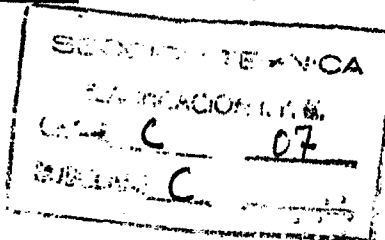


Case 4-2781⁺

364.714



PATENTE
DE
INVENCION

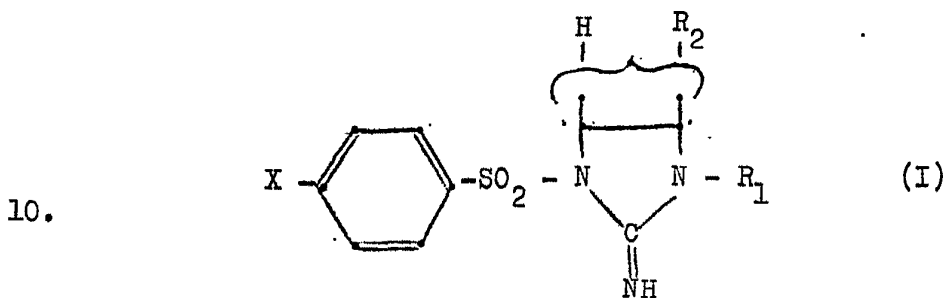
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. CEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la bencensulfonamida, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen los nuevos compuestos, y su utilización.

5. Los compuestos de la fórmula general I,



en la que

15. R₁ significa un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono, un grupo alquénico con 3-4 átomos de carbono

POOR
QUALITY



- o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono,
R₂ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico, y
X significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el
número atómico 35, el grupo metílico, metoxi o me-
tiltio, o el grupo acetílico,
- 5.

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

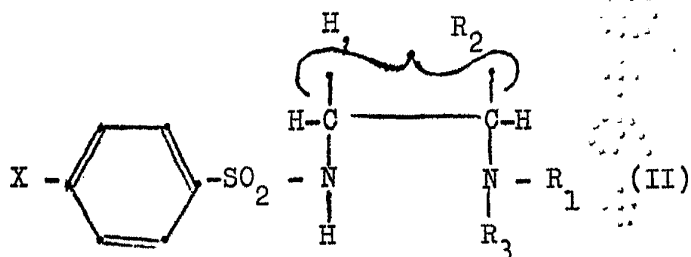
- Como ahora se ha encontrado, estos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente en especial la 1-(p-cloro-
fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-metoxi-fe
nilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-tolilsulfo
nil)-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-acetilfenilsulfonil)-
-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-
-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, la 1-(p-acetilsulfonil)-2-
-imino-3-alil-imidazolidina y la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-
-n-propil-5-etil-imidazolidina muestran en la administración pe
roral 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 ratas.
10.
15.
20.

- En los compuestos de la fórmula general I, R₁ puede ser como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico o isobutílico, además como grupo alquénico: el grupo alílico, 1-metilalílico, 2-metil-alílico o 2-butenílico; como grupo cicloalquílico: el grupo ciclobutilmetílico, ciclopentílico, ciclopentilmetílico, ciclohexílico, ciclohexilmetílico o cicloheptílico.
- 25.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara compuestos de la fórmula general I, al condensar compuestos de la fórmula general II,

5.



en la que

10. X, R₁ y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I, y

R₃ significa hidrógeno, un grupo arilmetílico, diarilmetílico o triarilmetílico, el grupo metílico o alílico, cianúrico

15. con un derivado de ácido/cianúrico apto para reacción bajo cierre de anillo y eventualmente bajo escisión de un R₃- haluro y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20. R₃ es como grupo arilmetílico, diarilmetílico, o triarilmetílico, por ejemplo el grupo bencílico, benzhidrónico o bien tritílico.

