

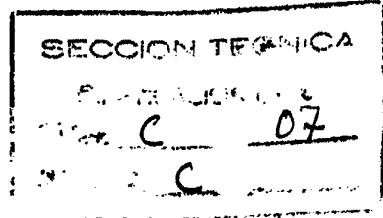
364725



Case 4-2783⁺D

C07C 00/00

PATENTE
DE
INVENCION



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

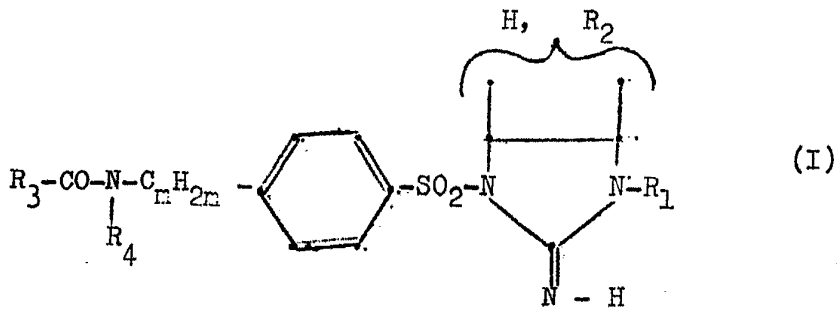
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de p-aminoalquil-bencensulfonamida.

Los compuestos de la fórmula general I,

5.



10.



en la que

- n significa 2 ó 3,
5. R_1 significa un grupo alquílico con 12 átomos de carbono a lo sumo, un grupo alquenílico con 3-5 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico o cicloalquenílico con 7 átomos de carbono a lo sumo o un grupo fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,
10. R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo,
15. R_3 significa hidrógeno, un grupo alquílico o cloroalquílico con 7 átomos de carbono a lo sumo, un grupo alquenílico con 5 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquílico o cicloalquenílico con 8 átomos de carbono a lo sumo, un grupo fenílico o un grupo fenilalquílico o fenilalquenílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, en donde el grupo fenílico presente como R_3 o bien en R_3 puede estar substituidos de una a tres veces mediante halógeno hasta el número atómico de 35,
20. grupos trifluormetilicos, grupos alquílicos con 4 átomos de carbono a lo sumo, grupos hidroxílicos, alcoxi o alquiltio con 2 átomos de carbono a lo sumo, y
25. R_4 significa hidrógeno o el grupo metílico,



y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánico,
no se conocian hasta el presente.

Como ahora se ha hallado, los nuevos compuestos,
en especial

5. la 1-[p-(2-butiramidoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-propil-
imidazolidina,
- la 1-[p-[2-(m-metoix-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-
3-propil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-iso-
10. propil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-butiramidoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isopropil-
imidazolidina,
- la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-
imidazolidina,
15. la 1-[p-[2-(2-metil-butiramido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-
3-n-butyl-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-
imidazolidina,
- la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-iso-
20. butyl-imidazolidina,
- la 1-[p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido-etil)-fenilsulfonil]-
2-imino-3-isobutyl-imidazolidina,



- la 1-[p-[2-(ciclohexan-carboxamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-imidazolinida,
- la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilo secundario-imidazolidina,
5. la 1-[p-2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilo secundario-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-2-butilo secundario-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina,
10. la 1-[p-(2-isovaleranimido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina,
15. la 1-[p-(2-valeranimido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-ciclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-formamido-etil)-fenilsulfonil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
20. la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,



- la 1-[p-[2-(N-metil-acetamido)-propil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
5. la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-isovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
10. la 1-[p-(2-benzamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- la 1-[p-[2-(2-metoxi-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
15. la 1-[p-(2-ciclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-cicloheptil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-cicloheptil-imidazolidina,
20. la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-5-metil-imidazolidina,



la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-n-butyl-4-étil-imidazolidina,

la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-n-butyl-5-metil-imidazolidina, poseen acción hipoglicámica en la

5. administración peroral o paréntérica, que les caracteriza como apropiados para el tratamiento de diabetes.

La acción hipoglicámica se muestra en ensayos standard en animales de sangre caliente, por ejemplo en ratas.

