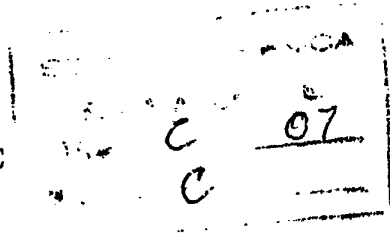




Case 4-2780+0

364.705

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 SULFANILAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEICY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

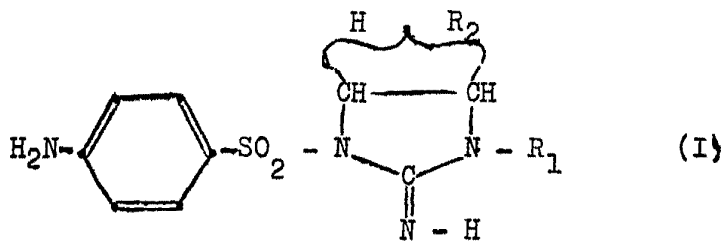
= . =

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-butil-5-etil-, la 1-sulfanil-1-2-imino-3-tercibutil-4-metil- y la 1-sulfanil-1-2-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, metilénico, 3-penten-1-ílico o 4-penten-1-ílico. Además R_1 puede ser

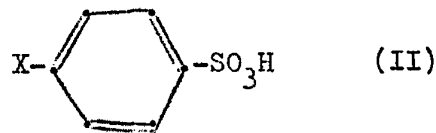


- por ejemplo : como grupo cicloalquílico, el grupo ciclopropílico, ciclopropilmetílico, 2-ciclopropiletílico, 3-ciclopropil-propílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, 2-ciclobutil-etílico, 3-ciclobutil-propílico, ciclopentílico, 1-metil-
5. -ciclopentílico, 2-metil-ciclopentílico, 3-metil-ciclopentílico, 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 obtienen compuestos de la fórmula general I al hacer reaccionar un derivado funcional apto para reacción de un ácido sulfónico de la fórmula general II,

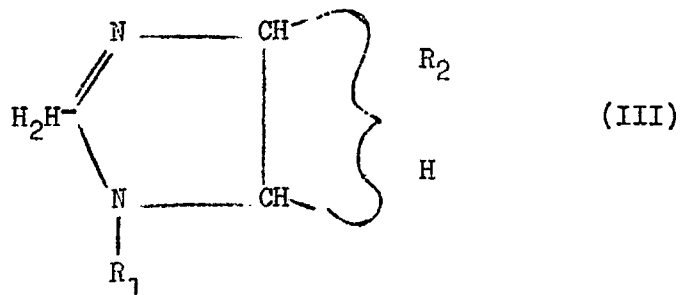
5.



en la que

10. X significa un radical que puede transformarse mediante hidrólisis, reducción o escisión reductiva en un grupo amino, con un compuesto de la fórmula general III

15.



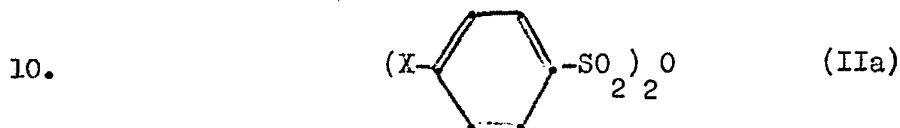
en la que

20. R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,



el producto reaccional se hidroliza o reduce para la transformación del grupo X en el grupo amino libre y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5. Como derivado funcional apto para reacción de un ácido sulfónico de la fórmula general II es por ejemplo apropiado un haluro, en especial un cloruro, pero también un anhídrido de la fórmula general IIa



en la que

X tiene la significación indicada bajo la fórmula VI.

15. La reacción se efectúa de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte miscible o no miscible con agua, en presencia o ausencia de agua. Disolventes orgánicos inertes apropiados son por ejemplo hidrocarburos, como benceno, tolueno y xileno, líquidos etéreos, como éter, dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados, como cloruro metilénico, y cetonas inferiores, como acetona o metiletilcetona. Es ventajoso adicionar a la solución reaccional un agente ligador de ácido. Como tal es apropiado por ejemplo
- 20.