Como derivados de ácido cianúrico aptos para reacción son apropiados los halocianógenos, como clorocianógeno o bromocianógeno, o ésteres de ácido cianúrico, en especial éster



- fenílico de ácido ciánico. 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 los
5. hidrocarburos, como benceno, tolueno o xileno, los alcanos inferiores, como metanol o etanol, los líquidos etéreos, como éter, dioxano o tetrahidrofurano, los hidrocarburos clorados, como cloruro metilénico, las cetonas inferiores, como acetona o metiletilcetona, los ésteres de ácido carboxílico, como
10. éster etílico de ácido acético, los nitrilos de ácido carboxílico, como acetonitrilo, o las sulfonas, como el 1,1-dióxido de tetrahydro-tiofeno. La reacción puede realizarse en ausencia o presencia de un agente ligador de ácido. Como agentes ligadores de ácido son apropiados las bases o sales inorgánicas, por ejemplo hidróxidos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino o fosfatos de metal alcalino, como los compuestos de sodio o potasio correspondientes. Además pueden utilizarse asimismo carbonatos cálcicos, así como fosfatos cálcicos y carbonato magnésico.
- 20.

Como materias de partida de la fórmula general II son apropiados aquellos compuestos, cuyos símbolos X, R₁, R₂ y R₃ concuerdan con los símbolos, que se enumeran a continuación en las fórmulas I y II. Uno de tales grupos de materias

25. de partida son N-(2-amino-etil)-bencensulfonamidas, cuyo



- anillo bencénico está substituido mediante los radicales X en posición para. Estos compuestos pueden prepararse por ejemplo cuando se parte de una 1-fenil-sulfonil-aziridina, que está substituida mediante el radical X, y la aziridina se hace reaccionar con los radicales R_3 y R_1 contenidos en la amina primaria. Representantes de las aziridinas citadas se describen en la literatura, por ejemplo la 4'-(aziridin-1-ilsulfonil)-acetanilida [véase R. Lehmann et. al., Bull. Soc. Chim. Belges 55, 52-97 (1946); C.A. 41, 5475 y siguientes (1947)]. Otras aziridinas de este tipo se pueden preparar análogamente.

- Un segundo grupo de materias de partida son los compuestos correspondientes al primer grupo, cuyo grupo etilénico está substituido mediante un grupo alquílico inferior R_2 . Se preparan como sigue:

- Se parte de cloruros bencensulfonílicos, que están substituidos en posición para mediante el radical X, y se hace reaccionar los cloruros sulfonílicos con una 2-alquil-aziridina [véase A. Weissberger, *Herocyclic Compounds with Three and Four Membered Rings, Part One*, John Wiley & Sons Inc., Londres (1964)] en presencia de lejía de sosa diluida para formar las 1-fenilsulfonil-2-alquil-aziridinas correspondientes; estas aziridinas pueden hacerse reaccionar análogamente a las 1-fenilsulfonil-aziridinas correspondientes con una amina primaria, que contiene el radical R_3 y R_1 .



Los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento según la invención, de la fórmula general I se transforman a continuación eventualmente en sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. La preparación de estas sales se

5. 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 orgánicos 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-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico, así
15. como con sulfonilureas hipoglucemiantes, como por ejemplo l-toluensulfonil-butyl-urea, p-clorobencensulfonil-propil-urea, p-[2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil]-fenil-sulfonil-ciclohexilurea.
20. Las nuevas materias activas se administran de preferencia peroralmente. Las dosis diarias oscilan entre 100 y
- 25.



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

5. 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 maiz 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 arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes por ejemplo para determinar dosis de materia

15. activa diferentes.

20.

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

25. de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con



materias de relleno, como almidón de maiz, 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 disuel-

5. ta 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:

10. a) 1000 gramos de 1-(p-cloril-fenil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina se emplean 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 al-
15. midón 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 hendeduras
20. para afinar la dosificación.
- b) A partir de 1.000 gramos de 1-(p-metoxi-fenil-sulfonil)-2-imino-3-butyl-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
25. 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 arábica, 250 gramos de talco, 20,0 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,