10. En los compuestos de la fórmula general I, R_1 puede tener por ejemplo las significaciones siguientes: como grupo alquílico: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetilpropílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetil-propílico, hexílico, heptílico,
15. octílico, terciotílico, nonílico, decílico o dodecílico; como grupo alquénílico: el grupo alílico, 1-metil-alílico, 2-metil-alílico, butenílico o pentenílico; como grupo cicloalquílico: el grupo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico, 2- y 4-
20. -metilciclohexílico, ciclohexílico o cicloheptílico; como grupo cicloalquénílico: el grupo 2-ciclopenten-1-ílico, 2-ciclohexen-1-ílico, 3-ciclohexen-1-ílico, 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico o 3-ciclohepten-1-ílico; como grupo fenilalquílico: el grupo bencílico, fenético o alfa-metilfenético.

25. El sustituyente R_2 puede significar como grupo alquílico el grupo metílico o etílico y el sustituyente

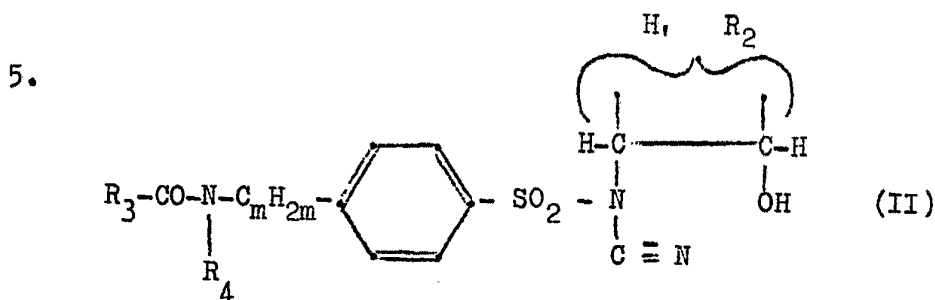


- R_3 como grupo alquílico los grupos alquílicos relacionados bajo R_1 con 7 átomos de carbono a lo sumo; como grupo cloroalquílico por ejemplo: el grupo 1-cloroetílico, 1-cloropropílico, 1-cloronutílico, 1-cloropentílico, 1-clorohexílico, 2-clorohexílico
5. o 1-cloroheptílico; como grupo cicloalquílico; el grupo ciclopropílico, ciclopropil-metílico, ciclobutílico, ciclobutil-metílico, ciclopentílico, ciclopentilmetílico, ciclohexílico, metilciclohexílico, 4-metilciclohexílico, ciclohexilmetílico, ciclohexiletílico, cicloheptílico, cicloheptilmetílico o ciclooctílico; como grupo cicloalquénico: el grupo 2-ciclopenten-1-ílico, 2-ciclohexen-1-ílico, 3-ciclohexen-1-ílico, 1-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 3-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 2-ciclohepten-1-ílico, 3-ciclohepten-1-ílico, 2-cicloocten-1-ílico, o 3-cicloocten-1-ílico;
10. como grupo fenilalquílico o fenilalquénico; el grupo bencílico, fenetílico, fenilprópicilo, fenilbutílico o por ejemplo estirílico. El radical fenílico que aparece como sustituyente R_3 o el grupo fenílico que se presenta en R_3 puede estar substituido de 1 a 3 veces.
15. Este substituyente o estos substituyentes pueden ser los grupos siguientes: como halógeno: cloro, fluor o bromo, como grupos alquílicos inferiores: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario o el grupo tercibutílico y como grupos alcoxi o alquiltio: el grupo metoxi, etoxi, metiltio o etiltio.
20. 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



10. en la que

m , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I

con una amina de la fórmula general III



15. en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20. Esteres aptos para reacción apropiados de un compuesto hidroxilo de la fórmula general III son por ejemplo los haluros, en especial cloruros o bromuros, los ésteres de ácido sulfónico, en especial un éster de ácido bencensulfónico, que está substituido en posición para mediante el radical



amidoalquílico $R_3 - CO - N - C_mH_{2m} -$. La condensación se
|
 R_4

realiza de preferencia en un disolvente, Como disolventes pueden utilizarse los alcanoles, por ejemplo butanol, los

5. líquidos etéreos, por ejemplo dioxano, éter monometílico de dietilenglicol o los sulfóxidos, como sulfóxido dimetílico.