- bases o sales inorgánicas, que a continuación se enuncian en el primer procedimiento. Además también se puede utilizar bases orgánicas, como por ejemplo piridina, trimetilamina o trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina o colidina, que también pueden utilizarse como disolvente, adicionadas en exceso.
- 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 alcóxicarbonílicos inferiores, como por ejemplo el grupo etóxicarbonilamino, radicales arilóxicarbonilamino, como el radical fenóxicarbonilamino, o radicales arilmetóxicarbonilamino, como el radical bencilóxicarbonilamino, o radicales de derivados de ácido tiocarbónico correspondientes. Otros ejemplos son radicales metilenamino 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
- 15.
- 20.
- 25.



caso de que X signifique un radical alcoxicarbonilamino, asimismo bajo condiciones suavemente alcalinas, por ejemplo mediante lejía de sosa 1-n o 2-n.

- Un ejemplo de un radical X transformable mediante reducción en el grupo amino es el grupo nitro y empleos 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 acético o ácido clorhídrico.
5. te reducción en el grupo amino es el grupo nitro y empleos 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 acético o ácido clorhídrico.
10. 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 acético o ácido clorhídrico.
15. hierro en ácido acético o ácido clorhídrico.

Como materias de partida del procedimiento pueden utilizarse por ejemplo compuestos de la fórmula general III, cuyos símbolos R_1 y R_2 están de acuerdo con los grupos que se enumeran a continuación de la fórmula I.

20. Un grupo de materias de partida de la fórmula general III son 2-amino-4-metil- así como 2-amino-4-etil-2-imidazolidinas, que están substituidas en posición 1 mediante el radical R_1 . Se alcanzan las 1- R_1 -2-amino-4-metil-2-imidazolidinas citadas por ejemplo como sigue: se parte de cloruro 2-cloro-propionílico y este se hace reaccionar con aminas pri-
25. cloro-propionílico y este se hace reaccionar con aminas pri-



- marías de la fórmula H_2N-R_1 a $N-R_1$ -2-cloro-propionamidas; estas amidas producen con bencilamina, $N-R_1$ -(2-bencilamino)-propionamidas, que se reducen con hidruro de litio y aluminio para formar $N^1-R_1-N^2$ -bencil-1,2-propandiaminas; estos productos de reacción se pueden desbencilar con carbón paladiado e hidrógeno para formar las $N-R_1$ -1,2-propandiaminas correspondientes, que se condensan con bromocianógeno bajo cierre de anillo. 1- R_1 -2-amino-4-etil-2-imidazolidinas homólogas pueden prepararse análogamente partiendo de cloruro 2-cloro-butirílico sobre los productos intermedios $N-R_1$ -2-cloro-butiramidas, $N-R_1$ -2-bencilamino-butiramidas, $N^1-R_1-N^2$ -bencil-1,2-butandiaminas y N^1-R_1 -1,2-butandiaminas.
5. 10.

- Otro grupo de materias de partida de la fórmula general III son 2-amino-5-metil- así como 2-amino-5-etil-2-imidazolidinas, que están substituidas en posición 1 mediante el radical R_1 . Las 1- R_1 -2-amino-5-metil-2-imidazolidinas citadas pueden prepararse por ejemplo partiendo de cloruro 2-cloro-propionílico. Este cloruro de ácido carboxílico se hace reaccionar por ejemplo con bencilamina para formar
15. 20. 25.
- N -bencil-2-cloro-propionamida, que con aminas primarias de la fórmula H_2N-R_1 produce N -bencil-2-(R_1 -amino)-propionamidas; estas amidas se reducen con hidruro de litio y aluminio para formar N^1 -bencil- N^2-R_1 -1,2-propandiaminas y a continuación se condensa y ciela las diaminas obtenidas con bromocianógeno.



- 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 tartátrico, 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 laminaria 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 grageas.
10. 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.