EJEMPLO 1

5. a) 25,6 gramos de N-(2-propilamino-etil)-p-toluen sulfonamida se disuelven en 100 cc de lejía de sosa 2-n y se trata bajo refrigeración a 20-30° con 10,6 gramos de bromo cianógeno. La mezcla reaccional se deja reposar durante 10 minutos y luego se filtra los cristales precipitados. El producto bruto recristaliza en éster etílico de ácido acético, después de lo cual la l-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-propilimidazolidina funde a 95-96°.
10. El producto de partida se prepara como sigue:
15. b) Se adiciona a gotas en el término de 20 minutos y bajo agitación una solución de 190,5 gramos de cloruro p-toluensulfónico en 250 cc de acetona a una solución enfriada a -10° de 43,0 gramos de aziridina en 300 cc de lejía de sosa 4-n. La mezcla reaccional se agita durante 2 horas a 0-10° bajo refrigeración. A continuación, la mezcla se trata con 2 litros de agua y se extrae tres veces con 500 cc de éter. El extracto de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo, la l-(p-tolilsulfonil)-aziridina bruta, funde a 54-56°.
20. c) Se adiciona a gotas a temperatura ambiente una solución de 19,7 gramos de l-(p-tolilsulfonil)-aziridina en 100 cc de dioxano y 15 cc de agua a 100 cc de propilamina
25. y la mezcla reaccional se hierve durante 1 hora a reflujo.



Luego se concentra en vacío. La recristalización del residuo en éster etílico del ácido acético-éter de petróleo produce la N-(2-propilamino-etil)-p-toluensulfonamida pura de punto de fusión 39-41°.

5.

EJEMPLO 2

Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, los productos finales siguientes:

10.

a) con 27,0 gramos de N-(2-tercibutilamino-etil)-p-toluen-sulfonamida de punto de fusión 67-68° (en éster etílico de ácido acético-éter), la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 130-131°

15.

-el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 19,7 gramos de 1-(p-tolilsulfonil)-aziridina y 100 cc de tercibutilamina- y

20.

b) con 29,6 gramos de N-(2-ciclohexilamino-etil)-p-toluensulfonamida de punto de fusión 65-66° (en éter), la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 118-120° -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 19,7 gramos de 1-(tolilsulfonil)-aziridina y 100 cc de ciclohexilamina-.



EJEMPLO 3

5. a) 24,4 gramos de N-(2-metilamino-etil)-p-metoxi-bencensulfonamida se disuelven en 100 cc de lejía de sosa 2-n y se trata bajo refrigeración a 20-30° con 10,6 gramos de bromocianógeno. La mezcla reaccional se deja reposar durante 3 horas y luego se filtra los cristales precipitados. El producto bruto recrystaliza en metanol, después de lo cual la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-metil-imidazoli dina funde a 104-107°.
10. El producto de partida se prepara como sigue:
15. b) Se adiciona a gotas en el término de 20 minutos bajo refrigeración, una solución de 20,6 gramos de cloruro p-metoxi-bencensulfonílico en 250 cc de acetona a una solución enfriada a -10° de 4,3 gramos de aziridina en 300 cc de lejía de sosa 4-n. La mezcla reaccional se agita durante dos horas a 0-10° bajo refrigeración. A continuación, la mezcla se trata con 2 litros de agua y se extrae tres veces con 500 cc de éter. Se seca el extracto de éter sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo, la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-aziridina, funde a 45-46° (ob éster etílico de ácido acético-éter de petróleo).
20. c) Se adiciona a gotas a temperatura ambiente una solución de 21,3 gramos de 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-aziridina en 100 cc de dioxano y 15 cc de agua a 300 cc
- 25.



de metilamina al 33% en etanol y la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante una hora. Luego se concentra en vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por elución en gel silíceo. De la fracción cloroformo-etanol

5. (9:1) se obtiene la N-(2-metilamino-etil)-p-metoxi-bencen sulfonamida, que recristalizada en éster etílico de ácido acético, funde a 68-69°.

EJEMPLO 4

10. Análogamente al Ejemplo 3 se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, los productos finales siguientes:

15. a) con 28,6 gramos de N-(2-butilamino-etil)-p-metoxi-bencensulfonamida de punto de fusión 66-68° (en éter) la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina de punto de fusión 85-86° -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 3 c) a partir de 21,3 gramos de 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-aziridina y 500 cc de butilamina- y

20. b) con 28,6 gramos de N-(2-tercibutilamino-etil)-p-metoxi-bencensulfonamida de punto de fusión 97-99° (en éter), la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 107-108° (en metanol) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 3 c) a partir
25. de 21,3 gramos de 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-aziridina y



500 cc de tercibutilamina.

