

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55610

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 9

Zgłoszono: 10. VI. 1965 (P 109 477)

Pierwszeństwo: 11. VI 1964 Szwajcaria

MKP C 07 d

49/34

Opublikowano: 25. X. 1968

UKD

Właściciel patentu: I. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub grupę dwualkiloaminoalkilową, a R_2 oznacza niższą grupę alkilową, przy czym niższe grupy alkilowe R_1 i R_2 mogą być ze sobą połączone bezpośrednio albo przez atom tlenu, R_3 oznacza niższą grupę alkilową albo alkoksylową lub atom chlorowca, R_4 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, a R_5 oznacza niższą grupę alkilową i ich sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza przeciwzapalne, znieczulające i przeciwgorączkowe zarówno przy stosowaniu pozajelitowo w postaci wodnych roztworów ich soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, jak i przy stosowaniu doustnym jako wolne zasady lub ich sole. Przeciwzapalne działanie związków o wzorze ogólnym 1 potwierdzają doświadczenia na szczurach, u których na przykład zastrzykami formaldehydu lub serotoniny spowodowano obrzęk łap lub również zastrzykami formaldehydu wywołano zapalenie otrzewnej.

W związkach o wzorze ogólnym 1, jako R_1 występuje na przykład wodór, niższa reszta alkilowa jak metylowa, etylowa, m-propylowa izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa lub drugorzędowa reszta butylowa lub niższa reszta dwualkiloaminoalkilowa,

2

jak β -dwuetyloaminoetyłowa, β -dwuetyloaminoetyłowa, β -dwumetyloaminopropylowa, β -dwuetyloaminopropylowa, γ -dwumetyloaminopropylowa, γ -dwuetyloaminopropylowa lub γ -dwumetyloamino-
5 - β -metylopropylowa. R_2 oznacza na przykład wodór lub jedną z wyżej wymienionych reszt. Dalej R_1 i R_2 mogą na przykład razem z przylegającym atomem azotu tworzyć resztę heterocykliczną, na przykład resztę 1-pirolidynylową, piperidynową
10 1-heksahydroazepinylową lub morfolinową. R_3 oznacza na przykład resztę metylową, etylową, izopropylową, tert. butylową, metoksylową, etoksylową n-propoksylową, izopropoksylową lub n-butoksylową, atom fluoru, chloru lub bromu, R_4 ozna-
15 cza wodór lub resztę alkilową ewentualnie jedną z wyżej wymienionych lub atom chlorowca, ewentualnie jeden z wyżej wymienionych i R_5 oznacza na przykład resztę metylową, etylową lub n-propylową.

20 W celu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, zestryfikowany przy grupie hydroksylowej w pozycji 6" reszty heksozy związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem
25 o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie w obecności środka wiążącego kwas. Jako taki środek stosuje się przede wszystkim nadmiar poddawanego reakcji związku o wzorze ogólnym 3. Związek ten może jednocześnie służyć jako jedyne środowisko reakcyjne.

Reakcje z szczególnie łatwo lotnymi lub odwrotnie, z bardzo wysokowrzącymi związkami wyjściowymi o wzorze ogólnym 3 bardziej jest celowo prowadzić w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika. Jako takie rozpuszczalniki stosuje się, na przykład niższe alkanole lub niższe alkoxyalkanole. Reakcje prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej lub w temperaturze umiarkowanie podwyższonej, na przykład 20–100°C. Przy stosowaniu nisko wrzących związków wyjściowych o wzorze ogólnym 3, celowo jest prowadzić reakcję w autoklawie.

Jako zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 2 odpowiednie są dzięki łatwości ich wytwarzania szczególnie estry kwasu sulfonowego, takie jak na przykład ester kwasu p-toluenosulfonowego i ester kwasu metanosulfonowego. Ich wytwarzanie następuje, na przykład przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2 ze stechiometryczną ilością odpowiedniego sulfochlorku w pirydynie w niskiej temperaturze, zwłaszcza w początkowej temperaturze poniżej 0°, którą podnosi się w celu całkowitego zakończenia reakcji, do temperatury pokojowej lub nieco wyższej.

Związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się na przykład sposobem analogicznym do podanego w francuskim opisie patentowym nr 1 317 595, przy czym jako produkt wyjściowy stosuje się zamiast D-glukozyaminy N-alkilo-D-glukozyaminy. Tę ostatnią wprowadza się w reakcję z odpowiednio do definicji R_3 i R_4 podstawionym izotiocyanianem fenylu ewentualnie izocyjanianem fenylu na gorąco, przy czym jako rozpuszczalnik tiocyanianu fenylu stosuje się na przykład etanol, a dla izocyjanianu fenylu, na przykład dwumetyloformamid lub pirydynę. Bezpośredni produkt reakcji poddaje się warunkom, w których następuje zamknięcie pierścienia, na przykład zawierający ten produkt roztwór reakcyjny po zadaniu małą ilością kwasu siarkowego jeszcze krótko ogrzewa dalej do wrzenia lub produkt reakcji najpierw wyosobnia się, na przykład przez odparowanie roztworu reakcyjnego i ogrzewa następnie z wodnym, na przykład 20% roztworem kwasu octowego do temperatury 95–100°C. Wyosobnienie związku o wzorze ogólnym 2 można ewentualnie osiągnąć przez usunięcie kwasu siarkowego za pomocą odparowania roztworu reakcyjnego i przekrystalizowania pozostałości, na przykład z wody lub mieszaniny etanolu i wody.

Jako związki wyjściowe o wzorze ogólnym 3 stosuje się, na przykład amoniak, metyloaminę, etyloaminę, n-propyloaminę, izopropyloaminę, n-butyloaminę, izobutyloaminę, dwumetyloaminę, N-metyloetyloaminę, dwuetyloaminę, dwu-n-propyloaminę, dwu-n-butyloaminę, pirolidynę, piperydynę, heksametylonoiminę, morfolinę, N,N-dwumetyloetylenodwuaminę, N,N,N-trójmetyloetylenodwuaminę, N,N-dwuetyloetylenodwuaminę, N,N-dwumetylopropylenodwuaminę, N,N-dwumetylotrójmetylenodwuaminę, N,N-dwuetylo-trójmetylenodwuaminę, N,N,N'-trójmetylo-trójmetylenodwuaminę i N,N-β-trójmetylo-trójmetylenodwuaminę.

Dalszy sposób wytwarzania związków o wzorze

ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, polega na tym, że zestryfikowany przy grupie hydroksylowej w pozycji 6" reszty heksozy 5 związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z solą kwasu azotowodorowego, zwłaszcza z azydkiem sodowym w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak sulfotlenek dwumetylu lub w dwumetyloformamidzie, w umiarkowanie podwyższonej temperaturze, na przykład 60–100° utworzony odpowiedni związek azydowy redukuje się zwykle stosowanym środkiem redukującym, na przykład wodorem w obecności katalizatora uwodornienia w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze pokojowej z odszczepieniem azotu, do pierwszorzędowej aminy. Odpowiednim katalizatorem jest na przykład nikiel Raney'a lub pallad, ten ostatni także może być osadzony na nośniku 10 takim jak węgiel lub tlenek glinu, a jako rozpuszczalnik stosuje się metanol, etanol lub propanol.

Związki o wzorze ogólnym 1 tworzą z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami jednokwasowe, a przy zasadowym charakterze R_1 również 25 dwukwasowe sole. W celu tworzenia soli odpowiednie są zwłaszcza, farmaceutycznie dopuszczalne kwasy, to znaczy kwasy, które w dawkach soli stosowanych do celów terapeutycznych nie wywołują żadnych toksycznych symptomów. Wodne roztwory soli, o ile sole pod względem zdolności do 30 krystalizacji w stosunku do wolnych zasad nie dostarczają żadnych korzyści, wytwarza się przede wszystkim przez rozpuszczenie w wodzie odpowiednich ilości wolnych zasad i kwasów. Jako 35 przykłady kwasów stosowanych do wytwarzania soli można wymienić następujące: kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β-hydroksyetasanosulfonowy, kwas octowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas mlekowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy i kwas migdałowy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 1, jednakże nie stanowią w żadnym razie jedynej formy realizacji wynalazku. Temperatury podane są 45 w stopniach Celsjusza.