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
20. 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,
25. como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido escór-



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 silíceo 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.
- 15.
- 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 silíceo coloidal, 40,0 gramos de talco, 40,0 gramos de almidón de patata 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
- 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

- a) 31,0 gramos de dibromhidrato de N¹-tercibutil-1,2-propandiamina bruto se tratan con una solución de 13,2 gramos de bromocianógeno en 220 cc de éter. Se adiciona a esta mezcla en
5. el término de 5 minutos y en forma de porciones una solución de 11,4 gramos de carbonato sódico en 88 cc de agua. La suspensión obtenida se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se deja reposar durante 2 días. La capa acuosa, que contiene la
10. 1-tercibutil-2-amino-4-metil-2-imidazolina, se separa de la solución de éter y se deslíe la fase acuosa con agua para disolver el bromuro sódico precipitado. Se trata la solución acuosa con una de tales soluciones de 23,8 gramos de cloruro N-acetil-sulfanilídico en 220 cc de acetona y además con una solución de 8,8
15. gramos de hidróxido sódico en 44 cc de agua. A continuación, la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 30 minutos, se enfría, el producto bruto precipitado se filtra y recristaliza en cloroformo-etanol. Se obtiene la 4'-(2-imino-3-tercibutil-5-metil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 238-240°.
20. b) 35,2 gramos de la acetanilida obtenida según a) se disuelven en 180 cc de ácido clorhídrico etanólico 8-n y esta solución se deja reposar durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla reaccional se concentra y el residuo se disuelve en
25. agua. La solución se filtra y se regula alcalinamente con lejía de sosa. Los cristales precipitados se filtran, se lava con



agua y recristaliza en acetona-metanol, después de lo cual la l-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-5-metil-imidazolidina funde a 145-146^o.

El producto de partida de a) se puede preparar como sigue:

5.

c) 16,35 gramos de N-tercibutil-2-cloro-propionamida [véase J. Am. Chem. Soc. 78, 6124 (1956)] y 25,0 gramos de bencilamina se calientan durante 3,5 horas en una temperatura de baño de 150-170^o. De la solución, que primero es homogénea, precipitan cristales. La mezcla reaccional se enfría y se adiciona

10.

150 cc de lejía de sosa 2-n y cloroformo. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca y concentra. El residuo se destila. Después de una cabeza de destilación de bencilamina se obtiene la N-tercibutil-2-bencilamino-propionamida de punto

15.

de ebullición 123-125^o/0,03 Torr. El clorhidrato funde a 158-162^o.

20.

d) A una suspensión de 9,0 gramos de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto se adiciona a gotas en el término de 15 minutos una solución de 23,4 gramos de la amida obtenida según c) en 80 cc de tetrahidrofurano absoluto. Luego, la suspensión se hierve a reflujo durante 38 horas. Primeramente es rojo frambuesa y en el curso de 30 minutos de nuevo gris. La mezcla reaccional se enfría, el hidruro de litio y aluminio en exceso se descompone bajo refrigera-



- ción con éster etílico del ácido acético, a continuación con agua y con metanol y la suspensión se concentra. El residuo gris se extrae dos veces con cloroformo hirviendo durante 30 minutos y se filtra. Las soluciones clorofórmicas reunidas se
5. secan sobre sulfato sódico y se concentra. El aceite que permanece se destila. La N¹-tercibutil-N²-bencil-1,2-propandiamina destila a 72-86°/0,005 Torr.
- e) 22,0 gramos de la amina obtenida según d) en 440 cc de etanol destilado se tratan con 34,0 gramos de ácido bromhídrico puro al 48% y 8,8 gramos de carbón paladiado al 5% y se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal. Después que se ha fijado el 95% de la dosis calculada de hidrógeno, se adiciona todavía 8,8 gramos de carbón paladiado al 5% y se hidrogena de nuevo. Después de 17 horas, la mezcla reaccional ha
10. fijado el 98% de la dosis calculada de hidrógeno. Se filtra del catalizador, se lava con etanol y el filtrado se concentra. El residuo, el dibromhidrato de N¹-tercibutil-1,2-propandiamina se utiliza como producto bruto.
- 15.

EJEMPLO 2

20. a) Análogamente al Ejemplo 1 a - b) se obtiene el producto final siguiente:

A partir de N¹-butil-1,2-propandiamina y bromocianógeno, el bromhidrato de 1-butil-2-amino-4-metil-2-imidazolidina (pro-



ducto bruto) que produce con cloruro N-acetil-sulfanilílico, la 4'-(2-imino-3-butil-5-metil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 243-244°, cuya hidrólisis da la 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-5-metil-imidazolidina de punto de fusión

5. 125-126°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

b) Se adiciona a gotas bajo buena refrigeración de hielo en el término de 30 minutos 12,7 gramos de cloruro 2-cloro-propionílico en 20 cc de cloroformo a una solución de 16,1 gramos de butilamina en 50 cc de cloroformo. La solución obtenida se deja reposar durante 15 horas a temperatura ambiente, luego se lava varias veces con agua y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Permanece la N-butil-2-cloro-propionamida bruta.

