

Case 4-2781⁺ E

364719

PATENTE
DE

INVENCIÓN

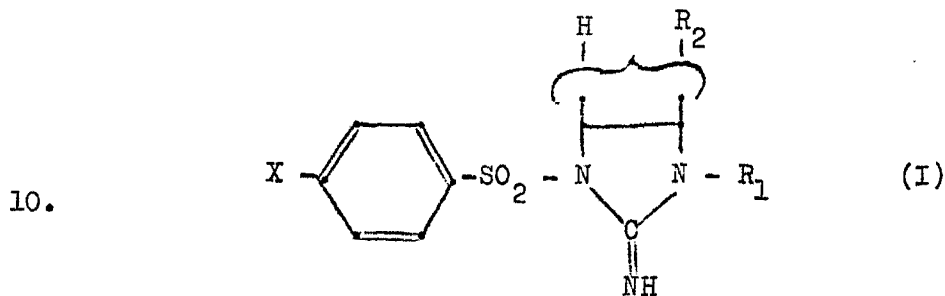
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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-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 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.

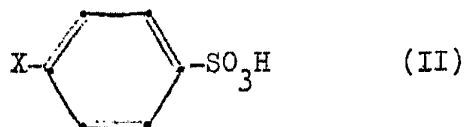
En los compuestos de la fórmula general I, R₁ puede ser como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico o isobutílico, además como grupo alquénílico: el grupo

25. alílico, 1-metilalílico, 2-metil-alílico o 2-butenílico; como grupo cicloalquílico: el grupo ciclobutilmetílico, ciclopentílico, ciclopentilmetílico, ciclohexílico, ciclohexilmetílico o cicloheptílico.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se obtienen los compuestos de la fórmula general I al hacer reaccionar un derivado funcional apto para reacción de un ácido sulfónico de la fórmula general II,

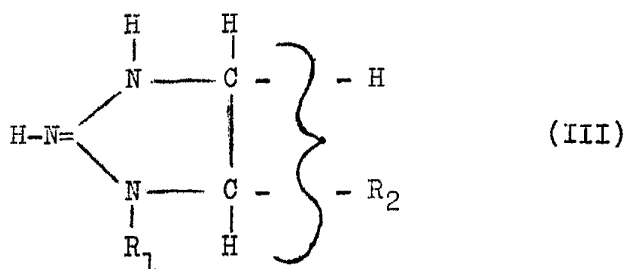
5.



en la que

10. X tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con un compuesto de la fórmula general III,

15.



en la que

20.

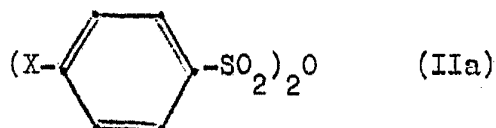
R₁ y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,



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

5. Como derivado funcional apto para reacción de un ácido sulfónico de la fórmula general II, es apropiado por ejemplo un haluro, en especial un cloruro o también un anhídrido de la fórmula general IIa,

10.



en la que

X tiene la significación indicada bajo la fórmula I.

15. La reacción se realiza 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 con por ejemplo los hidrocarburos, como benceno, tolueno



- o xileno, los líquidos etéreos, como éter, dioxano o tetrahidrofurano, los hidrocarburos clorados, como cloruro metilénico y las cetonas inferiores, como acetona o metiletilcetona. Es ventajoso adicionar a la solución reaccional un agente ligador de ácido. Como tales son apropiados por ejemplo las bases de sales inorgánicas, que se enumeran a continuación en el primer procedimiento. Además pueden también utilizarse bases orgánicas, como por ejemplo piridina, trimetilamina o trietilamina, N,N-diisopropil-metilamina o collidina, que adicionadas en exceso, pueden también utilizarse como disolvente.

- Como materias de partida del procedimiento pueden utilizarse por ejemplo compuestos de la fórmula general III, cuyos símbolos R_1 y R_2 corresponden como símbolos que se enumeran a continuación en la fórmula I.

- La 1-metil-, la 1-ciclohexil- y la 1-(2-ciclohexil-etil)-2-amino-imidazolidina se describen en la literatura. Otras materias de partida de este tipo pueden prepararse análogamente. Según un primer procedimiento se parte de etilendiaminas, que están substituidas en un nitrógeno mediante el radical R_1 ; estas etilendiaminas producen con sulfuro de carbono las 2-imidazolidintionas correspondientes, que con yoduro metílico se transforman en los yoduros 2-metil-tio-2-imidazolínicos correspondientes, que se hacen reaccionar con amoniaco. Según un segundo procedimiento se obtienen



las mismas materias de partida cuando se hace reaccionar con clorocianógeno las etilendiaminas substituidas en un nitrógeno mediante el radical R_1 , o según un tercer procedimiento, cuando la amina etilendiamina se condensa con una sal de una