Es ventajoso realizar la reacción en presencia de un agente ligador de ácido. En calidad de agente ligador de ácido son apropiadas las bases de preferencia en exceso, de la fórmula general XI.

- 10.

Como materias de partida de este procedimiento son apropiados por ejemplo los ésteres aptos para reacción antes relacionados de los compuestos hidroxilo de la fórmula general X, cuyos símbolos m , R_2 , R_3 y R_4 corresponden con los símbolos que se enumeran a continuación en la fórmula I.

- 15.

Un grupo de tales compuestos se prepara por ejemplo como sigue:

Se parte de aziridina y esta se hace reaccionar con bromocianógeno en éter para formar N-(2-bromo-etil)-cianamida; esta cianamida se condensa en acetona con un cloruro bencensulfonílico, que está substituído en posición para por el radical

- 20.

$R_3 - CON - C_mH_{2m} -$, en presencia de lejía de sosa diluida
|
 R_4

bajo escisión de ácido clorhídrico para formar la N-(2-bromo-etil)-N-cianobencensulfonamida correspondiente.

- 25.



Los compuestos de la fórmula general I, obtenidos según la invención, se transforman a continuación en caso deseado en sus sales con ácidos inorgánicos así como orgánicos. La preparación de estas sales se efectúa por ejemplo

5. mediante reacción de los compuestos de la fórmula general I con la dosis equivalente de un ácido en un disolvente acuoso-orgánico u orgánico apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o cloruro metilénico.

Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse

10. en lugar de los compuestos libres de la fórmula general I, sus sales con ácidos, tolerables farmacéuticamente. Sales de adición de ácido apropiados son, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-
15. 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 como sales con sulfonilureas hipoglucemiantes como por
20. ejemplo p-toluensulfonil-butyl-urea, p-clorobencensulfonil-propilurea, p-[2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil]-fenil sulfonil-ciclohexilurea.

Las nuevas materias activas se administran de preferencia peroralmente. Las dosis diarias se encuentran entre

25. 30 y 300 mg para pacientes adultos con peso normal. For-



mas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas contienen de preferencia de 30 a 300 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, mannita, almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o
10. gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas que pueden contener por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido
15. 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.

- Como otras formas unitarias de dosis orales son
20. apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas partidas contienen la materia activa de preferencia como granulada, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, como almidón de maíz, y/o deslizantes,
25. como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabili-



zadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde puede adicionarse asimismo estabilizadores.

5.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

- a) 1000 gramos de 1-[p(2-acetamido-etil)-fenil sulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina se mezclan 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 mezcla 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 en caso deseado pueden estar provistas con hendiduras de partición para afinar la dosificación.

15.

- b) A partir de 1.000 gramos de 1-p[2-(m-metoxi-benzamido)-etil]-fenilsulfonil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, 345,0 gramos de lactosa y la solución acuosa de 6,0 gramos de gelatina se prepara un granulado, que tras el secado se mezcla con 10,0 gramos de anhídrido silícico coloidal, 40,0 gramos de talco, 40,0 gramos de almidón de patata

20.



- y 5,0 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con jarabe concentrado de 533,0 gramos de sacarosa cristalizada, 20,0 gramos de goma laca, 75,0 gramos de goma arábica,
5. 250 gramos de talco, 20 gramos de anhídrido silícico coloidal y 1,5 gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan cada una 240 mg y contienen cada una 100 mg de materia activa.

- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta hora no descritos, sin embargo no representan de ninguna forma la única manera de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 10.



EJEMPLO 1

- a) 38,8 gramos de N-[p-(2-propionamidoetil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida se calientan a reflujo durante 1 hora en 200 cc de alcohol con 12 gramos de n-propilamina.
5. Luego la mezcla reaccional se concentra en el evaporador rotativo. El residuo se diluye con 50 cc de acetato etílico y se extrae dos veces con 80 cc de ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se regula álcalinamente con lejía de sosa 2 N y se sacude con 100 cc de cloruro metilénico. La solución
10. de cloruro metilénico se lava con agua, se seca y concentra. El residuo cristaliza en acetato etílico y de la 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-n-propilimidazolidina pura de punto de fusión 130-131°.