50 Przykład I. a) 2,3 g chlorowodoru 2-metyloamino-2-deoksy-α-D-glukozy [F. A. Kuchl, jr. i inni J. Am. Chem. Soc. 69, 3032 (1947)] rozpuszcza się w 5 ml zimnej wody, dodaje 5 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodowego i roztwór ten uzupełnia 55 etanolem do objętości 50 ml. Następnie dodaje się 2,1 g izotiocyanianu 3,4-dwuchlorofenylu i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną 30 minut. Po tym okresie czasu zadaje się roztwór reakcyjny 25 ml 20% kwasu octowego, po czym ogrzewa się do wrzenia jeszcze 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje w próżni w temperaturze 40°. Pozostałość przekrystalizowuje się z 50% etanolu. Po 14 godzinach suszenia kryształów, w 60 temperaturze 60° — w wysokiej próżni nad pięciotlen-

kiem fosforu otrzymuje się 1-metylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidynę w postaci półwodzianu o temperaturze topnienia 91–93°. $[\alpha]_D^{231} : +40,1^\circ$ ($c = 1,03$ w DMF).

W analogiczny sposób stosując odpowiednie izotocyjaniany otrzymuje się: 1-metylo-2-tiono-3-(3',4'-dwumetylofenylo)-4,5-D-gluko-pirano-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 201–202° z 50%-owego metanolu, $[\alpha]_D^{22} : +46,0^\circ$ ($c = 1,05$, w DMF); 1-metylo-2-tiono-3-(4'-metylofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 175,5° (z wody), $[\alpha]_D^{23} : +38,9^\circ$ ($c = 1,05$, w DMF); 1-metylo-2-tiono-3-(3'-chloro-4'-metylofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 159–160° (z wody), $[\alpha]_D^{22} : +46,9^\circ$ ($c = 0,97$ w DMF).

b) 1,9 g otrzymanego sposobem opisanym pod a) półwodzianu rozpuszcza się w 10 ml absolutnej pirydyny, po czym mieszając, przy wyeliminowaniu całkowitym wilgoci wkrapla się w temperaturze -10° 1,34 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego rozpuszczonego w 10 ml absolutnej pirydyny. Mieszaninę miesza się 4 godziny w temperaturze 0° , a następnie 14 godzin w temperaturze pokojowej. Wreszcie przezroczysty roztwór wylewa się na lód i wodę i wydzielony olej ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy przemywa się wodą i odparowuje w próżni, w temperaturze 30° . Pozostałość krystalizuje się z 50% metanolu, przy czym otrzymuje się 1-metylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 144–145° (rozkład). $[\alpha]_D^{23} : +20,0^\circ$ ($c = 1,07$, w DMF).

Analogicznie otrzymuje się przez reakcję 1-metylo-2-tiono-3-(3',4'-dwumetylofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidyny, ewentualnie 1-metylo-2-tiono-3-(4'-metylofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidyny i 1-metylo-2-tiono-3-(3'-chloro-4'-metylofenylo)-4,5-D-glukopiranoimidazolidyny z chlorkiem kwasu p-toluenosulfonowego (20% nadmiar) w absolutnej pirydynie odpowiedni ester tosyłowy i 1-metylo-2-tiono-3-(3',4'-dwumetylofenylo)-4,5-(6"-O-fosylo-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 141–142° (rozkład) z 50% metanolu,

$[\alpha]_D^{23} : +11,2^\circ$ ($c = 1,05$, DMF).

1-metylo-2-tiono-3-(4'-metylofenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 136,5–137,5° (rozkład, z 50%-metanolu), $[\alpha]_D^{22} : +9,0^\circ$ ($c = 1,05$, DMF).

1-metylo-2-tiono-3-(3'-chloro-4'-metylofenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 138–139° (rozkład z 50% metanolu), $[\alpha]_D^{21} : +17,0^\circ$ ($c = 1,04$, w DMF).

c) 12,6 g estru tosyłowego, otrzymanego sposobem opisanym pod b) ogrzewa się do wrzenia z 25 ml dwumetyloaminy w 100 ml etanolu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się, odparowuje w temperaturze 40° w próżni i pozostałość rozpuszcza w 300 ml

1 n kwasu solnego. Roztwór w kwasie solnym przemywa się chloroformem i eterem, a na końcu alkalizuje nasycenym roztworem węgla sodowego, przy czym wydziela się olej, który ekstrahuje się chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu chloroformowego ekstraktu w próżni uzyskaną pozostałość przekrystalizowuje się z 50% metanolu. Otrzymana w ten sposób 1-metylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyna topnieje w temperaturze 162–163° $[\alpha]_D^{23} : +31,5^\circ$ ($c = 1,07$, w DMF).

