

383340



CASE 4-3149*

REGISTRACION TECNICA	
G. S. S. A. C. I. O. N. P. C.	
CLAS.	C 07 A 61
SUBCLAS.	B K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

= . =

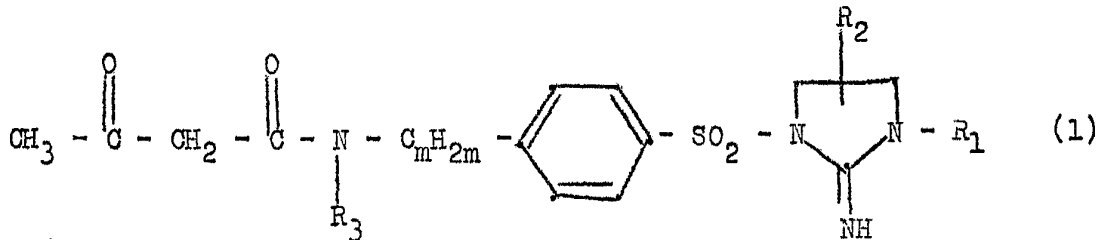
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de la p-aminoalquil-bencensulfonamida, al procedimiento para prepararlos y a medicamentos que contienen los nuevos compuestos.

5. Se ha descubierto que las p-subst.fenilsulfonil-2-imino-imidazolidinas de la fórmula general I



383340



en la que

R_1 significa un radical alquílico, eventualmente ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alílico, un radical cicloalquílico o cicloalquénílico con 5 a 8 átomos de carbono en cada caso o un radical fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo.

R_2 significa hidrógeno o un grupo etílico o metílico,

R_3 significa hidrógeno o el grupo metílico y

m significa 2 ó 3,

lo mismo que sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, manifiestan acción hipoglucémica en los animales de sangre caliente.

En los compuestos de la fórmula general I, R_1 puede tener, por ejemplo, los significados siguientes:

- en concepto de grupo alquílico: el grupo metílico,

383340



- etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, butílico terciario, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetil-propílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico o 1,2-dimetil-propílico o un radical hexílico lineal o ramificado, como un grupo n-hexílico, metil-pentílico, dimetil-butílico o etil-butílico;
- 5.
- en concepto de grupo cicloalquílico; el grupo ciclopentílico (que eventualmente puede estar
10. substituido por radicales alquílicos con 1 a 3 átomos de carbono), el grupo ciclohexílico (que puede estar substituido por etilo o metilo) y el grupo (eventualmente substituido por metilo) cicloheptílico, lo mismo que el grupo ciclooctílico,
- 15.
- en concepto de grupo cicloalquénílico: el grupo 2-ciclopenten-1-ílico, el grupo 2-ciclohexen-1-ílico, el grupo 3-ciclohexen-1-ílico, el grupo 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico, el grupo 3-ciclohepten-1-ílico o un grupo ciclooctenílico,
- 20.
- y en concepto de grupo fenilalquílico: el grupo bencílico, el grupo feniletílico, o el grupo alfa-metilfenil-etílico.

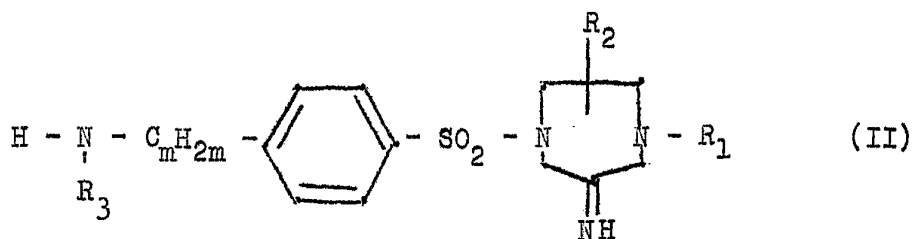
Por el procedimiento de este invento, se preparan

25. compuestos de la fórmula general I haciendo reaccionar

- 4 -
383340



un compuesto de la fórmula general II



5. en la que

R_1 , R_2 , m y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,

con diceteno y, si se quiere, convirtiendo los productos de reacción obtenidos en la sal de un ácido inorgánico u orgánico.

10.

La reacción se efectúa, por ejemplo, a temperaturas desde -20°C hasta $+30^\circ \text{C}$, y preferentemente de -10° a 0° , en un disolvente orgánico inerte. Como disolventes de esta índole entran en cuenta, por ejemplo: los hidrocarburos, como el benceno, el tolueno o el xileno; los éteres, como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrodurano; los hidrocarburos clorados, como el cloruro de metileno; y las cetonas inferiores, como la acetona o la metiletilcetona.