EJEMPLO 5

5. Análogamente al Ejemplo 3 se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno el producto final siguiente:

10. a) con 28,8 gramos de N-(2-propilamino-etil)-p-metiltio-bencensulfonamida de punto de fusión 79-81° (en éster etílico de ácido acético) la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-propil-imidazolidina.

b) El producto de partida de a) se prepara como sigue:

15. Análogamente al Ejemplo 3 b) 22,3 gramos de cloruro p-metiltio-bencensulfonílico y 4,3 gramos de aziridina dan la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-aziridina (producto bruto) de la cual 22,9 gramos se transforman análogamente al Ejemplo 3 c) con 500 cc de propilamina, en la 1-(2-propilamino-etil)-p-metiltio-bencensulfonamida.

20. EJEMPLO 6

Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, los productos finales siguientes:

25. a) con 30,2 gramos de N-(2-butilamino-etil)-p-



- metiltio-bencensulfonamida de punto de fusión 88-89° (en éter)
la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina
de punto de fusión 87-88° (en éter) -el producto de partida
se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 22,9
5. gramos de 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-aziridina y 500 cc
de butilamina- y
- b) con 30,2 gramos de N-(2-tercibutilamino-étil)-
p-metiltio-fenilsulfonamida (producto bruto), la 1-(p-metil
tio-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de
10. punto de fusión 138-139° (en éster etílico del ácido acético)
-el producto de partida se prepara análogamente al ejemplo
1 c) a partir de 22,9 gramos de 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-
aziridina y 500 cc de tercibutilamina-.
15. Además se obtiene análogamente al Ejemplo 3 a)
partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, el siguiente
producto final:
- c) con 32,8 gramos de N-(2-ciclohexilamino-étil)-
20. p-metiltio-bencensulfonamida de punto de fusión 131-132° (en
metanol), la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclo
hexil-imidazolidina de punto de fusión 129-130° (en éster
etílico del ácido acético) -el producto de partida se pre
para análogamente al Ejemplo 3 c) a partir de 22,9 gramos
de 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-aziridina y 300 cc de ciclo
25. hexilamina-.



EJEMPLO 7

Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno:

5. a) con 27,6 gramos de N-(2-propilamino-etil)-p-clorobencensulfonamida (producto bruto) la 1-(p-cloro-fenil sulfonil)-2-imino-3-propil-imidazolidina. Este producto final se purifica mediante cromatografía por elución en gel silíceo, del cual se eluye con cloroformo y etanol (9:1), punto de fusión 68-69°.
10. b) El producto de partida se obtiene partiendo de cloruro p-cloro-fenilsulfonílico, que análogamente al Ejemplo 1 b) produce con aziridina, la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-aziridina (producto bruto); 21,7 gramos de esta aziridina se transforman análogamente al ejemplo 1 c) con 300 cc
15. de propilamina, en la N-(2-propilamino-etil)-p-cloro-bencensulfonamida.

EJEMPLO 8

20. Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, los productos finales siguientes:

25. a) con 29,0 gramos de N-(2-butilamino-etil)-p-cloro-bencensulfonamida (producto bruto), la 1-(p-cloro-fenil



sulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina de punto de fusión 74-75° -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 21,7 gramos de 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-aziridina y 300 cc de butilamina- y

5. b) con 31,6 gramos de N-(2-ciclohexilamino-etil)-p-cloro-bencensulfonamida de punto de fusión 83-84° (en éster etílico del ácido acético), la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 108-110° -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 21,7 gramos de 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-aziridina y 300 cc de ciclohexilamina-.
- 10.