W analogiczny sposób otrzymuje się przez reakcję innych estrów tosyłowych, otrzymywanych analogicznie do opisanego sposobu pod b) z odpowiednimi aminami: 1-metylo-2-tiono-3-(3',4'-dwumetylofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 162–163° (rozkład z wody), $[\alpha]_D^{24} : +28,6^\circ$ ($c = 1,01$, w DMF).

1-metylo-2-tiono-3-(4'-metylofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-metyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę; 1-metylo-2-tiono-3-(3'-chloro-4'-metylofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę.

Przykład II. 2,0 g 2-etyloamino-2-deoksy- α -D-glukozy [J. F. Carson, J. Am. Chem. Soc. 77, 5957, (1955)] zawieszają się w 20 ml absolutnego etanolu, następnie dodaje 2,01 g izotocyjanianu 3,4-dwuchlorofenylo i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, przy czym wszystko przechodzi do roztworu. Przezroczysty, żółty roztwór odparowuje się w temperaturze 30° w próżni, stałą pozostałość ogrzewa się z 5 ml 20% kwasu octowego w ciągu 1 godziny na wrzącej łaźni wodnej. Następnie odbarwia się otrzymany roztwór w kwasie octowym za pomocą węgla aktywnego i pozostawia do wykrystalizowania produktu reakcji. Po odciągnięciu i przekrystalizowaniu z 50% etanolu otrzymuje się 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidynę w postaci igieł o temperaturze topnienia 161–163° (15 godzin w temperaturze 100° suszony w próżni nad pięciotlenkiem fosforu).

$[\alpha]_D^{24} : +33,9^\circ$ ($c = 1,07$, w DMF).

W analogiczny sposób otrzymuje się stosując odpowiednie izotocyjaniany:

1-etylo-2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 126,5–127,5° (z 50% metanolu), $[\alpha]_D^{22} : +32,6^\circ$ ($c = 1,09$, w DMF); 1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidynę o temperaturze topnienia 142–143° (z wody), $[\alpha]_D^{23} : +29,6^\circ$ ($c = 1,08$, w DMF).

b) 14,75 g produktu reakcji otrzymanego sposobem opisanym pod a) rozpuszcza się w 60 ml absolutnej pirydyny, po czym wkrapla się podczas mieszania, przy całkowitym wykluczeniu wilgoci w temperaturze -10° 10,1 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego (20% nadmiar) w 60 ml pirydyny absolutnej. Następnie mieszaninę reakcyjną

miesza się jeszcze 4 godziny w temperaturze 0°, a następnie 14 godzin w temperaturze pokojowej. Wreszcie przezroczysty roztwór wylewa się na wodę z lodem i wydzielony olej ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy przemycza się wodą suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni w temperaturze 30°. Po krystalizacji pozostałości z 50% metanolu otrzymuje się 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 148—149° (rozkład). $[\alpha]_D^{23} : +12,5^\circ$ ($c = 1,04$, w DMF).

Analogicznie przez reakcję 1-etylo-2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidyny, ewentualnie 1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidyny z chlorkiem kwasu p-toluenosulfonowego (30% nadmiar) w absolutnej pirydynie otrzymuje się odpowiednie estry tosyłowe;

1-etylo-2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 135—136° (rozkład) z 50% metanolu.

$[\alpha]_D^{23} : +8,3^\circ$ ($c = 1,5$, w DMF);

1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 127,5—128,5° (rozkład, z 50% metanolu),

$[\alpha]_D^{22} : +3,5^\circ$ ($c = 0,98$ w DMF).

c) 4,0 g estru tosyłowego, otrzymanego sposobem opisanym pod b) z 10 ml dwumetyloaminy ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 25 ml etanolu w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się, odparowuje w próżni w temperaturze 40° i pozostałą olejową pozostałość ekstrahuje 200 ml 1n kwasu solnego.

Roztwór w kwasie solnym przemycza się chloroformem i eterem alkalizuje nasyconym roztworem węgla sodowego i wytrącony przy tym olej ekstrahuje chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu chloroformowego w próżni, otrzymuje się pozostałość, którą przekrystalizowuje się z 50% chloroformu. Otrzymana 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyna topnieje w temperaturze 165—167°. $[\alpha]_D^{23} : +27,7^\circ$ ($c = 1,02$, w DMF).

