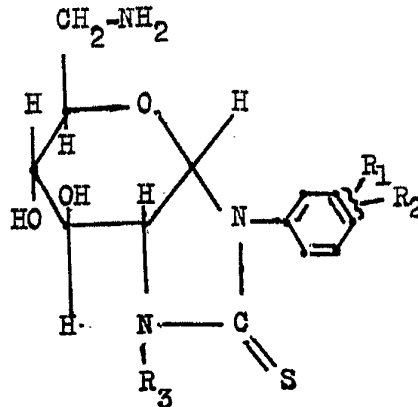
Este invento se refiere a un procedimiento para la  
preparación de nuevos derivados de imidazol y a sus sales,  
dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que los com-  
5. puestos de la fórmula general I



314065

10.



(I)

en la que

10.

$\text{R}_1$  significa un grupo alquilo o alcoxi inferior, o un átomo de halógeno,

$\text{R}_4$  significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno y

$\text{R}_3$  significa un grupo alquilo inferior,

15.

y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad

antiflogística, antipirética y analgésica, tanto por aplicación parenteral, en forma de soluciones acuosas de sus

sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, como por aplica-

20.

ción oral, en forma de bases libres o de sales. La acti-

vidad antiflogística de los compuestos de la fórmula gene-

ral I se manifiestan por ejemplo, en la experimentación so-

bre animales, en los edemas de la pata de la rata ocasiona-

dos mediante inyección de formaldehído o serotonina, así co-



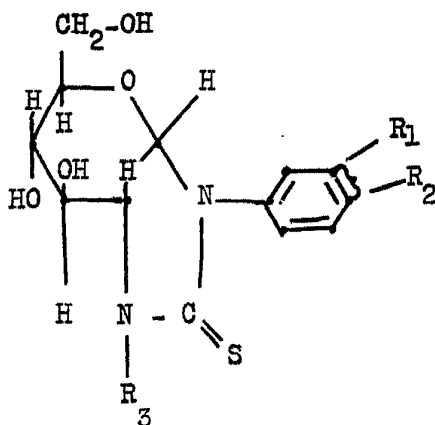
314065

mo en la peritonitis de la rata causada por inyección de formaldehído.

5. En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  es, por ejemplo, el radical metilo, etilo, isopropilo, butilo, terciario, metoxi, etoxi, N-propoxi, isopropoxi o N-butoxi, un átomo de fluor, cloro o bromo,  $R_2$  es hidrógeno o uno de los radicales alquílicos o de los átomos de halógeno citados para  $R_1$ ,  $R_3$  por ejemplo el radical metilo, etilo o n-propilo.

10. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I consiste en que un éster reactivo, respecto al grupo hidroxílico primario, situado en  $C_6$  del radical hexósico, de un compuesto de la fórmula general II

15.



(II)

20.

25. donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación arriba indicada,



314065

- se hace reaccionar con una sal del ácido hidrocárbico, en especial con azida sódica en un disolvente inerte, como sulfóxido dimetílico o dimetilformamida, a temperatura módicamente elevada, por ejemplo entre 60-100°, para llegar
5. al compuesto azídico correspondiente y el último se reduce con uno de los agentes de reducción usuales, por ejemplo con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación en un disolvente inerte y a temperatura ambiente, bajo desdoblamiento de nitrógeno para llegar a una
10. amina primaria. Como catalizador es adecuado, por ejemplo el níquel Raney o el paladio, el último asimismo sobre un portador como carbono u óxido de aluminio, y como disolvente, por ejemplo metanol, etanol o propanol.

- Los compuestos de la fórmula general I forman con
15. los ácidos inorgánicos y orgánicos sales monoácidas. Para la formación de las sales son aptos en particular los ácidos aceptables farmacológicamente, o sean los ácidos que, en las dosificaciones de las sales que entran en consideración para el uso terapéutico, no dan motivo a
20. ningún síntoma tóxico. Las soluciones acuosas de las sales, siempre que las sales no ofrezcan ventajas respecto a la capacidad de cristalización en comparación de las bases libres, se preparan de preferencia por disolución en
25. agua de cantidades correspondientes de las bases libres y de los ácidos. Como ejemplos de ácidos que entran en con-



314065

- sideración para la formación de las sales, cabe mencionar, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico y el ácido mandélico.
- 5.
10. El ejemplo siguiente aclara más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no representa su única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

E J E M P L O

15. a) 5,1 g de 1-etil-2-tiono-3-(4'-metoxi-fenil)-4,5-(6"-O-tosil-D-glucopirano)-imidazolidina, se calientan durante 15 minutos a baño maría hirviente con 2 g de azida sódica en 30 cc de sulfóxido dimetílico. La solución reaccional así obtenida, se vierte sobre unos 250 cc de agua helada, con lo cual tras un corto tiempo precipita la azida bruta. Esta se succiona y se lava con un poco de agua caliente. Mediante 2 veces recristalización en metanol al 20% y decoloración con carbono activo se obtiene la 1-etil-2-diono-3-(4'-metoxi-fenil)-4,5-(6"-deoxi-
- 20.



314065

6"-azido-D-glucopirano)-imidazolidina pura. Punto de fusión 141-143°,  $[\alpha]_D^{22}$  ; + 96,8° (c = 0,96 en dimetilformamida).