5. S-metil-isotiourea para formar las 1-(2-amino-etil)-guanidinas correspondientes y éstas se ciclan mediante calentamiento. Como cuarto procedimiento para la preparación de estos compuestos pueden entrar en consideración la reacción de la 2-imino-imidazolidina con un R_1 -haluro.
10. Materias de partida de otro tipo de la fórmula general III son las 2-amino-4-metil-2-imidazolidinas, que están substituidas en posición 1 por el radical R_1 . Se alcanzan tales compuestos, por ejemplo como sigue: se parte de cloruros 2-cloro-propionílicos y estos cloruros se hacen reaccionar con aminas, que están enlazadas en el nitrógeno en el radical R_1 , para formar $N-R_1$ -2-cloropropionamidas; estas amidas producen con bencilamina, las $N-R_1$ -(2-bencilamino)-propionamidas, que se reducen con hidruro de litio y aluminio para formar las $N-R_1$ - N' -bencil-1,2-propandiaminas; los productos reaccionales pueden desbencilarse con carbón paladiado e hidrógeno para formar las $N-R_1$ -1,2-propandiaminas correspondientes, que se condensan con bromocianógeno bajo cierre de anillo. Pueden prepararse análogamente 1- R_1 -2-amino-4-etil-2-imidazolidinas homólogas cuando se parte de cloruro 2-cloro-butirílico.
- 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 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.
- 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-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

10. 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

15. 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

20. colorantes por ejemplo para determinar dosis de materia 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

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
15. 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-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
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 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

- 17,8 gramos de clorhidrato de 1-butyl-2-imino-
-imidazolidina se disuelven en 100 cc de agua y se trata
con 6,0 gramos de hidróxido sódico. Luego se adiciona bajo
5. agitación la solución de 19,0 gramos de cloruro p-toluensul-
fonílico en 100 cc de acetona. La mezcla reaccional se hierve
a reflujo durante 1 hora, luego se concentra en vacío a la
mitad del volumen. El residuo oleoso cristaliza al enfriar.
Los cristales se filtran, se seca en vacío a temperatura
10. ambiente y recristaliza varias veces en hexano. La 1-(p-
tolilsulfonil)-2-imino-3-butyl-imidazolidina pura funde a
91-92°.

EJEMPLO 2

15. Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene los productos
finales siguientes:
- a) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-
tercibutil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 19,0
20. gramos de cloruro p-toluensulfonílico, la 1-(p-tolilsulfo-
nil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión
130-131° (en éster etílico del ácido acético);
- b) a partir de 20,4 gramos de clorhidrato de 1-
ciclohexil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 19,0
25. gramos de cloruro p-toluensulfonílico, la 1-(p-tolilsulfo



nil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 118-120° (en metanol);

5. c) a partir de 22,6 gramos de clorhidrato de 1-fenetil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 19,0 gramos de cloruro p-toluenosulfonílico, la 1-(p-tolilsulfonil)-2-imino-3-fenetil-imidazolidina;

10. d) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-butil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 20,6 gramos de cloruro p-metoxi-bencensulfonílico, la 1-(p-metoxi-fenil sulfonil)-2-imino-3-n-butil-imidazolidina de punto de fusión 85-86° (en metanol);

15. e) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-tercibutil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 20,6 gramos de cloruro p-metoxi-bencensulfonílico, la 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 107-108° (en metanol);

20. f) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-butil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 22,2 gramos de cloruro p-metiltio-bencensulfonílico, la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 87-88° (en éter);

25. g) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-tercibutil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 22,2



gramos de cloruro p-metiltio-bencensulfónico, la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 138-139° (en éster etílico del ácido acético);

5. h) a partir de 20,4 gramos de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 22,2 gramos de cloruro p-metiltio-bencensulfónico, la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 129-130° (en éster etílico del ácido acético);
10. i) a partir de 16,4 gramos de clorhidrato de 1-propil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 21,0 gramos de cloruro p-cloro-bencensulfónico, la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 68-69°;
15. j) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-butil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 21,0 gramos de cloruro p-cloro-bencensulfónico, la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 74-75° (en éter);
20. k) a partir de 20,4 gramos de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 21,0 gramos de cloruro p-cloro-bencensulfónico, la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 108-110° (en éster etílico del ácido acético-éter);
- 25.