EJEMPLO 9

15. Análogamente al Ejemplo 1 a), se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, los productos finales siguientes:

- a) con 24,2 gramos de N-(2-propilamino-etil)-bencensulfonamida de punto de fusión 72-73° (en éster etílico del ácido acético), la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 69-70° (en éter) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 18,3 gramos de 1-fenilsulfonil-aziridina (véase J. Nelles et al., patente alemana nº 695.331) y 300 cc de propilamina-;
- 20.
- 25.



5. b) con 24,2 gramos de N-(2-isopropilamino-etil)-bencensulfonamida de punto de fusión 59-60° (en éster etílico del ácido acético), la 1-fenilsulfonil-2-imino-2-isopropil-imidazolidina de punto de fusión 71-72° (en éster etílico del ácido acético-éter) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 18,3 gramos de 1-fenilsulfonil-aziridina y 300 cc de isopropilamina-;
10. c) con 25,6 gramos de N-(2-butilamino-etil)-bencensulfonamida de punto de fusión 56-57° (en éter), la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 84-85° (en éter) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 18,3 gramos de 1-fenilsulfonil-aziridina y 300 cc de butilamina-;
15. d) con 25,6 gramos de N-(2-tercibutilamino-etil)-bencensulfonamida de punto de fusión 89-90° (en éster etílico del ácido acético, la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-tercibutilimidazolidina de punto de fusión 98-100° (en éster etílico del ácido acético-éter) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 18,3 gramos de 1-fenilsulfonil-aziridina y 300 cc de tercibutilamina- y
20. e) con 28,2 gramos de N-(2-ciclohexilamino-etil)-bencensulfonamida de punto de fusión 79-80° (en éster etílico del ácido acético), la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-ciclo
- 25.



hexil-imidazolidina de punto de fusión 94-95° (en éster etílico del ácido acético-éter) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 18,3 gramos de 1-fenilsulfonil-aziridina y 300 cc de ciclohexilamina-.

5.

EJEMPLO 10

Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, el siguiente producto final:

10. a) con 29,8 gramos de N-(2-tercibutilamino-etil)-p-acetil-bencensulfonamida de punto de fusión 116-117° (en isopropanol), la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 144-146° (en isopropanol).

15. b) El producto de partida de a) se prepara partiendo de cloruro p-acetil-bencensulfonílico, que análogamente al Ejemplo 1 b) produce con aziridina, la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-aziridina (producto bruto). 22,5 gramos de esta aziridina se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 1 c) con
20. 300 cc de tercibutilamina para formar N-(tercibutilamino-etil)-p-acetil-sulfonamida.

EJEMPLO 11

25. Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, los productos finales si-



güentes:

5. a) con 29,8 gramos de N-(2-butilamino-etil)-p-acetil-bencensulfonamida de punto de fusión 89-90° (en isopropanol), la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-2-imino-3-butilimidazolidina de punto de fusión 120-122° (en isopropanol) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 22,5 gramos de 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-aziridina y 300 cc de butilamina- y
10. b) con 40,7 gramos de N-(2-ciclohexilamino-etil)-p-(1-ciclohexilimino-etil)-bencensulfonamida de punto de fusión 85-86° (en isopropanol) la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 154-166° (en isopropanol) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 22,5 gramos de 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-aziridina y 300 cc de ciclohexilamina-.
- 15.

EJEMPLO 12

20. Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, el siguiente producto final:

25. a) con 27,4 gramos de N-(2-butilamino-etil)-p-fluor-bencensulfonamida (producto bruto), la 1-(p-fluor-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 74-76°.



5. b) El producto de partida de a) puede prepararse partiendo de cloruro p-fluor-bencensulfónico, que se hace reaccionar análogamente al Ejemplo 1 b) con aziridina para formar 1-(p-fluor-fenilsulfonil)-aziridina, de la cual 20,1 gramos producen análogamente al ejemplo 1 c) con 150 cc. de butilamina, la N-(2-butilamino-etil)-p-fluor-bencensulfonamida.

EJEMPLO 13

10. Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, el siguiente producto final:

15. a) con 27,0 gramos de N-(1-metil-2-propilamino-etil)-p-toluensulfonamida de punto de fusión 91-92°, la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-propil-5-metil-imidazolidina de punto de ebullición 183-189°/0,01 Torr.

