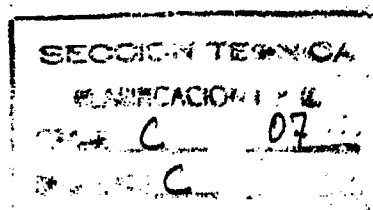


361.716



PATENTE  
DE  
INVENCION



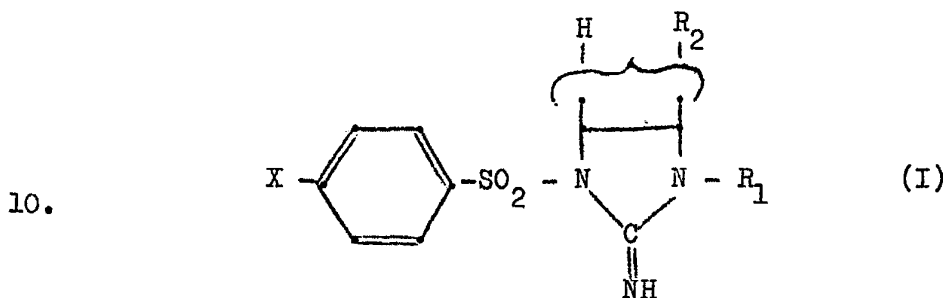
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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. R<sub>1</sub> significa un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono, un grupo alquenílico con 3-4 átomos de carbono



o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono,  
R<sub>2</sub> 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-

5. tilitio, o el grupo acetílico,

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-clcro-
10. fenilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina, la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina, la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina, la 1-(p-acetilfenilsulfonil)-2-imino-3-butyl-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 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
20. sangre caliente, por ejemplo en ratas.

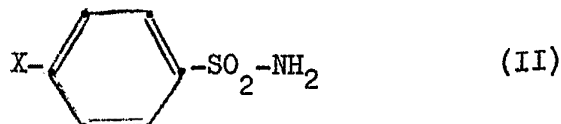
En los compuestos de la fórmula general I, R<sub>1</sub> puede ser como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, terciobutílico o isobutílico, además como grupo alquénílico: el grupo alílico, 1-metilalílico, 2-metil-alílico 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 preparan compuestos de la fórmula general I al condensar y ciclar un compuesto de la fórmula general II,

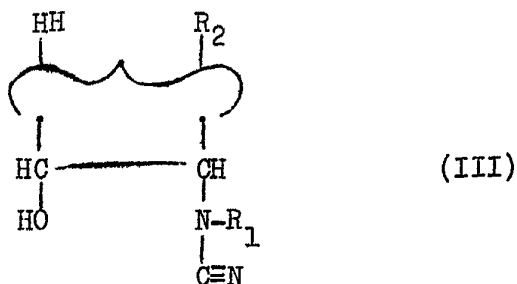
5.



en la que

X tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con un éster apto para reacción de un compuesto hidroxilo de la fórmula general III

10.



15.

en la que

$R_1$  y  $R_2$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20.

Esteres aptos para reacción apropiados de compuestos



- hidroxi de la fórmula general III son por ejemplo los haluros, en especial cloruros o bromuros, además ésteres de ácido sulfónico, por ejemplo los ésteres de ácido o- o p-toluensulfónico o los ésteres de ácido metansulfónico. La condensación
5. se efectúa de preferencia en un disolvente miscible o no miscible con agua en presencia o ausencia de agua. Como disolventes pueden utilizarse alcanoles, por ejemplo butanol, líquidos etéreos, por ejemplo dioxano, éter monometílico de dietilenglicol, amidas de ácido carboxílico, como N,N-dimetilformamida
10. o sulfóxidos, como sulfóxido dimetílico. Es ventajoso realizar la condensación en presencia de un agente ligador de ácido. Como tales pueden utilizarse aquellos compuestos, que se citan a continuación en el primer procedimiento, además también bases terciarias orgánicas, como por ejemplo N,N-diisopropil-etilamina.
- 15.

