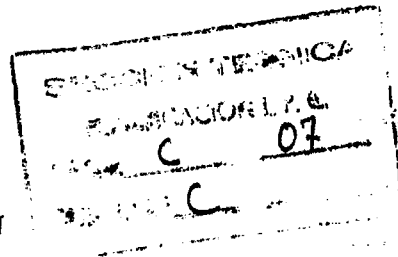


364.715



Case 4-2781⁺ A

PATENTE
DE
INVENCION



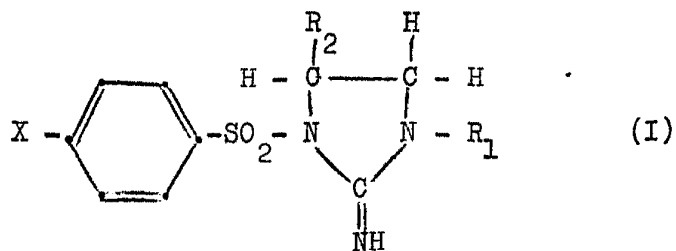
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma
suiza J.R. GEIGY & G., residente en BASILEA (Suiza)

= , =

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 uti-
lización.

5. Los compuestos de la fórmula general I



en la que

R₁ significa un grupo alquílico con 1-4 átomos de car-
bono, un grupo alquénico con 3-4 átomos de carbono



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 ome-
tílico, o el grupo acetílico,

5.

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

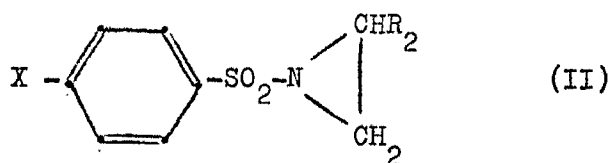
- Como ahora se ha encontrado, estos compuestos poseen pro-
piedades valiosas farmacológicamente en especial la 1-(p-cloro-
10. fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-metoxi-fe-
nilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-tolilsulfo-
nil)-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-acetilfenilsulfonil)-
-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-
-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, la 1-(p-acetilsulfonil)-2-
15. -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
20. sangre caliente, por ejemplo en ratas.

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



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

5.

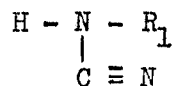


10. en la que

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

con un compuesto de la fórmula general .III,

15.



en la que

R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

o con un derivado demetal alcalino o de metal alcalinotérreo



de uno de tales compuestos, y en caso deseado el compuesto obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

Las materias de partida se preparan como sigue:

5. Se parte de cloruros bencensulfónicos, 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, *Heterocyclic Compounds with Three and Four Membered Rings, Part One*, John Wiley & Sons Ins., 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 .
10. Derivados apropiados de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de la fórmula general IV son los derivados de sodio, potasio, litio o bien calcio. La condensación se realiza de preferencia en un líquido etéreo, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dioxano, anisol o éter dimetílico de etilenglicol.
15. Las materias de partida de la fórmula general III, son por ejemplo aquellas, cuyos símbolos R_2 y X coinciden con los símbolos que se enumeran a continuación en la fórmula I. Una posibilidad de preparación para tales compuestos se aclaró ya a continuación en el primer procedimiento.
- 20.
- 25.



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.

25. 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

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 lamina

10. naria 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,

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

20. activa diferentes.

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 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:

10. a) 1000 gramos de 1-(p-cloril-fenil)-2-imino-3-butil-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 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 hendeduras para afinar la dosificación.
15. b) A partir de 1.000 gramos de 1-(p-metoxi-fenil-sulfonil)-2-imino-3-butil-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
- 20.
- 25.



- 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 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.
- 5.

- 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.
- 10.



EJEMPLO 1

5. Una solución de 14,6 gramos de butilamina en 100 cc de éter absoluto se trata bajo agitación de -10 a -5° en el término de 30 minutos con una solución de 10,6 gramos de bromocianógeno en 50 cc de éter absoluto. La mezcla reaccional se agita todavía durante 30 minutos y el bromhidrato de butilamina precipitado se filtra. Lo filtrado en el que está disuelta la butilcianamida obtenida, se trata bajo refrigeración con una suspensión de 2,8 gramos de hidruro sódico en 40 cc de éter absoluto. La suspensión, que se enfría a la misma temperatura se agita todavía durante 30 minutos y luego se adiciona al derivado de sodio de la butilcianamida, suspendido, originado, 19,7 gramos de 1-(p-tolilsulfonil)-aziridina. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 15 horas a esta temperatura. A continuación se trata la mezcla reaccional cuidadosamente con ácido clorhídrico 2-n y las dos fases originadas se separan. La fase acuosa, ácida se lava dos veces con éter, se purifica con carbón activo, se filtra y se regula alcalinamente a 0° con lejía de sosa concentrada. La 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina precipitada se filtra y recristaliza en metanol, después de lo cual funde a 91-92°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2

25. Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene los productos



finales siguientes:

5. a) a partir de 14,6 gramos de tercibutilamina en 100 cc de éter con 10,6 gramos de bromocianógeno, la terci butil-cianamida, que con 2,8 gramos de hidruro sódico en 40 cc de éter se transforma en el derivado de sodio; éste con 21,1 gramos de 1-(p-tolilsulfonil)-2-metil-aziridina produce la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-5-metil-imidazo lidina de punto de fusión 92-94°;
10. b) a partir de 14,6 gramos de butilamina en 100 cc de éter con 10,6 gramos de bromocianógeno, la butil-cia namida, que con 2,8 gramos de hidruro de sodio en 40 cc de éter se transforma en el derivado de sodio; éste con 21,3 gramos de 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-aziridina da la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 85-86°;
15. c) a partir de 19,8 gramos de ciclohexilamina en 100 cc de éter con 10,6 gramos de bromocianógeno, la cicloho xil-cianamida, que con 2,8 gramos de hidruro sódico en 40 cc de éter se transforma en el derivado de sodio; éste con 21,75 gramos de 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-aziridina produce la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazoli dina de punto de fusión 108-110°; y
20. d) a partir de 11,8 gramos de isopropilamina en
- 25.



- 100 cc de éter con 10,6 gramos de bromocianógeno, la isopropil-cianamida, que con 2,8 gramos de hidruro sódico en 40 cc de éter se transforma en el derivado de sodio; éste con 18,4 gramos de l-fenilsulfonil-aziridina da la l-fenilsulfonil-2-imino-3-isopropil-imidazolidina de punto de fusión 71-72°.
- 5.

EJEMPLO 3

- a) Análogamente al ejemplo 1 se obtiene l-(p-acetilfenil-sulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, punto de fusión 120-122° (en éter), partiendo de 21,0 gramos de l-(p-acetilfenilsulfonil)-aziridina, 14,6 gramos de n-butilamina y 10,6 gramos de bromocianógeno.
- 10.

- b) Análogamente al Ejemplo 20 se obtiene l-(p-clorofenil-sulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, punto de fusión 74-75° (en éter), partiendo de 20,2 gramos de l-(p-clorofenilsulfonil)-aziridina, 14,6 gramos de n-butilamina y 10,6 gramos de bromocianógeno.
- 15.

- c) Análogamente al Ejemplo 20 se obtiene l-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-n-propil-5-etil-imidazolidina, punto de fusión 61-63° (en éter), partiendo de 21,1 gramos de l-(p-tolilsulfonil)-2-etil-aziridina, 11,8 gramos de n-propilamina y 10,6 gramos de bromocianógeno.
- 20.

- d) Análogamente al Ejemplo 20 se obtiene l-(p-acetilfenil-sulfonil)-2-imino-3-alil-imidazolidina, punto
- 25.



de fusión 104-105° (en benceno), partiendo de 21,0 gramos de 1-(p-acetilfenilsulfonil)-aziridina, 11,4 gramos de alilamina y 10,6 gramos de bromocianógeno.

- e) Análogamente al Ejemplo 20 se obtiene 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, 5. punto de fusión 129-130° (en éter), partiendo de 21,4 gramos de 1-(p-metil-tiofenilsulfonil)-aziridina, 19,8 gramos de ciclohexilamina y 10,6 gramos de bromocianógeno.

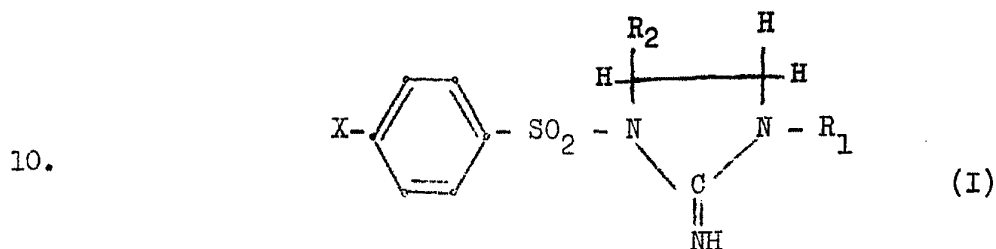
- - - - -



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 patente suizas núm. 3882/68 del 14.3.68

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



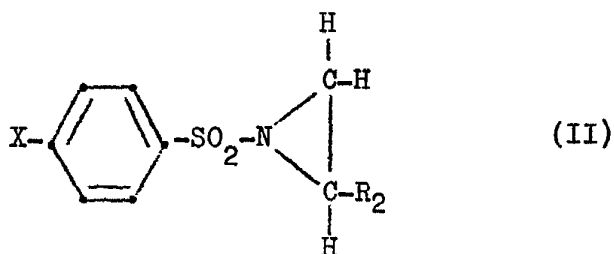
en la que

15. R_1 significa un grupo alquílico con 1-átomos de carbono, un grupo alquénílico 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 acetílico, 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 y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

se condensa y cicla con un compuesto de la fórmula general III

15.



en la que

R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

o con un derivado de metal alcalino o alcalino-térreo de uno de tales compuestos, y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20.



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Marzo de 1969.

p.a.

P. P. JAMES IVERN
Firmado: JOSE RODRIGUEZ