20. b) El producto de partida de a) puede prepararse partiendo de cloruro p-toluensulfónico, que se hace reaccionar análogamente al Ejemplo 1 b) con 2-metil-aziridina para formar 1-(p-tolilsulfonil)-2-metil-aziridina de punto de fusión 63-65°, de la cual 21,1 gramos producen análogamente al ejemplo 1 c) con 150 cc de propilamina, la N-(1-metil-2-propilamino-etil)-p-toluensulfonamida.

25.



EJEMPLO 14

Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, los productos finales siguientes:

5. a) con 28,4 gramos de N-(1-metil-2-butilamino-etil)-p-toluensulfonamida de punto de fusión 73-75° (en éter), la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-butil-5-metil-imidazolidina de punto de ebullición 173-179°/0,01 Torr -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 21,1
10. gramos de 1-(p-tolilsulfonil)-2-metil-aziridina y 150 cc de butilamina-;
- b) con 28,4 gramos de N-(1-metil-2-tercibutilamino-
-etil)-p-toluensulfonamida de punto de fusión 82-83° (en éter),
15. la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-5-metil-imidazolidina de punto de fusión 92-94° (en éter) -el producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de 21,1 gramos de 1-(p-tolilsulfonil)-2-metil-aziridina y 150 cc de tercibutilamina- y
20. c) con 31,0 gramos de N-(1-metil-2-ciclohexilamino-
etil)-p-toluensulfonamida de punto de fusión 58-59° (en éter), la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-5-metil-imidazolidina de punto de fusión 93-94° (en éter) -el producto de partida se prepara análogamente al ejemplo 1 c)
25. a partir de 21,1 gramos de 1-(p-tolilsulfonil)-2-metil-azi



ridina y 150 cc de ciclohexilamina.

EJEMPLO 15

5. Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene partiendo de 10,6 gramos de bromocianógeno, los productos finales siguientes:
10. a) 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, punto de fusión 91-92° (en metanol), partiendo de 27,0 gramos de N-(2-n-butilamino-etil)-p-toluensulfonamida.
15. b) 1-(p-metoxifenilsulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, punto de fusión 85-86° (en éter), partiendo de 28,6 gramos de N-(2-n-butilamino-etil)-p-metoxifenil-sulfonamida.
- c) 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-n-propil-5-etil-imidazolidina, punto de fusión 61-63° (en éter), partiendo de 28,5 gramos de N-(1-etil-2-propilamino-etil)-p-toluensulfonamida.
20. d) 1-(p-acetilfenilsulfonil)-2-imino-3-alil-imidazolidina, punto de fusión 104-105° (en benceno), partiendo de 28,2 gramos de N-(2-alilamino-etil)-p-acetilfenil-sulfonamida.



EJEMPLO 16

5. a) 36,0 gramos de N-(N'-bencil-2-butilamino-etil)-p-toluensulfonamida se disuelven en 500 cc de benceno. La solución se trata con 10,6 gramos de bromocianógeno, la mezcla reaccional se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se regula álcalinamente con lejía de sosa 2-n. Precipitan cristales, que se lavan con agua y recristalizan en metanol-éter. La 1-(p-tolilsul
10. fonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina pura, obtenida, funde a 91-92° (en éter).

El producto de partida se prepara como sigue:

15. b) 24,0 gramos de 1-(p-tolilsulfonil)-aziridina se disuelven en 100 cc de dioxano y 20 cc de agua y se hierve a reflujo durante 5 horas y bajo agitación con 20,0 gramos de N-bencil-butilamina. Luego la mezcla reaccional se concentra. El residuo, la N-(N'-bencil-2-butilamino-etil)-p-toluensulfonamida, se utiliza como producto bruto.
- 20.

