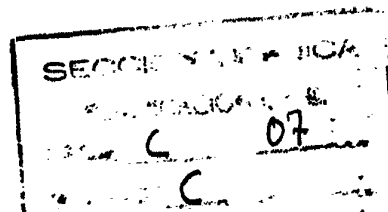


Case 4-2781⁺ c

369.717



PATENTE
DE
INVENCION



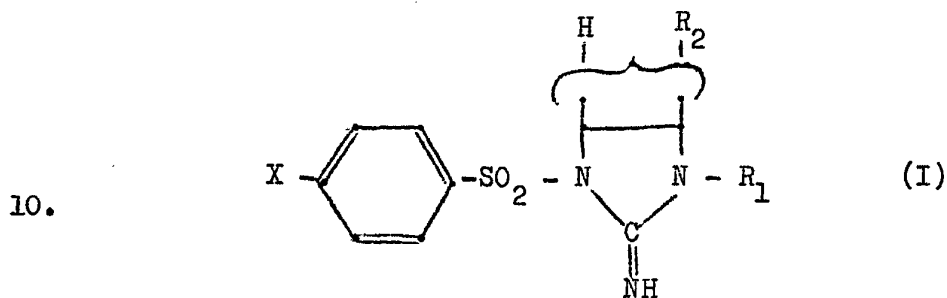
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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_1 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,
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-

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-clorofenilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina, la 1-(p-metoxifenilsulfonil)-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-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 sangre caliente, por ejemplo en ratas.
- 10.
- 15.
- 20.

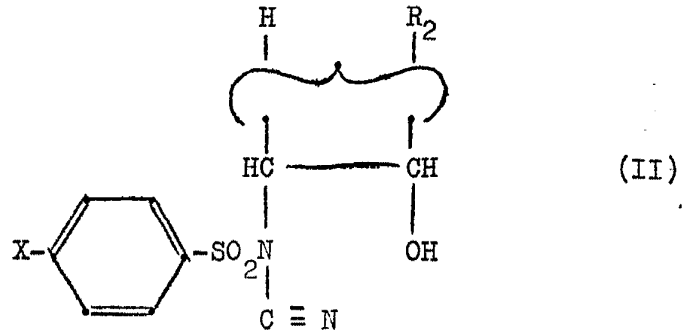
En los compuestos de la fórmula general I, R₁ puede ser como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, terciobutílico o isobutílico, además como grupo alquenílico: el grupo alílico, 1-metilalílico, 2-metil-alílico o 2-butenílico; como grupo cicloalquílico: el grupo ciclobutilmetílico, ciclopentílico, ciclohexilmetílico, 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 éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II,

5.



10.

en la que

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

15. con una amina de la fórmula general III,



en la que

R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

20.

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



Esteres aptos para reacción apropiados de un compuesto hidroxilo de la fórmula general II son por ejemplo los haluros, en especial cloruros o bromuros o ésteres de ácido sulfónico, en especial un éster de ácido bencensulfónico,

5. que está substituido en posición para por el radical X. La condensación se realiza de preferencia en un disolvente. Como tales son por ejemplo apropiados los mismos disolventes que se utilizan en el tercer procedimiento.

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

15. Como materias de partida de este procedimiento son apropiados por ejemplo los ésteres aptos para reacción de los compuestos hidroxilo de la fórmula general II, cuyos símbolos X y R₂ coinciden con los símbolos que se enumeran a continuación en la fórmula I.

20. Un grupo de tales compuestos se prepara por ejemplo como sigue: se parte de aziridina y ésta se hace reaccionar con bromocianógeno en éter para formar N-(2-bromo-etil)-cianamida; esta cianamida se condensa en acetona con un cloruro bencensulfónico, que está substituido en posición para por el radical X, en presencia de lejía de sosa diluida bajo escisión de ácido clorhídrico para formar la N-(2-cloro-etil)-
25. N-cianobencensulfonamida correspondiente.



- 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 fenilacetico, ácido mandélico y ácido embónico, así
20. como con sulfonilureas hipoglucemiantes, como por ejemplo 1-toluensulfonil-butyl-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 general I.

5.

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.

ria 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 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 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

a) 30,3 gramos de N-(2-bromo-etil)-N-ciano-p-toluensulfonamida se disuelven en 500 cc de etanol y 7,3 gramos de tercibutilamina y se hierve a reflujo durante 17
5. horas. La mezcla reaccional se concentra y el residuo se fija en cloroformo y ácido clorhídrico 2-n. El extracto acuoso, ácido se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada. El producto bruto precipita; se filtra y se purifica mediante recristalización en éster etílico del
10. ácido acético. La 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-tercibutilimidazolidina obtenida funde a 130-131°.

