



Case 4-2780⁺B

364.704

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

REGISTRO DE PATENTES
C 07

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

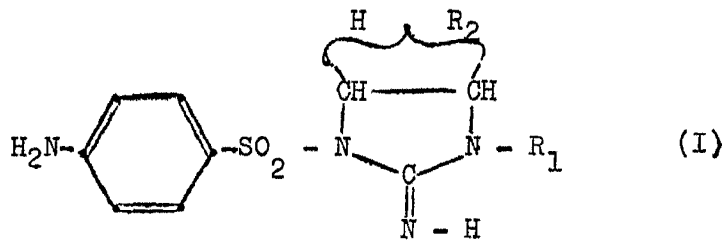
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida.

Los compuestos de la fórmula general I,

5.



10.

en la que



R_1 significa un grupo alquílico o alquénílico con 5 átomos de carbono a lo sumo o un grupo cicloalquílico o cicloalquénílico con 7 átomos de carbono a lo sumo y

5. R_2 significa el grupo metílico o etílico, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

Como ahora se ha encontrado, estos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial la 1-sulfanil-2-imino-3-butyl-5-etil-, la 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-4-metil- y la 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-5-metil-imidazolidina muestran en la administración peroral o paréntérica, acción hipoglicámica que los caracteriza como apropiados para el tratamiento de diabetes. La acción hipoglicámica se demuestra en ensayos standard en animales de sangre caliente. por ejemplo en conejos y ratas.

En los compuestos de la fórmula general I, R_1 puede ser como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetil-propílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetil-propílico y como grupo alquénílico por ejemplo el grupo alílico, 1-buten-1-ílico, 2-buten-1-ílico, 3-buten-1-ílico, 2-metil-propenílico, metilílico, 3-penten-1-ílico o 4-penten-1-ílico. Además R_1 puede ser

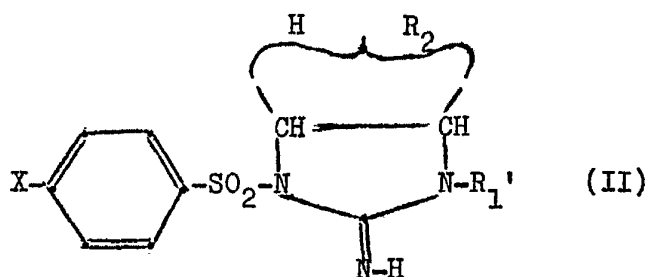


- por ejemplo : como grupo cicloalquílico, el grupo ciclopropílico, ciclopropilmetílico, 2-ciclopropiletílico, 3-ciclopropil-propílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, 2-ciclobutil-etílico, 3-ciclobutil-propílico, ciclopentílico, 1-metil-
5. -ciclopentílico, 2-metil-ciclopentílico, 3-metil-ciclopentílico, 1-etil-ciclopentílico, 2-etil-ciclopentílico, 3-etil-ciclopentílico, ciclopentilmetílico, 2-metil-ciclopentilmetílico, 3-metil-ciclopentilmetílico, ciclohexílico, 1-metil-
10. -ciclohexílico, 2-metil-ciclohexílico, 3-metil-ciclohexílico, 4-metil-ciclohexílico, ciclohexil-metílico o el grupo cicloheptílico y como grupos cicloalquenílico, el grupo 2-ciclopenten-1-ílico, 2-metil-2-ciclopenten-1-ílico, 3-metil-2-ciclopenten-1-ílico, 2-etil-2-ciclopenten-1-ílico, 3-etil-2-ciclopenten-1-ílico, 3-ciclopenten-1-ílico, 2-metil-3-ciclopenten-1-ílico, 3-metil-3-ciclopenten-1-ílico, 2-etil-3-
15. ciclopenten-1-ílico, 3-etil-3-ciclopenten-1-ílico, 2-ciclohexen-1-ílico, 1-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 3-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 4-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 3-ciclohexen-1-ílico, 1-metil-3-ciclo-
20. hexen-1-ílico, 2-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 3-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 4-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 2-ciclopenten-1-ilmetílico o 3-ciclopenten-1-ilmetílico, 2-ciclohexen-1-ilmetílico, 3-ciclohexen-1-ilmetílico o 4-ciclohexen-
25. -1-ilmético, 2-ciclohepten-1-ílico, 3-ciclohepten-1-ílico o 4-ciclohepten-1-ílico.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara un compuesto de la fórmula general I al reducir un compuesto de la fórmula general II

5.



10. en la que

R_1' significa un grupo alquenílico de 3-átomos de carbono o un grupo cicloalquenílico de 5-7 átomos de carbono y

15.