En forma análoga se obtiene a partir de:

15. 40,2 gramos de N-[p-(2-butiramidoetil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 12,0 gramos de propilamino, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-propil-imidazolidina . 1 H₂O, punto de fusión 114-116°;
20. 46,6 gramos de N-[p-(2-(2-metoxi-benzamido)-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 12,0 gramos de propilamina, la 1-[p-[2-(3-metoxi-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-propil-imidazolidina, punto de fusión 144-147°;
- 38,8 gramos de N-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 12,0 gramos de isopropilamina, la



- 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isopropil-
-imidazolidina, punto de fusión 111-112°;
- 40,2 gramos de N-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-
bromoetil-cianamida y 12,0 gramos de isopropilamina, la 1-[p-
5. (2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isopropil-imida-
zolidina, punto de fusión 139-140°;
- 37,4 gramos de N-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-
bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de butilamina, la 1-[p-(2-
acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina,
10. punto de fusión 130-131°;
- 38,8 gramos de N-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-N-
2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de butilamina, la 1-[p-(2-
propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazoli-
dina, punto de fusión 137-138°;
15. 41,6 gramos de N-[p-[2-(2-metil-butiramido)-etil]-fenilsulfo-
nil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de butilamina, la
1-[p-[2-(2-metil-butiramido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-
3-butil-imidazolidina, punto de fusión 114-116°;
- 41,6 gramos de N-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-
20. bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de butilamina, la 1-[p-
(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazoli-
dina, punto de fusión 130°;



- 41,6 gramos de N-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de isobutil-amina, la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutilimidazolidina, punto de fusión 130°;
5. 50,0 gramos de N-[p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de isobutilamina, la 1-[p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutilimidazolidina, punto de fusión 117-119°;
10. 42,8 gramos de N-[p-(2-ciclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de isobutilamina, la 1-[p-(2-ciclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutilimidazolidina, punto de fusión 175-177°;
15. 37,4 gramos de N-[p-(acetamido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de butilamina secundaria, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilo secundario-imidazolidina, punto de fusión 106-108°;
20. 38,8 gramos de N-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de butilamina secundaria, la 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilo secundario-imidazolidina.



40,2 gramos de N-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de butilamina secundaria, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilo secundario-imidazolidina.

5. 40,2 gramos de N-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de tercibutilamina, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, punto de fusión 148-149°;
10. 41,6 gramos de N-[p-(2-isovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 14,6 gramos de tercubutilamina, la 1-[p-(2-isovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, punto de fusión 152-154°;
15. 41,6 gramos de N-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 17 gramos de ciclopentilamina, la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, punto de fusión 132-134°;
20. 40,2 gramos de N-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 17 gramos de ciclopentilamina, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina.
- 44,2 gramos de N-[p-(2-ciclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida y 17 gramos de ciclopentilamina, la 1-[p-(2-ciclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, punto de fusión 178-179°.



b) El material de partida se obtiene como sigue:

- A 10,6 gramos de bromocianógeno en 40 cc de éter se adiciona a gotas a -10° , 4,3 gramos de etilenimina en 20 cc de éter. La 2-bromoetil-cianamida insoluble en éter, originada, se trata luego con una suspensión de 27,6 gramos de sulfocloruro p-(2-propionamido-etil)-fenílico en 100 cc de acetona. A continuación se adiciona a gotas 52 cc de lejía de sosa 2N y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se elimina éter y acetona en el evaporador rotativo. La substancia se extrae con cloruro metilénico. La solución se lava dos veces con 20 cc de agua, se seca y concentra. El residuo, la N-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-cianamida es un aceite débilmente amarillo.