El producto de partida se prepara como sigue:

b) 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°. El residuo se suspende en 60 cc de agua y la suspensión se trata con una
15. solución de 19,9 gramos de cloruro p-toluensulfonílico en 190 cc de acetona. Luego se adiciona a gotas 4,5 gramos de hidróxido sódico en 10 cc de agua en el término de 10 minutos y la mezcla resultante se calienta durante 30 minutos a reflujo. Tras el enfriado se separa por cristalización el
20. producto bruto. Se filtra, lo filtrado da al diluir con agua
25.



una dosis ulterior de producto bruto, que se separa y se reune con la primera fracción. Las dos fracciones recristalizan en metanol, despues de lo cual la N-(2-bromo-etil)-N-ciano-p-toluensulfonamida funde a 67-69°.

5.

EJEMPLO 2

Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene partiendo de 30,3 gramos de N-(2-bromo-etil)-N-ciano-p-toluensulfonamida en 500 cc de etanol:

10.

a) con 5,9 gramos de propilamina, la 1-(p-tolil sulfonil)-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 95-96°,

15.

b) con 9,9 gramos de ciclohexilamina, la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 118-120° (en metanol), y

20.

c) con 7,3 gramos de n-butilamina, la 1-(p-tolil sulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina de punto de fusión 91-92° (en metanol).

EJEMPLO 3

Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene:

25.

a) partiendo de 31,9 gramos de N-(2-bromo-etil)-



N-ciano-p-metoxifenilsulfonamida con 7,3 gramos de n-butil amina la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-n-butyl-imidazolidina de punto de fusión 85-86º,

- b) partiendo de 32,2 gramos de N-(2-bromo-etil)-
5. N-ciano-p-clorofenilsulfonamida con 7,3 gramos de n-butil amina, la 1-(p-clorofenilsulfonil)-2-imino-3-n-butyl-imidazolidina de punto de fusión 74-75º,
- c) partiendo de 33,0 gramos de N-(2-bromoetil)-
10. N-ciano-p-acetilfenilsulfonamida con 7,3 gramos de n-butyl amina, la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-2-imino-3-n-butyl-imidazolidina de punto de fusión 120-122º,
- d) partiendo de 33,0 gramos de N-(2-bromoetil)-
15. N-ciano-p-acetilfenilsulfonamida con 5,7 gramos de alilamina, la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-2-imino-3-alil-imidazolidina de punto de fusión 104-105º,
- e) partiendo de 33,1 gramos de N-[(1-etil-2-bromo)-etil]-N-ciano-p-toluensulfonamida con 5,9 gramos de propilamina, la 1-(p-tolil-sulfonil)-2-imino-3-n-propil-5-etil-imidazolidina de punto de fusión 61-63º,
- 20.
- f) partiendo de 33,4 gramos de N-(2-bromoetil)-
- N-ciano-p-metiltiofenilsulfonamida con 9,9 gramos de ciclohexilamina, la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 129-130º.
- 25.

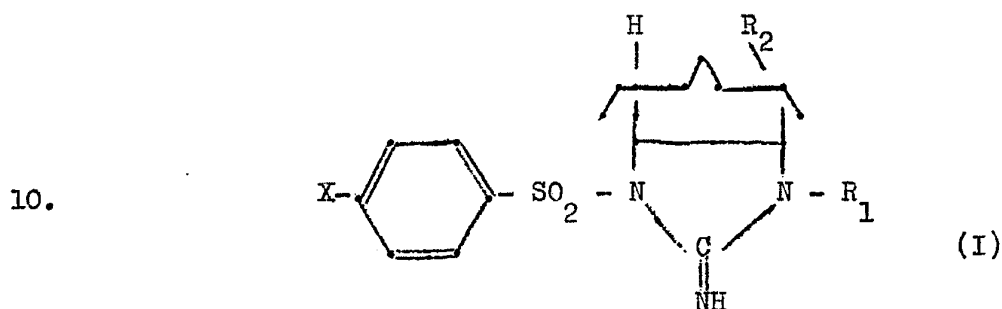
- - - - -



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,



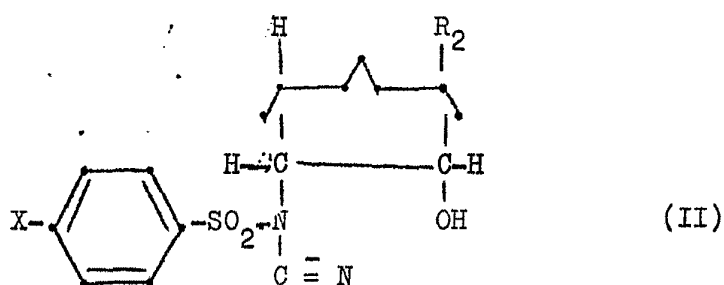
en la que

15. R_1 significa un grupo alquílico con 1-átomos de carbono, un grupo alquénílico 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 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 una amina de la fórmula general III,



en la que

15.

R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

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

= 14 =

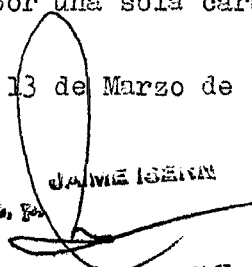


2. Procedimiento para la preparación de dnuevos derivados de bencensulfonamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Marzo de 1969.

p.a.


F. F. F.
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