X significa el grupo amino o un radical, que puede transformarse mediante hidrólisis o reducción en grupo amino libre,

y un compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20.

La reducción se realiza de preferencia con hidrógeno en presencia de un catalizador en un disolvente. Catalizadores apropiados son por ejemplo los catalizadores de metales nobles, como por ejemplo paladio, que se utilizan por



ejemplo sobre carbono, y además níquel Raney. Como disolventes se pueden utilizar por ejemplo alcanoles, como metanol o etanol, además dioxano. Es ventajoso realizar la reducción a presión normal y a temperatura ambiente.

5. La transformación subsiguiente del grupo X del producto reaccional en el grupo amino libre, que transforma a éste en un compuesto de la fórmula general I, se realiza según la clase del grupo X mediante una hidrólisis, reducción o escisión reductiva.
10. Radicales X transformables mediante hidrólisis en el grupo amino libre son por ejemplo radicales acilamino, como por ejemplo el grupo acetamido. Además tales radicales son radicales alcoxicarbonílicos inferiores, como por ejemplo el grupo etoxicarbonilamino, radicales ariloxicarbonilamino, como el radical fenoxicarbonilamino, o radicales arilmetoxicarbonilamino, como el radical benciloxicarbonilamino, o radicales de derivados de ácido tiocarbónico correspondientes. Otros ejemplos son radicales metilnamino sustituidos, como por ejemplo el grupo bencilidenamino o el grupo p-dimetilamino-bencilidenamino. La hidrólisis para la liberación del grupo amino puede realizarse en medio ácido, por ejemplo en ácido clorhídrico metanólico, o en ácido clorhídrico acuoso diluido o ácido sulfúrico o en caso de que X signifique un radical alcoxicarbonilamino,
25. asimismo bajo condiciones suavemente alcalinas, por ejemplo



mediante lejía de soa 1-n o 2-n.

- Un ejemplo de un radical X transformable mediante reducción en el grupo amino es el grupo nitro y ejemplos de tales radicales, que conducen mediante escisión reductiva al grupo amino, son los grupos fenilazo o p-dimetilamino-fenilazo. La reducción de estos radicales puede efectuarse en general catalíticamente, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney, carbono-paladio o carbono-platino, en un disolvente inerte, como por ejemplo etanol. Junto a estos pueden entrar en consideración otros procedimientos de reducción usuales, por ejemplo la reducción de grupos nitro o la escisión reductiva de grupos azo mediante hierro en ácido caético o ácido clorhídrico.
5. Las materias de partida de la fórmula general II, pueden prepararse por ejemplo partiendo de 1-fenilsulfonil-2-metil-aziridina o 1-fenilsulfonil-2-etil-aziridina, que está substituida en el anillo bencénico por el radical X y esta aziridina se hace reaccionar con una alquenilamina o cicloalquenil-amina para formar la N-(1-metil-2-alquenilamino-
10. -etil)-, N-(1-etil-2-alquenilamino-
15. -etil)-, N-(2-metil-2-cicloalquenil-amino-etil)- o bien N-(2-etil-2-cicloalquenil-amino-etil)-bencensulfonamida correspondiente substituida en el anillo bencénico por el radical X y ésta se condensa
20. y cicla con bromocianógeno.
25.



- Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, se transforman a continuación en caso deseado en sus sales, con ácidos inorgánicos así como orgánicos. La preparación
5. de estas sales se efectúa por ejemplo mediante reacción de los compuestos de la fórmula general I con la dosis equivalente de un ácido en un disolvente acuoso-orgánico u orgánico apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o cloruro metilénico.
10. Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de los compuestos libres de la fórmula general I, sus sales con ácidos, tolerables farmacéuticamente. Sales de adición apropiadas son por ejemplo sal sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
15. fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartático, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido
20. embónico.
- Las nuevas materias activas se administran de preferencia peroralmente. Las dosis diarias oscilan entre 100 y 500 mg para pacientes adultos con peso normal. Formas unitarias de dosis apropiadas como grageas, tabletas contienen de
25. preferencia 50-500 mg de una materia activa según la invención,



es decir, de 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I.

Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones, como almidón de

5. patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laninaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de pesos moleculares apropiados para formar tabletas o núcleos de grasas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables.
- 10.

15. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas cápsulas partidas de gelatina así como cápsulas cerradas, blandas, de gelatina y un plastificantes, como glicerina. Las cápsulas partidas contienen la materia activa de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, como almidón de maíz, y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido escór-

25.



bico. En las cápsulas blandas, la materia activa está disuelta o suspendida de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde pueden adicionarse asimismo estabilizadores.

5. Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:
- a) 1000 gramos de 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-4-metil-imidazolidina se mezclan con 500 gramos de lactosa y 270 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución acuosa de 8,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezclan 60,0 gramos de almidón de patata, 60,0 gramos de talco, 10,0 gramos de estearato magnésico y 20,0 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendiduras para afinar la dosificación.
- 10.
- b) A partir de 1.000 gramos de 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-5-metil-imidazolidina, 345 gramos de lactosa y la solución acuosa de 6,0 gramos de gelatina se prepara un granulado, que se mezcla tras el secado con 10,0 gramos de anhídrido silícico coloidal, 40,0 gramos de talco, 40,0 gramos de almidón de patat y 5,0 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de
- 15.
- 20.
- 25.



- 533 gramos de sacarosa cristalizada, 20,0 gramos de goma laca, 75,0 gramos de goma arábica, 250 gramos de talco, 20 gramos de anhídrido silícico coloidal y 1,5 gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan 240 mg y
5. contienen 100 mg de materia activa cada una.
- c) Para preparar 1.000 cápsulas con 100 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 100 gramos de 1-sulfanilil-2-imino-4-butil-5-etil-imidazolidinona con 173,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente
10. con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Hel. V). El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maiz seco y 15,0 gramos de talco y con ello se llena homogéneamente 1.000 cápsulas de gelatina dura del
15. tamaño 1.
- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos. Sin embargo no representan de ningún modo la única forma de rea-
20. lización. Las temperaturas se indican en grados Celisus.



EJEMPLO 1

33,5 gramos de 1-sulfanilil-2-imino-3-(3-ciclohexer-1-il)-5-metil-imidazolidina se hidrogenan a temperatura ambiente y presión normal en 350 cc de dioxano con 5,0 gramos de carbono paladiado al 5%. Después que ha finalizado la fijación de hidrógeno, se filtra del catalizador y lo filtrado se concentra. Se obtiene la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclohexil-5-metil-imidazolidina de punto de fusión 217-218° (en metanol).

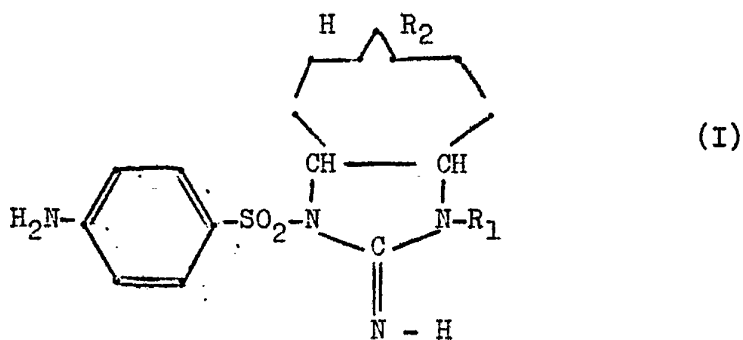


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 3883/68 del 14 de Marzo de 1968.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida de la fórmula general

5.



10.

en la que

R_1 significa un grupo alquílico o alquénílico con 5 átomos de carbono a lo sumo o un grupo cicloalquílico o cicloalquénílico de 7 átomos de carbono a lo sumo y

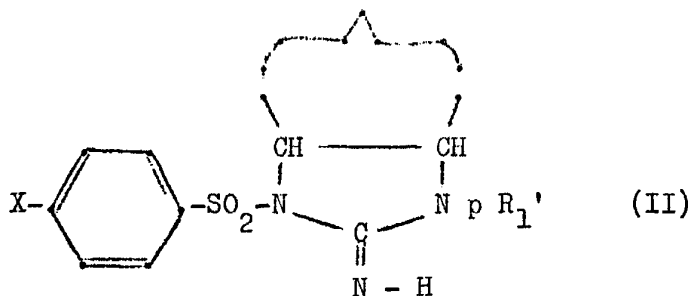
15.

R_2 significa el grupo metílico o etílico y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos



caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

R_2 tiene la significación indicada bajo la fórmula I

R_1' significa un grupo alquénico con 3-5 átomos de carbono o un grupo cicloalquénico con 5-7 átomos de carbono y

15.

X significa el grupo amino o un radical, que puede transformarse mediante hidrólisis o reducción en el grupo amino libre,

y eventualmente un compuesto obtenido se transforma con

20.

un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

= 14 =

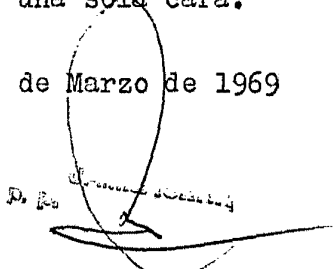


2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Marzo de 1969

p.a.


D. D. ~~JOSE RODRIGUEZ~~

firmado: JOSE RODRIGUEZ