- Los productos de partida, no aislados, utilizados se obtienen en forma análoga a partir de 10,6 gramos de bromocianógeno y 4,3 gramos de etilenimina y:

- 26,2 gramos de sulfocloruro p-(2-acetamido-etil)-fenílico, la N-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetilcianamida;
- 29,0 gramos de sulfocloruro p-(2-butiramido-etil)-fenílico, la N-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetilcianamida;
- 30,4 gramos de sulfocloruro p-[2-(2-metil-butiramido)-etil]-fenílico, la N-[p-[2-(2-metilbutiramido)-etil]-fenilsulfonil]-N-2-bromoetilcianamida;



30,4 gramos de sulfocloruro p-(2-valeramido-etil)-fenílico,
la N-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-
cianamida;

5. 30,4 gramos de sulfocloruro p-(2-isovaleramido-etil)-fenílico,
la N-[p-(2-isovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-N-2-bromoetil-
-cianamida;

35,5 gramos de sulfocloruro p-[2-(3-metoxi-benzamido)-etil]-
fenílico, la N-[p-[2-(3-metoxi-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-
N-2-bromoetilcianamida.

10. 39,0 gramos de sulfocloruro p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-
etil]-fenílico, la N-[p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-
-etil]-fenilsulfonil]-N-2-bromoetilcianamida.

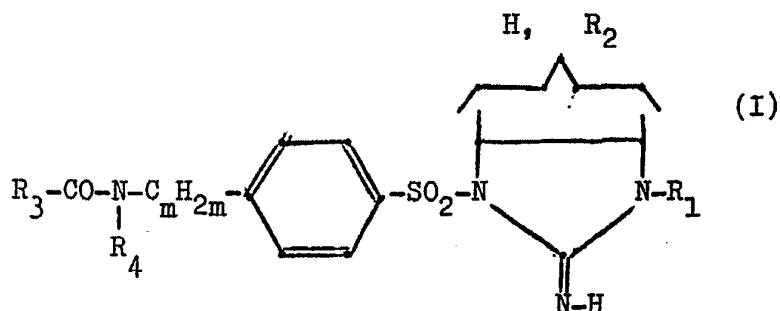


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas N^o 2948/69 del 28.2.69

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de p-aminoalquil-bencensulfonamida de la fórmula general I

10.



15. en la que

\underline{m} significa 2 ó 3,

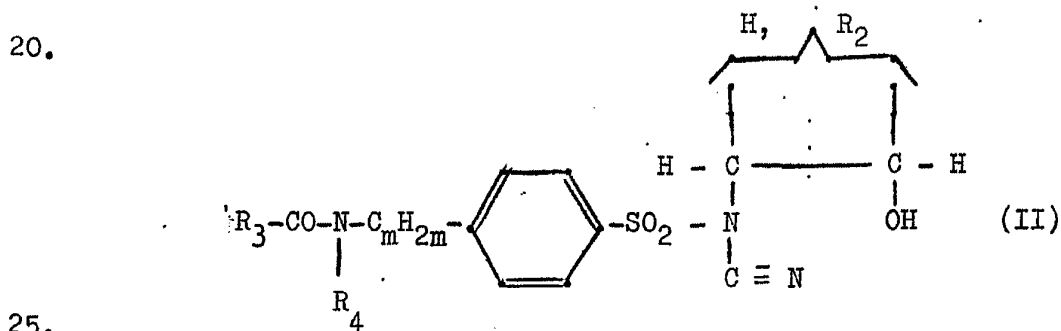
R_1 significa un grupo alquílico con 12 átomos de carbono a lo sumo, un grupo alquénílico con 3-5 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico o cicloalquénílico con 7 átomos de carbono a lo sumo o un grupo fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,

20.



5. R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo,
10. R_3 significa hidrógeno, un grupo alquílico o cloroalquílico con 7 átomos de carbono a lo sumo, un grupo alquenílico con 5 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquílico o cicloalquenílico con 8 átomos de carbono a lo sumo, un grupo fenílico o un grupo fenilalquílico o fenilalquenílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, en donde el grupo fenílico presente como R_3 o bien en R_3 , puede estar substituido de una a tres veces mediante halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometílicos, grupos alquílicos con 4 átomos de carbono a lo sumo, grupos hidroxílicos, alcoxi o alquiltio con 2 átomos de carbono a lo sumo, y
15. R_4 significa hidrógeno o el grupo metílico,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II,





en la que

m, R_2, R_3 y R_4 tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,

se condensa y cicla con una amina de la fórmula general III,

5. $R_1 - NH_2$ (III)

en la que

R_1 tiene 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.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de p-aminoalquil-bencensulfonamida.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Marzo de 1969

p.a.

JAIMESERRA

P. P.

Firma: JOCOSANZ HERRERO