15. c) Análogamente al Ejemplo 1 c - e) se obtiene partiendo de amina bruta de b) sobre los productos intermedios N-butil-2-bencilamino-propionamida de punto de ebullición 151-154°/0,005 Torr y N¹-butil-N²-bencil-1,2-propandiamina de punto de ebullición 98-104°/0,04 Torr, la N¹-butil-1,2-propandiamina.

20. EJEMPLO 3

a) Análogamente al Ejemplo 1 a - b) se obtiene el producto final siguiente:

A partir de N¹-butil-1,2-butandiamina (producto bruto)



- con bromocianógeno, el dibromhidrato de 1-butil-2-amino-4-etil-2-imidazolidina (producto bruto), que con cloruro N-acetil-sulfanílico produce la 4'-(2-imino-3-butil-5-etil-imidazolidin-1-il-sulfonil)-acetanilida (producto bruto) de punto de fusión 107-111°, que se hidroliza para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-5-etil-imidazolidina de punto de fusión 161-163°.

El compuesto de partida de a) se prepara como sigue:

- b) Análogamente a los Ejemplos 2 b) y 1 c - e) se obtiene partiendo de cloruro 2-cloro-butirílico sobre los productos intermedios N-butil-2-cloro-butiramida (producto bruto), N-butil-2-bencilamino-butiramida (producto bruto) y N¹-butil-N²-bencil-1,2-butandiamina (producto bruto), la N¹-butil-1,2-butandiamina.

EJEMPLO 4

- a) 23,6 gramos (0,1 mol) de bromhidrato de 1-tercibutil-2-amino-5-metil-2-imidazolidina se disuelven en 100 cc de agua y se trata con 21,8 gramos (0,1 mol) de cloruro N-acetil-sulfanílico en 200 cc de acetona. Luego se adiciona a gotas en el término de 10 minutos una solución de 10,0 gramos de hidróxido sódico en 40 cc de agua y la suspensión obtenida se hierve a refluxo durante 45 minutos. Luego la mezcla reaccional se enfría y la acetona se concentra en vacío. El residuo se trata con agua y el aceite precipitado se fija en cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se seca sobre sulfato sódico



y concentra. El residuo cristaliza en metanol. La 4'-(2-imino-3-tercibutil-4-metil-imidazolidin-1-il)-acetanilida obtenida funde a 178-180°.

5. b) El producto reaccional obtenido según a) se hidroliza análogamente al Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-4-metil-imidazolidina de punto de fusión 178-180° (en isopropanol).

El compuesto de partida, la 1-tercibutil-2-imino-5-metil-2-imidazolidina, puede prepararse como sigue:

10. c) 12,7 gramos del cloruro 2-cloro-propionílico se disuelven en 50 cc de cloroformo. La solución se adiciona a gotas en el término de 45 minutos a una solución de 22 gramos de bencilamina en 70 cc de cloroformo, la mezcla reaccional se agita durante una hora a temperatura ambiente y luego se adiciona agua.
15. La bencilamina se disuelve. La solución clorofórmica se separa y se lava con agua. La fase acuosa se lava una vez con agua y esta fase acuosa se extrae con cloroformo. Las soluciones clorofórmicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristaliza en cloruro metilénico-ciclohexano,
20. después de lo cual la N-bencil-2-cloro-propionamida funde a 74-76°.
- d) 19,75 gramos de la amida obtenida según c) se disuelve en 20 gramos de tercibutilamina y la solución obtenida se ca-