- Como productos de partida pueden utilizarse por ejemplos los ésteres aptos para reacción de un compuesto hidroxilo de la fórmula general III, cuyos símbolos  $R_1$  y  $R_2$  coinciden con los símbolos que se enumeran a continuación
20. en la fórmula I. Un grupo de bromuro de la fórmula general III puede obtenerse por ejemplo cuando se hace reaccionar 1-alquil-aziridinas [véase A. Weissberger, Heterocyclic Compounds with Three and Four Membered Rings, Part One, John Wiley & Sons Inc., London (1964)], se hacen reaccionar
25. con bromocianógeno en dioxano.



- 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
15. 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
20. como con sulfonilureas hipoglucemiantes, como por ejemplo 1-toluensulfonil-butil-urea, p-clorobencensulfonil-propil-urea, p-[2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil]-fenil-sulfonil-ciclohexilurea.
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 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, Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar

10.

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

15.

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 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 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.

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

- 9,9 gramos de 1-butir-aziridina [véase A. Weissberger, Heterocyclic Compounds with Three and Four-Membered Rings, John Wiley & Sons Inc., Londres (1964), página 530]
5. se disuelven en 50 cc de dioxano y se trata con 10,6 gramos de bromocianógeno en 50 cc de dioxano. En una reacción exotérmica se obtiene una solución de N-(2-bromo-etil)-N-butir-cianamida, que se vierte bajo agitación en una solución de 17,1 gramos de 1-toluensulfonamida en 60 cc de
10. lejía de sosa 2-n. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 1 hora y se concentra a continuación en vacío a la mitad del volumen y la solución se enfría a 0°. Los cristales precipitados se filtran, se lava con agua, se seca a 60° en vacío y recristaliza en éter. La 1-(p-tolil sulfonil)-2-imino-3-butir-imidazolidina obtenida funde a
15. 91-92°.

EJEMPLO 2

20. Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen los productos finales siguientes:
- a) a partir de 9,9 gramos de 1-tercibutir-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-tercibutir-cianamida, que con 17,1
25. gramos de p-toluensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n



da la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 131-132° (en éster etílico del ácido acético);

5. b) a partir de 13,5 gramos de 1-ciclohexil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-ciclohexil-cianamida, que con 17,1 gramos de p-tolucensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n, produce la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 118-120° (en metanol);
10. c) a partir de 9,9 gramos de 1-butyl-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-butyl-cianamida, que con 18,7 gramos de p-metoxi-bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n, da
15. la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina de punto de fusión 85-86° (en metanol);
20. d) a partir de 9,9 gramos de 1-tercibutil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano la solución de N-(2-bromo-etil)-N-tercibutil-cianamida, que con 18,7 gramos de p-metoxi-bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n da la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 107-108° (en metanol);
25. e) a partir de 9,9 gramos de 1-butyl-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución



de N-(2-bromo-etil)-N-butyl-cianamida, que con 20,3 gramos de p-metiltio-bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n, da la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina de punto de fusión 87-88° (en éter);

5. f) a partir de 9,9 gramos de 1-tercibutil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-tercibutil-cianamida, que con 20,3 gramos de p-metiltio-bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n da la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 138-139° (en éster etílico del ácido acético);
10. g) a partir de 12,5 gramos de 1-ciclohexil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-ciclohexil-cianamida, que con 20,3 gramos de p-metiltio-bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n da la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 129-130° (en éster etílico del ácido acético);
15. h) a partir de 8,5 gramos de 1-propil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-propil-cianamida, que con 19,1 gramos de p-cloro-bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n da la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 68-69°;
- 20.
- 25.



