

Case 492780 + Verf./C

364.707



SEARCHED  
INDEXED  
CLASSIFIED  
07  
0

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

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

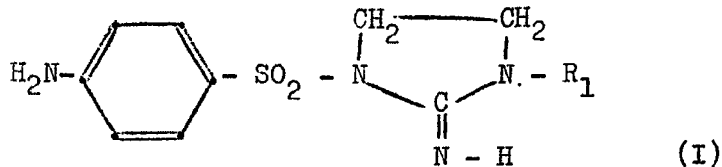
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los compuestos de la fórmula general

5.





en la que

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

5.

sumo 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-sulfanilil-2-imino-3-butil-, la 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil- y la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclo-

10.

hexil-imidazolidina muestran en la administración peroral o parentérica, acción hipoglicámica que los caracteriza como apropiados para el tratamiento de diabetes. La

15.

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. Además  $R_1$  puede ser por ejemplo: como grupo cicloalquílico, el grupo ciclopropílico, ciclopropilmetílico, 2-ciclopropiletílico, 3-ciclo-

20.

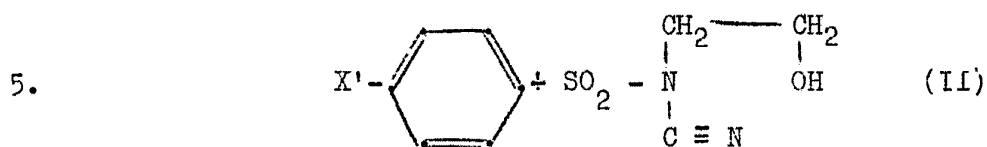


- propil-propílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, 2-ciclobutil-etílico, 3-ciclobutil-propílico, ciclopentílico, 1-metil-ciclopentílico, 2-metil-ciclopentílico, 3-metil-ciclopentílico, 1-etil-ciclopentílico, 2-etil-ciclopentílico, 3-etil-ciclopentílico, ciclopentilmetílico, 2-metil-ciclopentilmetílico, 3-metil-ciclopentilmetílico, ciclohexílico, 1-metil-ciclohexílico, 2-metil-ciclohexílico, 3-metil-ciclohexílico, 4-metil-ciclohexílico, ciclohexilmetílico o el grupo cicloheptílico y como grupo cicloalquénico, 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-3-ciclopenten-1-ílico, 3-ciclopenten-1-ílico, 2-metil-3-ciclopenten-1-ílico, 3-metil-3-ciclopenten-1-ílico, 2-etil-3-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-ciclohexen-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-1-ilmetílico, 2-ciclohepten-1-ílico, 3-ciclohepten-1-ílico o 4-ciclohepten-1-ílico.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención

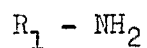


se prepara un compuesto de la fórmula general I al condensar y ciclar un estearato apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II,



en la que

10. X' significa un radical que puede transformarse mediante hidrólisis o reducción en el grupo amino libre,  
con una amina de la fórmula general III,



15. en la que

R<sub>1</sub> tiene la significación indicada bajo la fórmula I,



en caso necesario el producto reaccional se hidroliza o reduce para la transformación del radical 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.

Esteros apropiados aptos para reacción de un compuesto hidroxilo de la fórmula general II son por ejemplo los haluros, en especial cloruros o bromuros, o esteres de ácido sulfónico, en especial un éster de ácido bencensulfónico, que está substituido en posición para por el radical X'. La condensación se realiza de preferencia en un disolvente.

10.

Como disolventes pueden utilizarse los alcoholes, por ejemplo butanol, los líquidos etéreos, por ejemplo dioxano, éter monometílico de dietilenglicol, las amidas de ácido carboxílico, como N,N-dimetilformamida, o los sulfóxidos, como sulfóxido dimetílico.

15.

Es ventajoso realizar la reacción en presencia de un agente ligador de ácido. Como agente ligador de ácido son apropiados de preferencia las bases en exceso de la fórmula general III.

20.

El radical X' tiene en calidad de radical que puede transformarse mediante hidrólisis o reducción en el grupo amino libre, la misma significación que el radi-



cal X en la fórmula general I.

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.