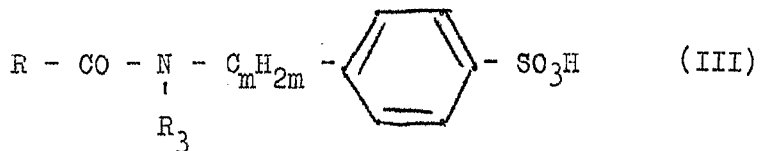
15.

Los compuestos de partida de la fórmula general II son a su vez compuestos nuevos y pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado reactivo de un

383340



ácido sulfónico de la fórmula general III



5. en la que

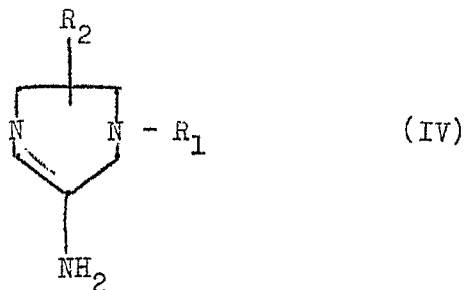
R representa un radical alquílico o arílico simple (por ejemplo, un radical metílico o fenílico),

mientras que

10. R_3 y m tienen el mismo significado que se ha expuesto en la fórmula I,

con derivados de 2-amino-2-imidazolina de la fórmula general IV

15.



en la que

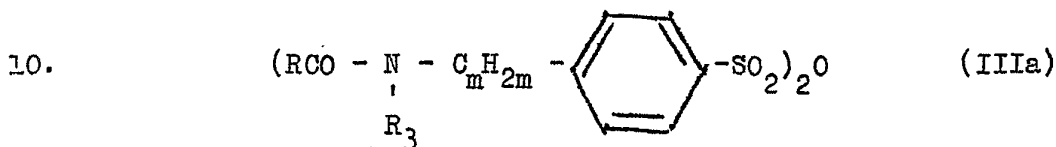
20. R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se ha expuesto



383340

en la fórmula I,
 y desdoblado hidrolíticamente a continuación el grupo protector acílico (R-CO-). Los compuestos N-acílicos derivados de la fórmula II que se obtienen intermediariamente tampoco se habían descrito hasta ahora en la literatura.

En concepto de derivados reactivos de un ácido sulfónico de la fórmula general III entran en cuenta los haluros (en particular, cloruros) y anhídridos de la fórmula general IIIa



en la que

R_3 y \underline{m} tienen el mismo significado que se ha expuesto en la fórmula I.

Los haluros de la fórmula general IIIa pueden obtenerse de manera sencilla por reacción de haluros de ácido sulfónico, correspondientemente substituidos, con sales de ácidos sulfónicos, correspondientemente substituidos.

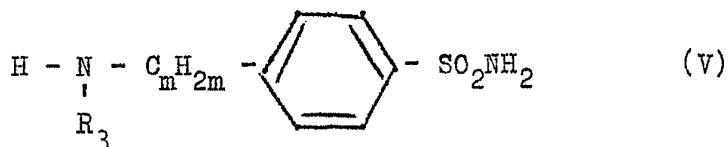
Según otro procedimiento, se llega a materias de

383340



partida de la fórmula general I haciendo reaccionar en medio alcalino p-(aminoalquil)-bencensulfonamidas substituidas (preparadas de manera análoga a la de E. Miller, J. Amer. Chem.Soc. 62, 2101 - 1940-) de la fórmula general V

5.



en la que

10. \underline{m} y R_3 tienen el mismo significado que se ha indicado en la fórmula I, con N-(2-bromoalquil)-cianamidas substituidas.

15.

Las nuevas materias activas de la fórmula general I o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse por vía peroral, rectal o parenteral. Para la formación de sales pueden utilizarse ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente inocuos, como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido tartárico y el ácido maleico; pero también sulfonilureas hipoglucemiantes, como, por ejemplo, la p-toluensulfonil-butyl-urea, la

383340



- p-clorobencensulfonilpropil-urea y la p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-fenilsulfonil-ciclohexil-urea. Las dosis diarias se hallan entre 0,1 y 100 mg/kg para los animales de sangre caliente. Las formas apropiadas de dosificación unitaria, como las grageas o las pastillas, contienen de preferencia 10 a 200 mg de una materia activa según este invento, en cuyo caso el contenido de materia activa es del 20 al 80 % en peso. Para la preparación de pastillas y grageas, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas y pulverulentas, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados celulósicos o gelatinas, eventualmente con adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso molecular apropiado. Las pastillas y los núcleos para grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábica, talco y/o dióxido de titanio; o bien con una laca disuelta en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o mezclas de disolventes. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, por ejemplo para caracterizar dosis distintas de materia activa.

