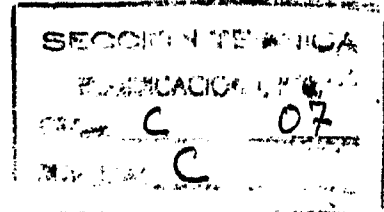


364718



Case 4-2781⁺D.



PATENTE
DE
INVENCION

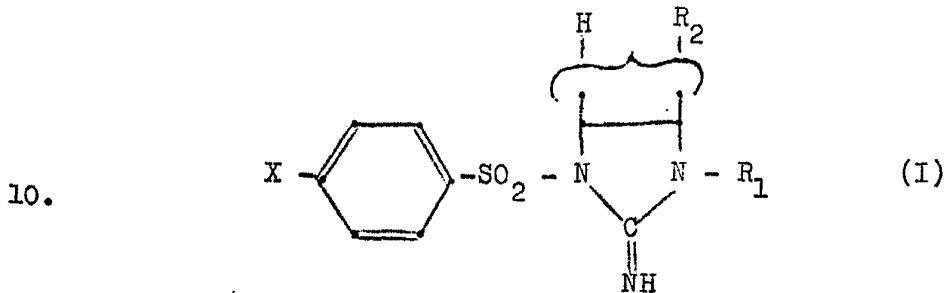
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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

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-butil-imidazolidina, la 1-(p-metoxifenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina, la 1-(p-tolilsulfonil)-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 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.

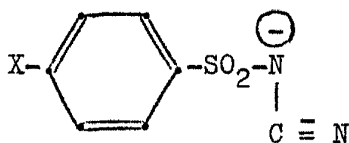
En los compuestos de la fórmula general I, R₁ puede ser como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, terciobutílico o isobutílico, además como grupo alquenílico: el grupo alílico, 1-metilalílico, 2-metil-alílico o 2-butenílico;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

25.



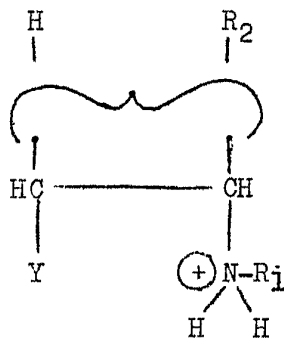
Según el procedimiento de acuerdo con la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I cuando se cicla mediante calentamiento una sal de adición de la fórmula general II,

5.



(II)

10.



(II)

15. en la que

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

Y significa halógeno,



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

5. Y puede significar en calidad de halógeno, por ejemplo bromo o cloro.

10. La condensación puede realizarse mediante calentamiento en un disolvente o sin éter. Disolventes apropiados son líquidos de alto punto de ebullición, por ejemplos éteres, como éter dimetílico de dietilenglicol, o amidas de ácido carboxílico, como N,N-dimetil-formamida.

15. Materias de partida apropiadas para el procedimiento son los compuestos de la fórmula general II, cuyos símbolos X, Y, R₁ y R₂ corresponden con los símbolos, que se enumeran a continuación en las fórmulas I y II. Un grupo de tales materias de partida puede prepararse por ejemplo, cuando se parte de cloruros bencensulfónicos, que están substituidos en posición para por el radical X y éstos se condensan con cianamida bisódica en agua para formar el derivado sódico de las N-cianobencensulfonamidas correspondientes; estos productos de condensación se hacen reaccionar a continuación con clorhidratos de N-(2-cloro-etil)-amina, que están substituidos en el átomo de nitrógeno mediante el radical R₁.
- 20.



- 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 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 metilónico.
- 5.
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.
20. 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.
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 maíz 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 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

10. activa diferentes.

15.

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-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) 33,15 gramos de la sal de adición de (p-tolil sulfonil)-cianamida y N-(2-cloro-etil)-tercibutilamina se calientan durante 1 hora a una temperatura de baño de 145°. 5. La masa fundida se enfría y se deslía con ácido clorhídrico 2-n. La solución se decanta de la resina insoluble y se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada. La 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina precipitada se filtra, se lava con agua y recristaliza en éster etílico del ácido acético, después de lo cual funde a 130-131°.