5. Radicales X' transformables mediante hidrólisis en el grupo amino libre son por ejemplo radicales acilamino, como por ejemplo el grupo acetanido. Además tales radicales son radicales alcóxicarbonílicos inferiores, como por ejemplo el grupo etoxicarbonilamino, radicales ariloxycarbonilamino, como el radical fenoxycarbonilamino, o radicales arilmctoxicarbonilamino, como el radical benciloxycarbonilamino, o radicales de derivados de ácido tiorcarbónico correspondientes. Otros ejemplos son radicales metilnamino substituidos, 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 alcóxicarbonilamino, asimismo bajo condiciones suavemente alcalinas, por ejemplo mediante lejía de sosa 1-n o 2-n.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Un ejemplo de un radical X' transformable median-



te 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

5. 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
10. ejemplo la reducción de grupos nitro o la escisión reductiva de grupos azo mediante hierro en ácido acético o ácido clorhídrico.

- Como materias de partida de este procedimiento son apropiados por ejemplo los ésteres aptos para reacción en
15. raños anteriormente de los compuestos hidroxí de la fórmula general II, cuyo símbolo X' coincide con los grupos que se enumeran a continuación en la fórmula II. Tales compuestos se preparan por ejemplo como sigue:

- Se parte de aziridina y ésta se hace reaccionar con
20. bromocianógeno en éter para formar N-(2-bromo-etil)-cianamida; esta cianamida se condensa en acetona con un cloruro bencensulfonílico, que está substituido en posición para por el radical X', en presencia de lejía de sosa diluída escisión de ácido clorhídrico para formar una N-(2-bromo-
25. -etil)-N-cianobencensulfonamida correspondiente.



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 las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandálico y ácido embónico.
15. 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 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.
- 20.
- 25.



- 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 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 calcico o polietilenglicoles de pesos moleculares apropiados para formar tabletas o núcleos de grageas. 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.
5. 10.

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

15. 20. 25.
- Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas cápsulas partidas de gelatina así como cápsulas cerradas, blandas, de gelatina y un plastificante, 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 ascórbico. 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.



Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

a) 1000 gramos de 1-sulfanil-2-imino-3-butil-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 <sup>una,</sup> que pueden estar provistas eventualmente con hendiduras para afinar la dosificación.

b) A partir de 1.000 gramos de 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-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 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 533 gramos de sacarosa cristalizada, 20,0 gramos de goma laca, 75,0 gramos de goma arábiga, 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 contienen 100 mg de materia activa cada una.



- 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 realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 5.

EJEMPLO 1

- a) 34,6 gramos de  $N^1$ -(2-bromo-ctil)- $N^1$ -ciano- $N^4$ -acetil-sulfanilamida se disuelven en 500 cc de etanol y 7,3 gramos de butilamina y se hierve a reflujo durante 17 horas.
10. La mezcla reaccional se concentra y el residuo se fija en cloroformo y ácido clorhídrico 2-n. El extracto acuoso, ácido se regula álcalinamente con lejía de sosa concentrada, el producto bruto precipita; se filtra y mediante recristalización en etanol y acetona purifica. La 4'-(2-imino-3-butil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida obtenida, funde a 249-251°.
- 15.
- b) 33,8 gramos de la acetanilida obtenida según a) se calientan a 80° durante 1 hora con 100 cc de ácido clorhídrico 2-n. A continuación, la mezcla reaccional se enfría a 20° y se regula álcalinamente con lejía de sosa 2-n. La base bruta, precipitada se filtra, se lava con agua y recristaliza en etanol. La 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-imidazolidina obtenida funde a 179-181°.
- 20.

La sulfanilamida, de la que se parte, puede prepararse como sigue:



- Se adiciona a gotas en el término de 30 minutos a 0° una solución de 4,3 gramos de aziridina en 20 cc de éter a una solución de 10,6 gramos de bromocianógeno en 30 cc de éter. La suspensión obtenida se concentra en vacío a una temperatura de baño por debajo de 40°. Se suspende el residuo en 60 cc de agua y la suspensión se trata con una solución de 25 gramos de cloruro N<sup>4</sup>-acetil-sulfanílico en 190 cc de acetona. Luego se adiciona a gotas en el término de 10 minutos 4,5 gramos de hidróxido sódico en 10 cc de agua y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos. Tras el enfriado se separa por cristalización el producto bruto. Se filtra. Lo filtrado da al diluir con agua otra dosis de producto bruto, que se separa y se reúne con la primera fracción. Recristalizan ambas fracciones en metanol, después de lo cual la N<sup>1</sup>-(2-bromo-etil)-N<sup>1</sup>-ciano-N<sup>4</sup>-acetil-sulfanilamida funde a 177-179°.