- Como otras formas de dosificación unitaria para uso oral son aptas las cápsulas encajables de gelatina, así como las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un

5-5-73

383340



- ablandador (como la glicerina). Las cápsulas encajables contienen la materia activa preferentemente en forma de granulado; por ejemplo, en mezcla con materias de relleno (como el almidón de maíz) y/o deslizantes (como el talco
5. o el estearato magnésico) y eventualmente estabilizadores (como el metabisulfito sódico - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ - o el ácido ascórbico). En las cápsulas blandas, la materia activa está preferentemente disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, aunque pueden añadirse igualmente estabilizadores.
- 10.

Las formulaciones que siguen explican con más detalle la preparación de pastillas y grageas:

- a) Se mezclan 1000 g de 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohex-3-enil-imidazolidina con
15. 500 g de lactosa y 270 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución acuosa de 8,0 g de gelatina y se la granula pasándola por un tamiz. Después de secar, se mezclan 60,0 g de almidón de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g de estearato de magnesio y 20,0 g de dióxido de silicio coloidal y se comprime la mezcla en 10 000 pastillas
20. de 200 mg de peso cada una y 100 mg de contenido de materia activa, que si se quiere pueden proveerse de entallas fraccionarias para acomodación más fina de la dosificación.
- b) A partir de 100 g de 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-
25. fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, 345,0 g

- 10 -
383340



- de lactosa y la solución acuosa de 6,0 g de gelatina, se prepara un granulado que, después de secar, se mezcla con 10,0 g de dióxido de silicio coloidal, 40,0 g de talco, 40,0 g de almidón de patata y 5,0 g de estearato de magnesio y
5. se comprime para formar 10 000 núcleos de grageas. Estas se recubren a continuación con un jarabe concentrado a base de 533,0 g de sacarosa cristalizada, 20,0 g de goma laca, 75,0 g de goma arábiga, 250 g de talco, 20 g de dióxido de silicio coloidal y 1,5 g de colorante y se secan. Las grageas resultantes pesan 240 mg cada una y contienen 100
10. mg de materia activa cada una.

- Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermedios que no se habían descrito hasta ahora; pero no representan en absoluto las únicas modalidades de realización. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 15.

Ejemplo 1

- Se disuelven en 200 cc de agua 35,8 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-imidazolidina, se trata la solución con 500 cc de lejía sódica 2-n, se extrae con cloruro de metileno la base libre y se seca el extracto con sulfato sódico. En la solución de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina así obtenida, enfriada hasta -10° , se instila agitando
- 20.
- 25.

383340



una solución de 8,5 g de diceteno en 15 cc de cloruro de metileno. Se prosigue agitando la mezcla reaccional a temperatura de -10° a 0° durante una hora y a continuación se concentra hasta sequedad en el evaporador giratorio, en vacío y con una temperatura del baño de agua de unos 40° . El residuo se recrystaliza en acetato de etilo. La 1-[p-(2-acetoacetamidoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metilimidazolidina pura funde a $120-121^{\circ}$.

De manera análoga se obtienen, por reacción de 8,5 g de diceteno cada vez:

5. a) a partir de 38,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión $232-233^{\circ}$, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión $91-91,5^{\circ}$;
15. b) a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-imidazolidina, de punto de fusión $259-260^{\circ}$, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-imidazolidina, de punto de fusión $138-139^{\circ}$;
20. c) a partir de 42,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3-metil-pent-2-il)-imidazolidina (solidificada en forma

383340



vítrea), la 1-[p-(2-acetoacetamidoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-2-(3-metil-pent-2-il)-imidazolidina, en forma de aceite;

5. d) a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de descomposición 270°, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 118-119°;
10. e) a partir de 42,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(ciclohex-3-enil)-imidazolidina, de punto de fusión 245-247°, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(ciclohex-3-enil)-imidazolidina, de punto de fusión 102-103°;
15. f) a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 247-250°, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 107-108°;
20. g) a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de