5. En forma análoga se obtiene mediante reacción de la 1-etil-2-tiono-3-(3',4'-diclorofenil)-4,5-(6"-O-tosil-D-glucopirano)-imidazolidina / <sup>con</sup> azida sódica en sulfóxido dimetílico, la 1-etil-2-tiono-3-(3',4'-diclorofenil)-4,5-(6"-deoxi-6"-azido-D-glucopirano)-imidazolidina. Punto de fusión 124-125°, (en etanol al 50%),  $[\alpha]_D^{22}$  : + 101,7° (c = 1,06 en dimetilformamida).

10. b) 1,8 g de la azida obtenida según a) se hidrogenan catalíticamente a temperatura ambiente y presión normal en 100 cc de etanol absoluto bajo adición de 2 g de níquel Raney. Tras tres horas y media finaliza la hidrogenación, con lo que precipita la amina deseada. Mediante calentamiento a unos 50° se lleva el producto de nuevo a solución, se filtra del catalizador y se evapora en vacío. La recristalización del residuo en etanol da la 1-etil-2-tiono-3-(4'-metoxi-fenil)-4,5-(6"-deoxi-6"-amino-D-glucopirano)-imidazolidina, de punto de fusión 167-169°.  $[\alpha]_D^{20}$  : + 31,7° (c = 1,06 en dimetilformamida).

15. Análogamente se obtiene mediante hidrogenación catalítica de la 1-etil-2-tiono-3-(3',4'-diclorofenil)-4,5-(6"-deoxi-6"-azido-D-glucopirano)-imidazolidina en etanol absoluto con níquel Raney como catalizador, la 1-etil-2-tiono-3-(3',4'-diclorofenil)-4,5-(6"-deoxi-6"-amino-D-

20.

25.



- 7 -

314065

5. glucopireno)-imidazolidina. La sustancia higroscópica (no se obtiene agua de cristalización) sinteriza a 85°, forma a 90-91° una fusión clara, se solidifica de nuevo a 107° y funde luego a 162-163° (se seca durante 15 horas a 80° al alto vacío sobre anhídrido fosfórico, en metanol al 50%).  $[\alpha]_D^{22}$  : + 37,6° ( c = 1,2-dimetilformamida).

- . -



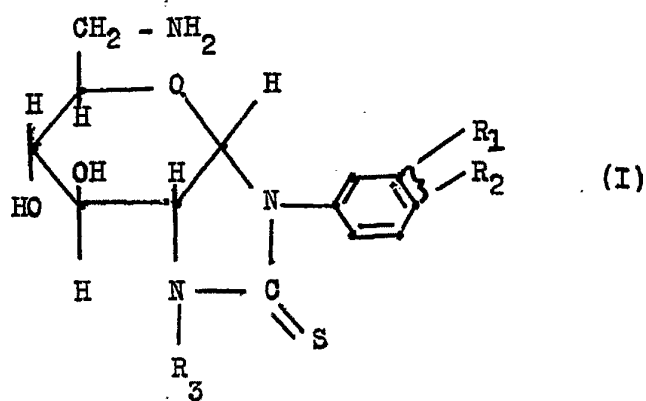
314065

NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas 7.641/64 del 11 de Junio de 1964 y 12.039/64 del 16 de Septiembre de 1964, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Mejoras en el objeto de la patente principal núm. 297.718, por "Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol" de la fórmula general I

10.



15.

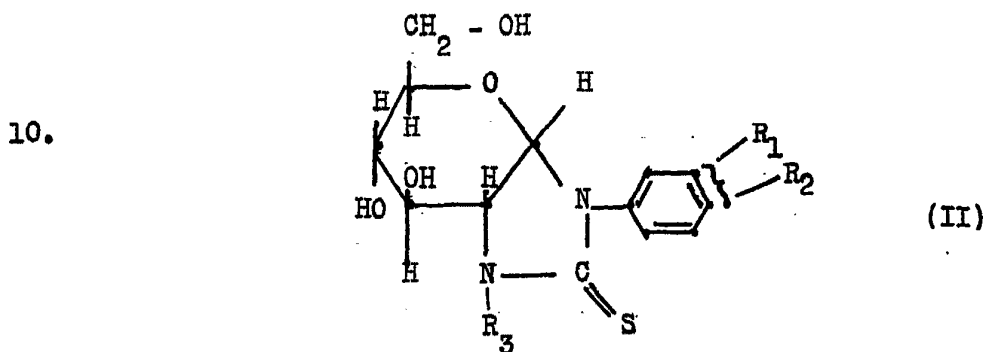
en la que

20.

$R_1$  significa un grupo alquilo o alcoxi inferior o un átomo de halógeno,



5.  $R_2$  significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un átomo de halógeno y  $R_3$  significa un grupo alquílico inferior, y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, caracterizado porque un éster reactivo, respecto al grupo hidroxílico primario, de un compuesto de la fórmula general II



15. en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación arriba indicada,
20. se hace reaccionar con una sal del ácido hidrazoico y el compuesto azídico obtenido se reduce con uno de los agentes de reducción usuales, y el compuesto obtenido de la fórmula general I, en caso deseado, se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal.

25. 2. Mejoras en el objeto de la patente principal núm. 297.718, por "Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol".



314065

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

Madrid, a 10 de Mayo de 1905

p. a. JAIME ISERN

E. P.