#### EJEMPLO 2

- Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene partiendo de 34,6 gramos de N<sup>1</sup>-(2-bromo-etil)-N<sup>1</sup>-ciano-N<sup>4</sup>-acetil-sulfanilamida en 500 cc de etanol:

a) con 31,0 gramos de metilamina, la 4'-(2-imino-3-metil-imidazolidin-1-il-sulfonil)-acetanilida de punto de fusión 266-267°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b)



para formar 1-sulfenilil-2-imino-3-metil-imidazolidina de punto de fusión 209-211°;

5. b) con 45,0 gramos de etilamina, la 4'-(2-imino-3-etil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 267-269°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-etil-imidazolidina de punto de fusión 171-172°;

10. c) con 59,0 gramos de propilamina, la 4'-(2-imino-3-propil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 253-255°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 164-166°;

15. d) con 59,0 gramos de isopropilamina, la 4'-(2-imino-3-isopropil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 253-254°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-isopropil-imidazolidina de punto de fusión 183-184°;

20. e) con 73,0 gramos de isobutilamina, la 4'-(2-imino-3-isobutil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 264-266°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-isobutil-imidazolidina de punto de fusión 146-147°;

25. f) con 73,0 gramos de butilamina secundaria, la 4'-(2-imino-3-butilo secundario-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 265-266°, que se hidroliza



- según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-butilo secundario-imidazolidina de punto de fusión 173-173,5°;
- g) con 73,0 gramos de tercibutilamina, la 4'-(2-imino-3-tercibutil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 245-247°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 187-189°;
- 5.
- h) con 87,0 gramos de pentilamina, la 4'-(2-imino-3-pentil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 248-250°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-pentil-imidazolidina de punto de fusión 167-168°;
- 10.
- i) con 85,0 gramos de ciclopentilamina, la 4'-(2-imino-3-ciclopentil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 261-263°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina de punto de fusión 192-193°, y
- 15.
- j) con 99,0 gramos de ciclohexilamina, la 4'-(2-imino-3-ciclohexil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 283-284°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 b) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 178-179°.
- 20.



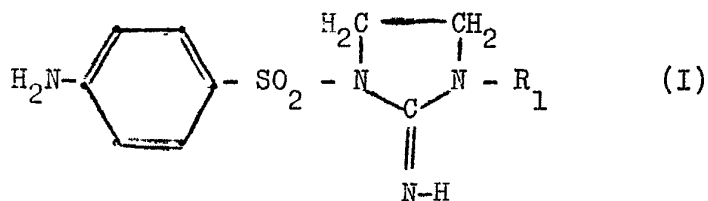
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente nuiza nº 3881/68 del 14.3.68

5.

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

10.



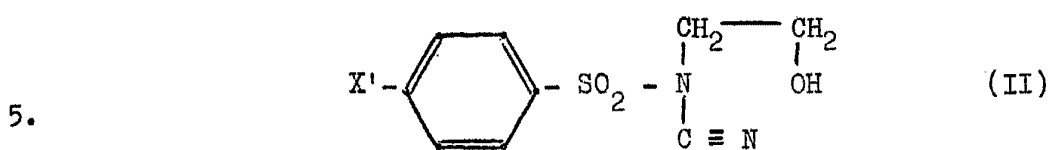
15. en la que

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

20. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,



caracterizado porque un éster apto para reacción de un compues-



en la que

10. X' significa un radical que puede transformarse mediante hidrólisis o reducción en el grupo amino libre, se condensa y cicla con una amina de la fórmula general VIII,



en la que

15.  $R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula I, en caso necesario el producto reaccional se hidroliza o reduce para la transformación del radical X' en el grupo amino libre y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

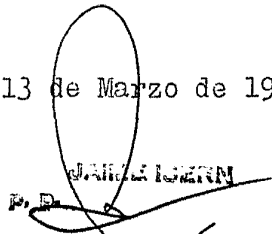


2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 13 de Marzo de 1969

p.a.

  
Firma: JOSE RODRIGUEZ