7-13
383340



- descomposición 260°, la 1-[p-(2-acetoacetamido-
-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metil-ciclo-
hexil)-imidazolidina, de punto de fusión 119-120°;
5. h) a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-
(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-
cicloheptil-imidazolidina, de punto de descompo-
sición 280°, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-
fenilsulfonil]-2-imino-3-cicloheptil-imidazoli-
dina, de punto de fusión 102°;
10. i) a partir de 44,5 g de diclorhidrato de 1-[p-
(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-
fenil-etil)-imidazolidina, la 1-[p-(2-acetoa-
cetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-
feniletil)-imidazolidina, de punto de fusión
15. 113-117°;
- j) a partir de 43,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-
amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imi-
dazolidina, la 1-[p-(2-acetoacetamidoetil)-fe-
nilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina, de
20. punto de fusión 136,5-138°;
- k) a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-
(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclo-
hexil-4-metil-imidazolidina, la 1-[p-(2-acetoa-
cetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-
25. 4-metil-imidazolidina, de punto de fusión 130-133°;

383340



5. l) a partir de 42,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-4-etil-imidazolidina, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-4-etil-imidazolidina, de punto de fusión 93-94°;
10. m) a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina, de punto de fusión 80-82°;
15. n) a partir de 41,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-4-metil-imidazolidina, la 1-[p-(2-acetoacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-4-metil-imidazolidina, de punto de fusión 104,5-105,5°;
20. o) a partir de 45,4 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-(N-metil-amino)-propil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, la 1-[p-(2-(N-metil-acetoacetamido)-propil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 104-107°;
- p) y a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-propil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclo-



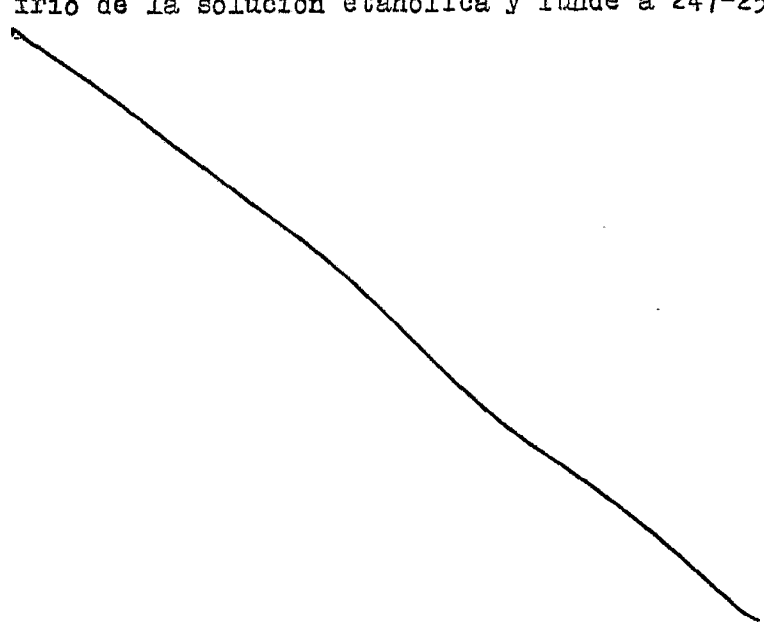
383340

hexil-imidazolidina, la 1-[p-(2-acetoacetamido-
-propil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imi-
dazolidina, de punto de fusión 91-92°.

- Los diclorhidratos, empleados como materiales de
5. partida, de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-imi-
dazolidinas substituidas diversamente en la posición 3
pueden obtenerse de manera sencilla; por ejemplo, mediante
reacción de sulfocloruro de p-acilamido-etil-benceno con
2-amino-imidazolininas de la fórmula IV correspondientemente
10. substituidas y desdoblamiento hidrolítico consecutivo del
radical acílico del grupo p-acilamidoetílico con ácido
clorhídrico acuoso, como se describe a continuación para
el diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-
imino-3-ciclohexil-imidazolidina;
15. α) En una solución de 17 g de hidróxido sódico en
170 cc de agua se introducen 40,8 g de clorhidrato de 1-ci-
clohexil-2-amino-imidazolina. La solución límpida resul-
tante se mezcla con una solución de 52,4 g de sulfocloruro
de p-(2-acetamido-etil)-benceno en 200 cc de acetona, lo
20. que hace que se origine calentamiento. Se calienta la
mezcla a 90° durante media hora y luego se la concentra en
vacío hasta sequedad. La 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsul-
fonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina bruta así obteni-
da funde, después de la recristalización en acetato de eti-
25. lo, a 181-183°.

