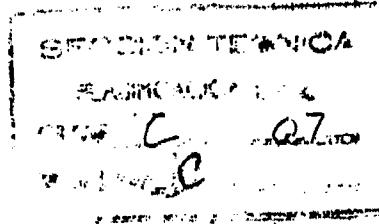


364.710



Case 492780 + Verf./D



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).

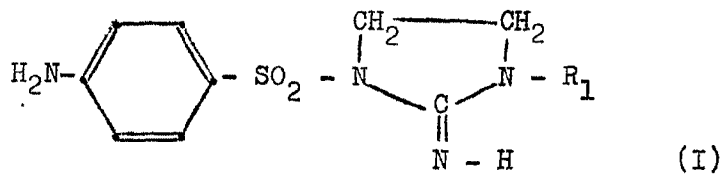
= . =

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-ciclohexil-imidazolidina muestran en la administración peroral o parentérica, 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.

15.

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.

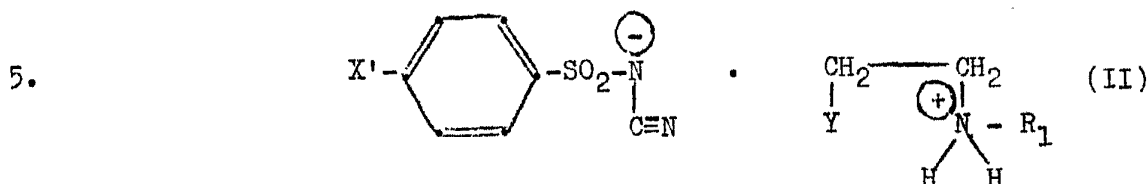


- propil-propílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, 2-ciclobutil-etílico, 3-ciclobutil-propílico, ciclopentílico, 1-metil-ciclopentílico, 2-metil-ciclopentílico, 3-metil-ciclopentílico, 1-etil-ciclopentílico, 2-etil-ciclopentílico, 3-etil-ciclopentílico, ciclopentilmetílico, 2-metil-ciclopentilmetílico, 3-metil-ciclopentilmetílico, ciclohexílico, 1-metil-ciclohexílico, 2-metil-ciclohexílico, 3-metil-ciclohexílico, 4-metil-ciclohexílico, ciclohexilmetílico o el grupo cicloheptílico y como grupo cicloalquénílico, 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 ciclar mediante calentamiento una sal de adición de la fórmula general II,



en la que

10. R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

X_1 significa un radical que puede transformarse mediante hidrólisis o reducción en el grupo amino libre, e

15. Y significa halógeno,

en caso necesario el producto reaccional obtenido 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.

20.

Y significa como halógeno por ejemplo bromo o cloro.



La condensación puede realizarse mediante calentamiento en un disolvente o sin él. Disolventes apropiados son los líquidos de alto punto de ebullición, como por ejemplo los éteres, como éter dimetílico de dietilenglicol, o las amidas de ácido carboxílico, como N,N-dimetilformamida.

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.

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, 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 ejemplos de tales radicales, que conducen mediante escisión reductiva

5. 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.
10. 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. Materias de partida apropiadas para el procedimiento son los compuestos de la fórmula general II, cuyos símbolos R_1 , X' e Y corresponden con los grupos que se enumeran a continuación en las fórmulas I o bien II. Un grupo de tales materias de partida puede prepararse por ejemplo al partir de cloruros bencensulfónicos, que están substituidos por el radical X' en posición para, y éstos se condensan con cianamida disódica en agua para formar el derivado sódico de las N-ciano-bencensulfonamidas correspondientes; estos productos de condensación se hacen reaccionar a continuación con clorhidratos de N-(2-cloro-etil)-amina, que están substituidos en el nitrógeno mediante el radical R_1 .
- 20.
- 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 las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxi-
15. 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 mandélico y ácido embónico.
20. 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
25. 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 patata, almidón de maíz o amilpectina, 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. 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.
- 20.
- 25.



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

- a) 1000 gramos de l-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 ^{una,} que pueden estar provistas eventualmente con hendiduras para afinar la dosificación.

- b) A partir de 1.000 gramos de l-sulfanil-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 3

- a) 37,45 gramos de la sal de adición de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida y N-(2-cloro-etil)-tercibutilamina se calientan durante 1 hora en un baño de 145°, en donde
10. funde la sal. La mezcla reaccional se enfría, la masa resinosa se deslía con ácido clorhídrico 2-n y la solución se decanta de la resina insoluble. La solución se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada, el producto bruto precipitado se filtra, se lava con agua y recristaliza en
15. etanol. Se obtiene la 4'-(2-imino-3-tercibutil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 242-244°, que se hidroliza en 100 cc de ácido clorhídrico 2-n para formar 1-sulfonil-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 187-189°.