- 1) a partir de 16,4 gramos de clorhidrato de 1-propil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 17,6 gramos de cloruro bencensulfónico, la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 69-70° (en éter);
5. n) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-butil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 17,6 gramos de cloruro bencensulfónico, la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 84-85° (en éter);
10. n) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-tercibutil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 17,6 gramos de cloruro bencensulfónico, la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 98-100° (en éster etílico del ácido acético-éter);
15. o) a partir de 20,4 gramos de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 17,6 gramos de cloruro bencensulfónico, la 1-fenilsulfonil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 94-95° (en éster etílico del ácido acético-éter);
20. p) a partir de 16,2 gramos de clorhidrato de 1-alil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 21,8 gramos de cloruro p-acetil-bencensulfónico, la 1-(p-acetil-fenil sulfonil)-2-imino-3-alil-imidazolidina de punto de fusión
25. 104-105° (en benceno);



5. q) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-tercibutil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 21,8 gramos de cloruro p-acetil-bencensulfonílico, la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina de punto de fusión 144-146° (en isopropanol);
10. r) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-butil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 21,8 gramos de cloruro p-acetil-bencensulfonílico, la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 120-122° (en isopropanol);
15. s) a partir de 20,4 gramos de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 21,8 gramos de cloruro p-acetil-bencensulfonílico, la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 164-166° (en isopropanol);
20. t) a partir de 17,8 gramos de clorhidrato de 1-butil-2-imino-imidazolidina en lejía de sosa y 19,4 gramos de cloruro p-fluor-bencensulfonílico, la 1-(p-fluor-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 74-76° (en benceno);
25. u) a partir de 23,7 gramos de bromhidrato de 1-butil-2-imino-4-metil-imidazolidina en lejía de sosa y 19,0 gramos de cloruro p-toluensulfonílico, la 1-(p-tolilsulfonil)-



2-imino-3-butyl-5-metil-imidazolidina de punto de ebullición
173-179°/0,01 Torr;

5. v) a partir de 23,7 gramos de bromhidrato de l-
tercibutil-2-imino-4-metil-imidazolidina en lejía de sosa
y 19,0 gramos de cloruro p-toluensulfonílico, la l-(p-
tolilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-5-metil-imidazolidina
de punto de fusión 92-94° (en éter);

10. w) a partir de 23,7 gramos de bromhidrato de l-
tercibutil-2-imino-4-metil-imidazolidina en lejía de sosa y
21,0 gramos de cloruro p-cloro-bencensulfonílico, la l-(p-
cloro-fenilsulfonil)-2-imino-3-tercibutil-5-metil-imidazoli
dina, y

15. x) a partir de 23,5 gramos de bromhidrato de l-n-
propil-2-imino-4-etil-imidazolidina en lejía de sosa y 19,0
gramos de cloruro p-metil-bencensulfonílico, la l-(p-tolil
sulfonil)-2-imino-3-n-propil-5-etil-imidazolidina de punto
de fusión 61-63°.

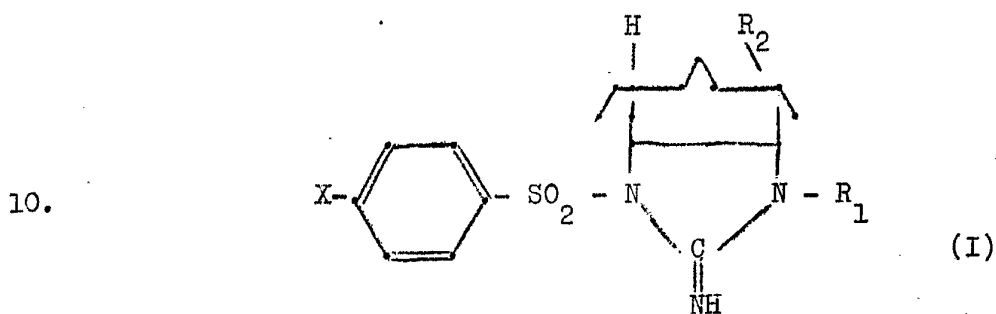
- - - - -



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,

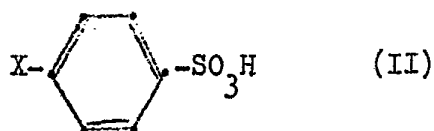


en la que

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 derivado funcional apto para
5. reacción de un ácido sulfónico de la fórmula general II,

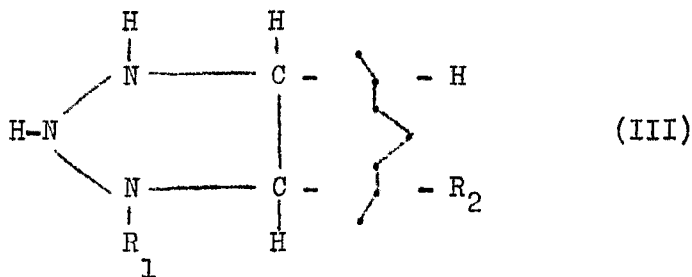


10. en 1ª que

X, tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general III,

- 15.



20. en la que

R₁ y R₂ 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.

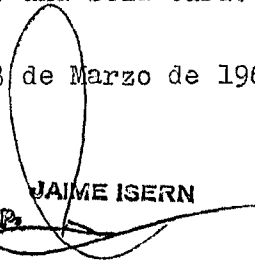


2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bencensulfonamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Marzo de 1969.

p.a.


JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