383340



- El sulfocloruro empleado puede sintetizarse así:
En 35,0 g de ácido clorosulfónico se introducen por porciones y agitando 16,3 g de N-fenetilacetamida. Se agita a 60° la mezcla obtenida, durante tres horas, y se la vierte en hielo, lo que hace que se segregue en forma cristalina el sulfocloruro de p-(2-acetamido-etil)-benceno. Se separa éste por succión, se le lava con agua, se le seca en vacío y se le pasa en forma de producto bruto a la elaboración ulterior.
- 5.
10. β) Se hierve en reflujo durante 6 horas una solución en 370 cc de ácido clorhídrico 2-n de 39,2 g de la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina sintetizada según las indicaciones anteriores y a continuación se la concentra en vacío hasta sequedad. El diclorhidrato bruto y oleoso de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina se recoge con etanol caliente. Este diclorhidrato cristaliza en frío de la solución etanólica y funde a 247-250°.
- 15.
- 

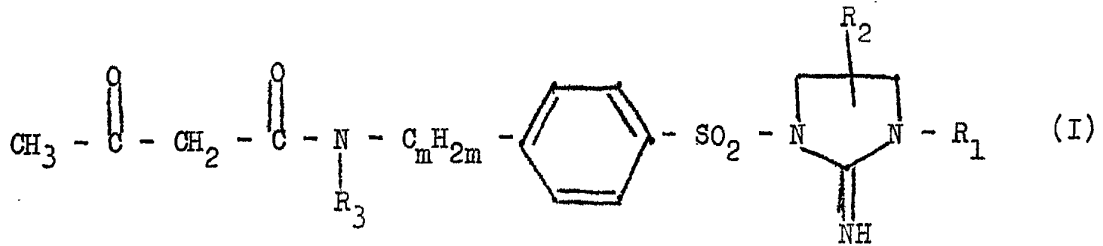


383340

REIVINDICACIONES

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 13 396/69 del 4 de Septiembre de 1.969.

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

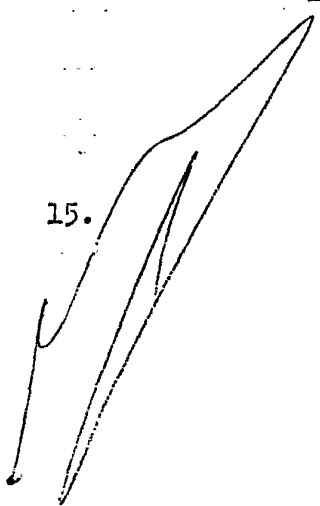


10. en la que

R₁

significa un radical alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente ramificado, un radical alílico, un radical cicloalquílico o cicloalquénílico con 5 a 8 átomos de carbono en cada caso o un radical fenilalquílico con 9

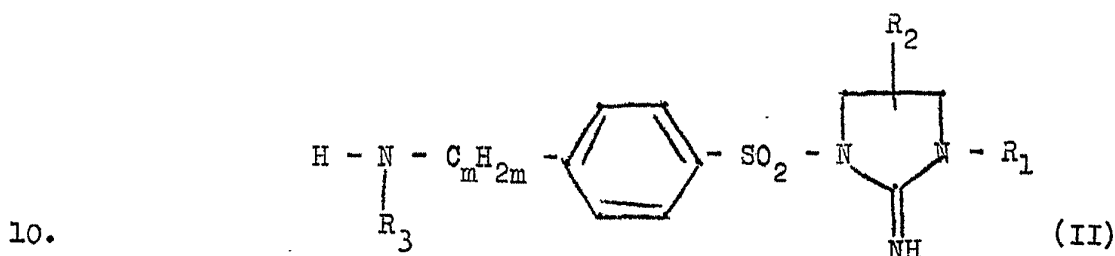
15.





383340

- átomos de carbono a lo sumo,
- R_2 significa hidrógeno o un grupo etílico o metílico,
- R_3 significa hidrógeno o un grupo metílico y
5. \underline{m} significa 2 ó 3,
- y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II



- en la que
- R_1 , R_2 , \underline{m} y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,
- con diceteno y convertirse los productos de reacción obtenidos, si se quiere, en la sal de un ácido inorgánico u orgánico.
- 15.

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

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 de Septiembre de 1.970

p.a.

JAIME ISEB

Director General de Patentes e Invenciones