W analogiczny sposób otrzymuje się przez reakcję wytworzonego sposobem opisanym pod b) estru tosyłowego z dwumetyloaminą: 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 98—99° (z 50% metanolu), $[\alpha]_D^{24} : +32,9^\circ$ ($c = 1,055$, w DMF);

1-etylo-2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, 1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę.

Przykład III. 6 g otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie II pod b) 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidyny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 6 ml 35% metyloaminy

w 60 ml 95% etanolu. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się, odparowuje w próżni w temperaturze 40° i pozostałą olejową pozostałość ekstrahuje dokładnie gorącym 10% metanolem. Otrzymany w ten sposób roztwór oczyszcza się za pomocą węgla aktywnego, po czym węgiel odsacza i jeszcze gorący przesącz alkalizuje nasyconym roztworem węgla sodowego.

Po całkowitym oziębieniu odciąga się wytrącony produkt i przekrystalizowuje z 50% metanolu. Otrzymana 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-metyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyna topnieje w temperaturze 120,5—121°.

$[\alpha]_D^{24} : +22,9^\circ$ ($c = 1,06$ w DMF).

W analogiczny sposób otrzymuje się stosując 35% etyloaminę:

1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-etyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 173—174° (z 50% me-

tanolu), $[\alpha]_D^{23} : +26,0^\circ$ ($c = 1,079$ w DMF), a sto-

sując 35% n-propyloaminę otrzymuje się 1-etylo-2-

tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-n-propyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o tem-

peraturze topnienia 165—167° (z 50% metanolu),

$[\alpha]_D^{22} : +22,2^\circ$ ($c = 1,09$ w DMF). Również w ana-

logiczny sposób otrzymuje się przez reakcję tak

jak w przykładzie II pod b) wytworzonego estru

tosyłowego 1-etylo-2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-

D-glukopirano-imidazolidyny ewentualnie 1-etylo-

2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-D-glukopirano-im-

idazolidyny z odpowiednią aminą:

1-etylo-2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-

6"-metyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę,

o temperaturze topnienia 153—154° (z 50% meta-

nolu),

$[\alpha]_D^{24} : +17,7^\circ$ ($c = 1,14$, w DMF);

1-etylo-2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-

6"-etyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o tem-

peraturze topnienia 180—181° (z 50% metanolu),

$[\alpha]_D^{24} : +17,7^\circ$ ($c = 1,01$, w DMF);

1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6"-deo-

ksey-6"-metyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę,

o temperaturze topnienia 146° (z 50% metanolu,

otrzymanej jako półwodzian), $[\alpha]_D^{24} : +15,6^\circ$ ($c =$

$= 1,043$, w DMF);

1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6"-deo-

ksey-6"-n-propyloamino-D-glukopirano)-imidazoli-

dynę o temperaturze topnienia 143° (z 50% meta-

nolu), $[\alpha]_D^{24} : +11,4^\circ$ ($c = 0,948$, w DMF).

Przykład IV. Roztwór 1 g (0,00246 mola) 1-me-

lo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-

6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyny

i 0,143 g (0,00123 mola) kwasu fumarowego w 100 ml

absolutnego etanolu ogrzewa się do wrzenia 5 mi-

nut i wreszcie odparowuje w próżni w tempera-

turze 30°.

Pozostały olej zadaje się w 50 ml absolutnego

etanolu i ponownie odparowuje w próżni, w tem-

peraturze 30° do sucha. Otrzymuje się bezbarwną,

szklistą, silnie hygroskopijną pozostałość, która po-

zostawiona na powietrzu rozplywa się. Otrzymany w ten sposób obojętny fumaran 1-metylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyny krystalizuje z absolutnego izopropanolu z 1 molem wody krystalicyjnej. Nie posiada temperatury topnienia. W zatopionej rurce spieka się w temperaturze 115°, w temperaturze 143° tworzy ciągliwą ciekłą substancję i rozkłada się w temperaturze 205°, bez topnienia się (15 godzin w temperaturze 110°, w wysokiej próżni suszony nad pięciotlenkiem fosforu). $[\alpha]_D^{24} : +44,1^\circ$ ($c = 1,08$, w DMF).