El producto de partida se prepara como sigue:

- b) A una solución de 8,6 gramos de cianamida biónica en 100 cc de agua se adiciona bajo agitación 19,0 gramos de cloruro p-toluensulfonílico y 50 cc de dioxano. 15. Se verifica una reacción exotérmica y el cloruro p-toluen sulfonílico entra en solución. La solución se agita durante 15 minutos y se trata con una solución de 17,2 gramos de clorhidrato de N-(2-cloro-etil)-tercibutilamina en 40 cc de agua. 20. La mezcla reaccional se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a la mitad del volumen. El aceite que precipita se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. En isopropanol recristaliza el residuo, la sal de adición de p-toluensulfonil- 25. -cianamida y N-(2-cloro-etil)-tercibutilamina, después de



lo cual funde a 103-104°.

EJEMPLO 2

5. a) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, punto de fusión 91-92°, partiendo de 33,1 gramos de una sal de adición de (p-tolilsulfonil)-cianamida y N-(2-cloro-etil)-n-butilamina.
10. b) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-metoxifenilsulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, de punto de fusión 85-86°, partiendo de 34,7 gramos de una sal de adición de (p-metoxifenilsulfonil)-cianamida y N-(2-cloroetil)-n-butilamina.
15. c) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-clorofenilsulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, punto de fusión 74-75°, partiendo de 35,2 gramos de una sal de adición de (p-clorofenilsulfonil)-cianamida y N-(2-cloro-etil)-n-butilamina.
20. d) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-acetilfenilsulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina, punto de fusión 120-122°, partiendo de 35,9 gramos de una sal de adición de (p-acetilfenilsulfonil)-cianamida y N-(2-cloro-etil)-n-butilamina.
- 25.



e) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-metiltiofenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, punto de fusión 129-130°, partiendo de 36,3 gramos de una sal de adición de (p-metiltiofenilsulfonil)-cianamida y N-(2-cloro-etil)-ciclohexilamina.

5.

f) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-acetilfenilsulfonil)-2-imino-3-alil-imidazolidina, punto de fusión 104-105°, partiendo de 34,3 gramos de una sal de adición de (p-acetilfenilsulfonil)-cianamida y N-(2-cloro-etil)-alilamina.

10.

g) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-n-propil-5-etil-imidazolidina, punto de fusión 61-63°, partiendo de 34,6 gramos de una sal de adición de (p-tolilsulfonil)-cianamida y N-(2-cloro-butyl)-propilamina.

15.

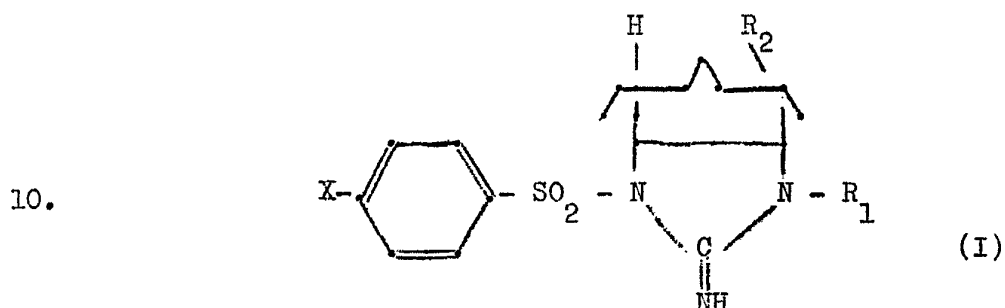
- - - - -



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,



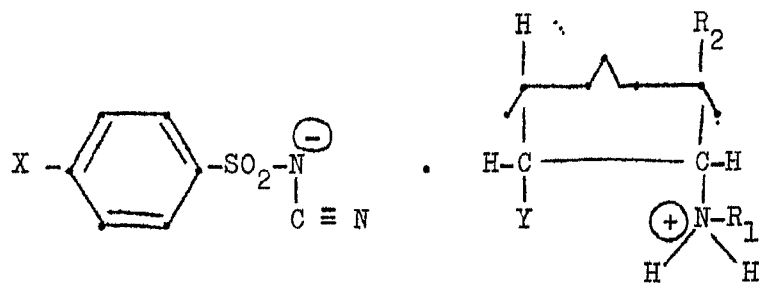
en la que

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 sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,
caracterizado porque una sal de adición de la fórmula gene-
5. ral II

10.



en la que

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

Y significa halógeno,

- se cicla mediante calentamiento y el compuesto obtenido se
transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico
20. en una sal de adición de ácido.



2. Procedimiento para la preparación de nuevos 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.

J A I M E I S E R N

P. P.

José Rodríguez