5. i) a partir de 9,9 gramos de 1-butil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-butil-cianamida, que con 19,1 gramos de p-cloro-bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n, da la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 74-75° (en éter);

10. j) a partir de 12,5 gramos de 1-ciclohexil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-ciclohexil-cianamida, que con 19,1 gramos de p-cloro-bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n da la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 108-110° (en éster etílico del ácido acético-éter);

15. k) a partir de 8,5 gramos de 1-isopropil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-isopropil-cianamida, que con 15,7 gramos de bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n da la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-isopropil-imidazolidina de punto de fusión 71-72° (en éster etílico del ácido acético-éter), y

20.

25. l) a partir de 12,5 gramos de 1-ciclohexil-aziridina con 10,6 gramos de bromocianógeno en dioxano, la solución de N-(2-bromo-etil)-N-ciclohexil-cianamida, que con 15,7 gramos de bencensulfonamida en 60 cc de lejía de sosa 2-n da la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina



de punto de fusión 94-95° (en éster etílico del ácido acético).

EJEMPLO 3

5. a) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-acetilfenil-sulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, punto de fusión 120-122° (en éter), partiendo de 19,9 gramos de p-acetilfenilsulfonamida, 9,9 gramos de 1-n-butil-aziridina y 10,6 gramos de bromocianógeno.
10. b) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-acetilfenil-sulfonil)-2-imino-3-alil-imidazolidina, punto de fusión 104-105° (en benceno), partiendo de 19,9 gramos de p-acetilfenilsulfonamida, 8,3 gramos de 1-alil-aziridina y 10,6 gramos de bromocianógeno.
15. c) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-n-propil-5-etil-imidazolidina, punto de fusión 61-63°, partiendo de 17,1 gramos de 1-toluensulfonamida, 11,3 gramos de 1-propil-2-etil-aziridina y 10,6 gramos de bromocianógeno.

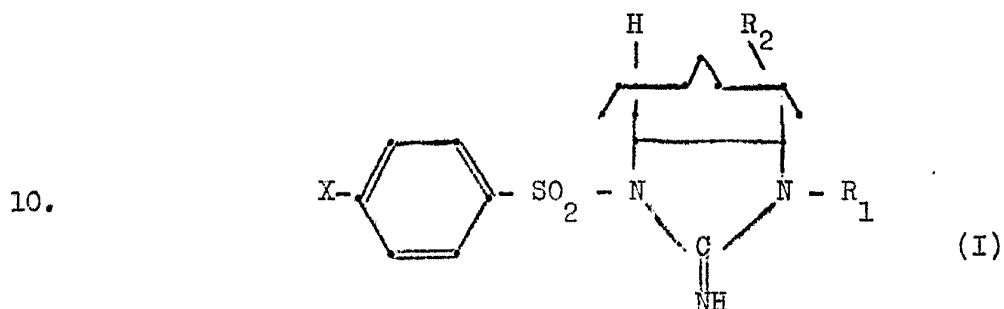
- - - - -



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 suiza nº 3882/68 del 14.3.68.

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



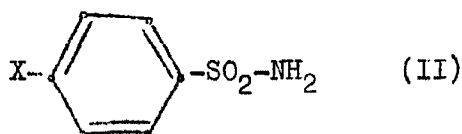
en la que

15.  $R_1$  significa un grupo alquílico con 1-átomos de carbono, un grupo alquenílico con 3-4 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono,
20.  $R_2$  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 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.



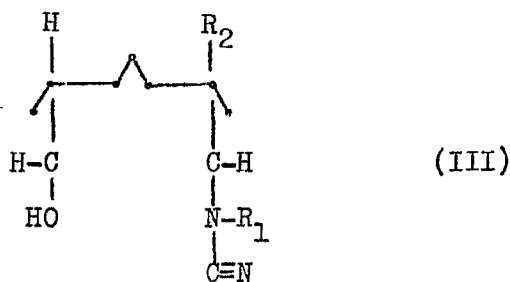
en la que

10.

X tiene la significación indicada bajo la fórmula I

se condensa y cicla con un éster de un compuesto hidroxilo, apto para reacción, de la fórmula general III,

15.



en la que

20.  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

= 16 =



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

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.

p. p.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