Analogicznie otrzymuje się stosując metanol jako rozpuszczalnik chlorowodorek 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-n-propyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyny. Nie posiada on określonej temperatury topnienia, lecz zabarwia się w temperaturze 200° na brunatno i rozkłada w temperaturze 210° (suszony 15 godzin w temperaturze 80° w wysokiej próżni nad pięciotlenkiem fosforu, z metanolu). $[\alpha]_D^{22} : +62,6^\circ$ ($c = 0,86$ w DMF).

Przykład V. a) 5,1 g 1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidyny ogrzewa się z 2 g azydku sodowego, w 30 ml sulfotlenku dwumetylu 15 minut na wrzącej łaźni wodnej. Tak otrzymany roztwór reakcyjny wlewa się do około 250 ml wody lodowatej, po czym po krótkim czasie wytrąca się surowy azydek, który odciąga się i przemywa małą ilością zimnej wody. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z 20% metanolu i odbarwieniu węglem aktywnym otrzymuje się czystą 1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-azydo-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 141—143°, $[\alpha]_D^{22} : +96,8^\circ$ ($c = 0,96$, w DMF).

W analogiczny sposób otrzymuje się przez reakcję 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-O-tosylo-D-glukopirano)-imidazolidyny z azydkiem sodowym w sulfotlenku dwumetylu 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-azydo-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 124—125° (z 50% etanolu), $[\alpha]_D^{22} : +101,7^\circ$ ($c = 1,06$, w DMF).

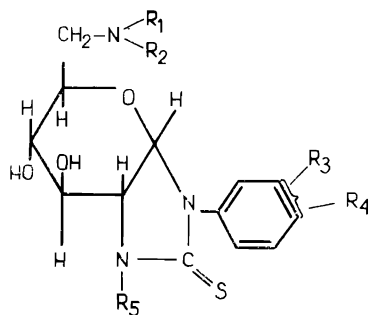
b) 1,8 g otrzymanego sposobem opisanym pod a) azydku w 100 ml absolutnego etanolu w obecności 2 g niklu Raney'a, w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem uwodornia się katalitycznie. Po 3½ godzinach uwodornianie jest zakończone, przy czym już zostaje wytrącona amina. Przez ogrzewanie do temperatury około 50° produkt przechodzi znowu do roztworu, odsącza od katalizatora i odparowuje w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu i otrzymuje czystą 1-etylo-2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6"-amino-

D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 167—169°. $[\alpha]_D^{20} : +31,7^\circ$ ($c = 1,06$ w DMF).

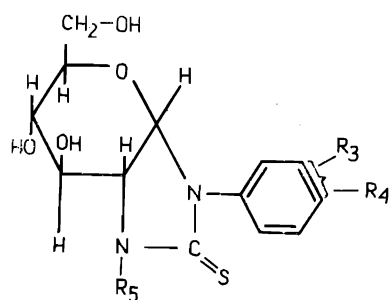
Analogicznie przez katalityczne uwodornienie 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-azydo-D-glukopirano)-imidazolidyny w absolutnym etanolu z niklem Raney'a jako katalizatorem otrzymuje się 1-etylo-2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-azydo-D-glukopirano)-imidazolidynę. Higroskopijna substancja (nie zawiera wody krystalizacyjnej) spieka się w temperaturze 85°, w temperaturze 90—91° tworzy przezroczysty stop, w 107° staje się znowu substancją stałą i topnieje dopiero w temperaturze 162—163° (suszona w ciągu 15 godzin w temperaturze 80° w wysokiej próżni nad pięciotlenkiem fosforu z 50% metanolu). $[\alpha]_D^{22} : +37,6^\circ$ ($c = 1,2$, w DMF).

Zastrzeżenia patentowe

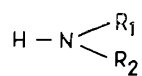
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub grupę dwualkiloaminoalkilową, R_2 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, przy czym niższe grupy alkilowe R_1 i R_2 mogą być ze sobą bezpośrednio, albo przez atom tlenu związane, R_3 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową, lub atom chlorowca, R_4 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca i R_5 oznacza niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że zestryfikowany przy grupie hydroksylowej w pozycji 6" reszty heksozy związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Odmana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane w zastrz. 1, zestryfikowany przy grupie hydroksylowej w pozycji 6" reszty heksozy związek o wzorze ogólnym 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z solą kwasu azotowodorowego, utworzony związek azydowy uwodornia katalitycznie w znany sposób do pierwszorzędowej aminy i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3