EJEMPLO 17

25. a) Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene 1-(p-metoxifenil-sulfonil)-2-imino-3-n-butyl-imidazolidina, punto de fusión 85-86°, partiendo de 37,9 gramos de N-(N'-bencil-2-n-butilamino-etil)-p-metoxifenil-sulfonamida y 10,6 gramos de bromocianógeno.



b) Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene 1-(p-clorofenil-sulfonil)-2-imino-3-n-butyl-imidazolidina, punto de fusión 74-75°, partiendo de 38,2 gramos de N-(N'-bencil-2-n-butylamino-etil)-p-clorofenil-sulfonamida y 10,6 gramos de bromocianógeno.

c) Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene 1-(p-acetilfenil-sulfonil)-2-imino-3-n-butyl-imidazolidina, punto de fusión 120-122°, partiendo de 39,0 gramos de N-(N'-bencil-2-butylamino-etil)-p-acetilfenil-sulfonamida y 10,6 gramos de bromocianógeno.

d) Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, punto de fusión 129-130°, partiendo de 42,0 gramos de N-(N'-bencil-2-ciclohexilamino-etil)-p-metiltio-fenil-sulfonamida y 10,6 gramos de bromocianógeno.

e) Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene 1-(p-acetilfenil-sulfonil)-2-imino-3-alil-imidazolidina, punto de fusión 104-105°, partiendo de 37,4 gramos de N-(N'-bencil-2-alilamino-etil)-p-acetil-fenilsulfonamida y 10,6 gramos de bromocianógeno.

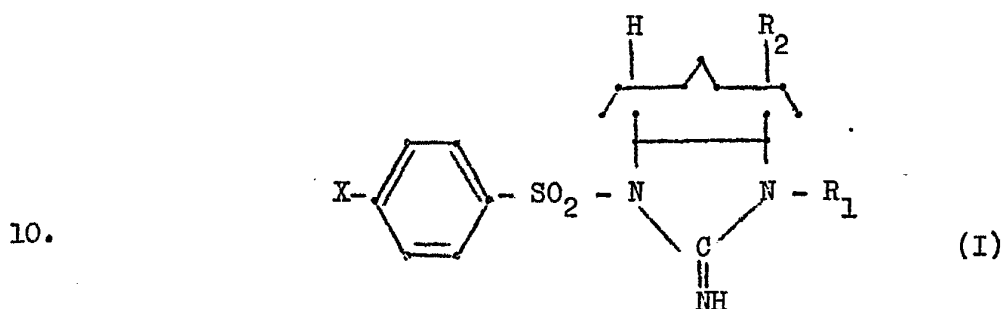
f) Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-n-propil-5-etil-imidazolidina, de punto de fusión 61-63°, partiendo de 37,7 gramos de N-[(1-etil-N'-bencil-2-propilamino)-etil]-p-tolilsulfonamida y 10,6 gramos de bromocianógeno.



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 patentes suizas núm. 3882/68 del 14.3.68 y nº del 3.3.69

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bencensulfonamida de la fórmula general I,



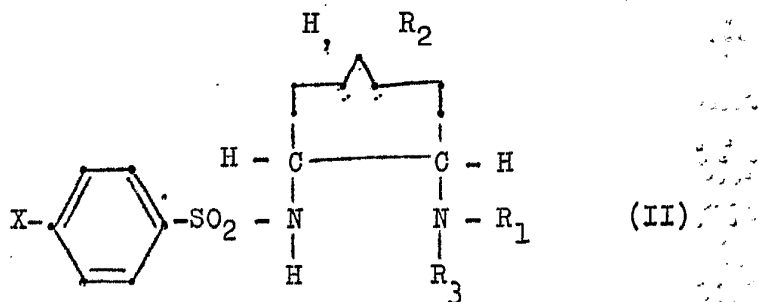
en la que

15. R_1 significa un grupo alquílico con 1-átomos de carbono, un grupo alquenílico con 3-4 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono,
- R_2 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico, y
20. X significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta



el número atómico 35, el grupo metílico, metoxi o metiltio o el grupo acético, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,

5.



10. en la que

X, R₁ y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I y

R₃ significa hidrógeno, un grupo arilmetílico, diarilmetílico o un grupo triarilmetílico, el grupo metílico o alílico,

15. se condensa con un derivado de ácido ciánico apto para reacción, bajo cierre de anillo, eventualmente bajo desdoblamiento de un R₃-haluro 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 bencensulfonamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 28 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Marzo de 1969.

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