- lienta en autoclave durante 3,5 horas a 150°. Luego la mezcla reaccional se diluye con éter y agua. La fase orgánica se separa y se extrae varias veces con ácido clorhídrico 6-n. Las fases acuosas se reúnen y se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada bajo refrigeración. El aceite, que precipita, se extrae con éter, la solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La N-bencil-2-tercibutilamino-propionamida que permanece se destila al alto vacío, punto de ebullición 119-120°/0,01 Torr.
- 5.
10. e) 23,4 gramos de la amida obtenida según d) se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. La solución se adiciona a gotas en el término de 30 minutos bajo refrigeración a una suspensión de 9 gramos de hidruro de litio y aluminio en 170 cc de tetrahidrofurano absoluto y la suspensión se hierve a reflujo durante 39 horas. La mezcla reaccional se enfría, se trata en forma de gotas con 9 cc de agua, 18 cc de solución de hidróxido sódico al 15% acuosa y 27 cc de agua. Se filtra del precipitado originado, lo filtrado se concentra en vacío y el residuo destila al alto vacío. La N¹-bencil-N²-tercibutil-1,2-propandiamina originada hierve a 74-80°/0,01 Torr.
- 15.
- 20.
- f) 22 gramos de la diamina obtenida según e) se disuelven en 220 cc de etanol. A la solución se adiciona 34 gramos de ácido bromhídrico concentrado puro y 5 gramos de carbón paladiado al 5%. La mezcla se hidrogena con hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente. Durante la hidrogenación se añe-
- 25.



- de dos veces 3 gramos de carbón paladiado cada vez. Tras finalizar la fijación de hidrógeno, se filtra del catalizador y lo filtrado se concentra en vacío. El bromhidrato de N²-tercibutil-1,2-propandiamina oleoso bruto, obtenido, se trata con 12,7 gramos de bromocianógeno en 150 cc de éter. A la suspensión obtenida se añade en forma de gotas en el término de 15 minutos una solución de 11 gramos de carbonato sódico en 50 cc de agua. El aceite se disuelve bajo formación de anhídrido carbónico. La mezcla se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. La fase acuosa, que contiene la 1-tercibutil-2-amino-5-metil-2-imidazolina bruta, se utiliza en a).
- 5.
- 10.

= . =

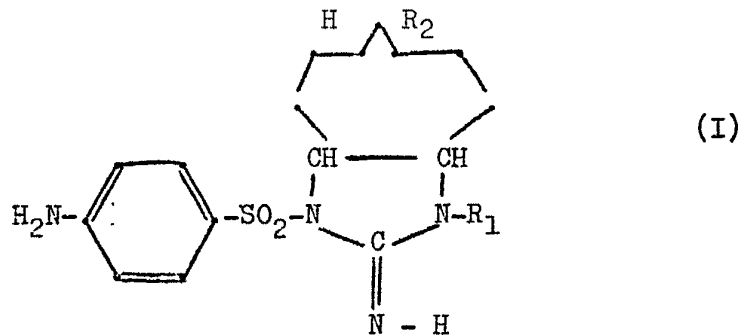


N O T A

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 3881/68 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 alquenílico con 5 átomos de carbono a lo sumo o un grupo cicloalquílico o cicloalquenílico de 7 átomos de carbono a lo sumo y

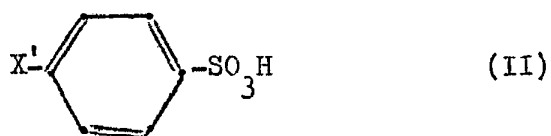
15.

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



caracterizado porque se hace reaccionar un derivado funcional apto para reacción de un ácido sulfónico de la fórmula general II

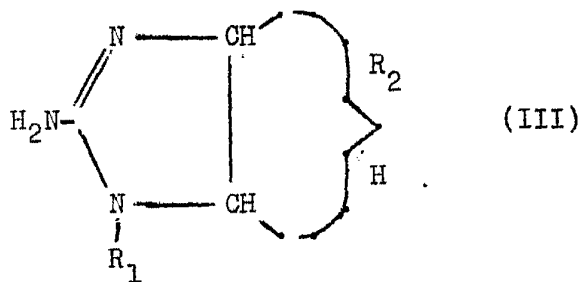
5.



en la que

10. X significa un radical, que puede transformarse mediante hidrólisis, reducción o escisión reductiva en un grupo amino, con un compuesto de la fórmula general III,

15.



en la que

20. R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, el producto reaccional se hidroliza o reduce para la transformación del grupo X en el grupo amino libre y en caso deseado el compuesto obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Marzo de 1969

p.a.

SECRETARÍA DE ESTADO
Firmado: JOSE RODRIGUEZ