20. El compuesto de partida se obtiene como sigue:

b) A una solución de 8,6 gramos de cianamida disódica en 100 cc de agua se adiciona en forma de porciones en 30 minutos 23,3 gramos de cloruro N-acetilsulfanílico,



- que se disuelve totalmente bajo reacción ligeramente exotérmica. La solución se agita durante una hora a temperatura ambiente, con lo cual se produce el derivado sódico de la N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida. A continuación se adiciona en forma de porciones en el término de 15 minutos a la mezcla reaccional, 17,2 gramos de clorhidrato de N-(2-cloro-etil)-tercibutilamina. Después de un intervalo de algunos minutos precipita la sal de adición de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida y N-(2-cloro-etil)-tercibutilamina. La sal se filtra, se lava con agua, recristaliza en isopropanol, después de lo cual funde a 122-124°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene los productos finales siguientes:

15. a) a partir de la sal de adición de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida y N-(2-cloro-etil)-metilamina, la 4'-(2-imino-3-metil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 266-267°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 a) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-metil-imidazolidina de
20. punto de fusión 209-211°;
- (la sal de adición utilizada se prepara análogamente al Ejemplo 1 b) a partir de clorhidrato de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida de sodio y clorhidrato de N-(2-cloro-etil)-metilamina);



- b) a partir de la sal de adición de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida y N-(2-cloro-etil)-butilamina, la 4'-(2-imino-3-butyl-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 243-244°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 a) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-butyl-imidazolidina de punto de fusión 174-181°;
5. (la sal de adición utilizada se prepara análogamente al Ejemplo 1 b) a partir de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida de sodio y clorhidrato de N-(2-cloro-etil)-butilamina);
10. c) a partir de la sal de adición de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida y N-(2-cloro-etil)-ciclohexilamina, la 4'-(2-imino-3-ciclohexil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 283-284°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 a) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 178-179°;
15. (la sal de adición utilizada se prepara análogamente al Ejemplo 1 b) a partir de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida de sodio y clorhidrato de N-(2-cloro-etil)-ciclohexilamina);
- d) a partir de la sal de adición de N¹-ciano-N⁴-acetil-sulfanilamida y N-(2-cloro-etil)-ciclopentilamina, la 4'-(2-imino-3-ciclopentil-imidazolidin-1-ilsulfonil)-acetanilida de punto de fusión 261-263°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 a) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina de punto de fusión 192-193°;
20. (la sal de adición utilizada se prepara análogamente al
- 25.



Ejemplo 1 b) a partir de N^1 -ciano- N^4 -acetil-sulfanilamida de sodio y N-(2-cloro-etil)-ciclopentilamina), y

c) a partir de la sal de adición de N^1 -ciano- N^4 -acetil-sulfanilamida y N-(2-cloro-etil)-pentilamina, la 4'-(2-imino-

5. -3-pentil-imidazolidin-1-il-sulfonil)-acetanilida de punto de fusión 248-250°, que se hidroliza según el Ejemplo 1 a) para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-pentil-imidazolidina de punto de fusión 167-168°;

(la sal de adición utilizada se prepara análogamente al

10. Ejemplo 1 b) a partir de N^1 -ciano- N^4 -acetil-sulfanilamida de sodio y N-(2-cloro-etil)-pentilamina).



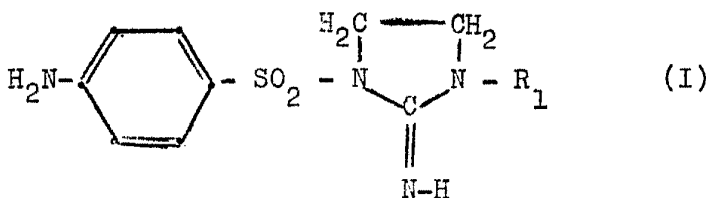
N O T A

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 14.3.63

5.

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

10.



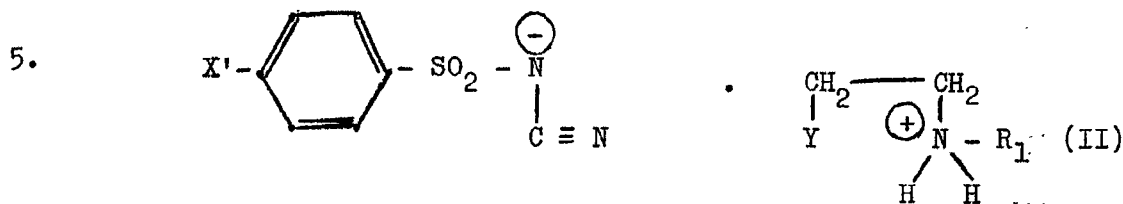
15. en la que

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 una sal de adición de la fórmula general II,



en la que

10. R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,
 X' significa un radical que puede transformarse mediante hidrólisis o reducción en el grupo amino libre, y
 Y significa halógeno,

15. se cicla mediante calentamiento, en caso deseado el producto reaccional obtenido 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 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 13 de Marzo de 1969

p.a.

D. D.

JUAN E. ISHIDA

FARMACIA JOSE RODRIGUEZ