

383341



Case 4-3150⁺

GEN.	UNCA
CLASIFICACION	C.
CLASE C07	B61
SUBCLASE D	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. Los compuestos de la fórmula general I

383341



acción hipoglicémica, que los caracteriza como aptos para el tratamiento de la diabetes.

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

5. - en calidad de grupo alquílico: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico normal, butílico secundario, butílico terciario, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetilpropílico, 1-metil-butílico, 1-etilpropílico, 1,2-dimetil-propílico o hexílico;
10. - en calidad de grupo cicloalquílico: el grupo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico, 2- y 4-metilciclohexílico, ciclohexílico o ciclohexílico;
15. - y en calidad de grupo fenilalquílico: el grupo bencílico, fenético o alfa-metilfenético.

El sustituyente R_3 puede tener los significados siguientes, por ejemplo:

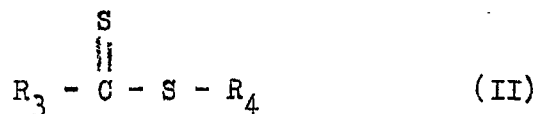
- en calidad de grupo alquílico, los grupos alquílicos reseñados para R_1 , con 7 átomos de carbono a lo sumo;
20. - en calidad de grupo alquénico: el grupo alílico, 1-metil-alílico, 2-metil-alílico, butenílico o pentenílico;

383341



5. - y en calidad de grupo cicloalquílico: el grupo ciclopropílico, ciclopropilmetílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, ciclopentílico, ciclo-pentilmetílico, ciclohexílico, metilciclohexílico, 4-metilciclohexílico, ciclohexilmetílico, ciclohexiletílico, cicloheptílico, cicloheptilmetílico o ciclooctílico.

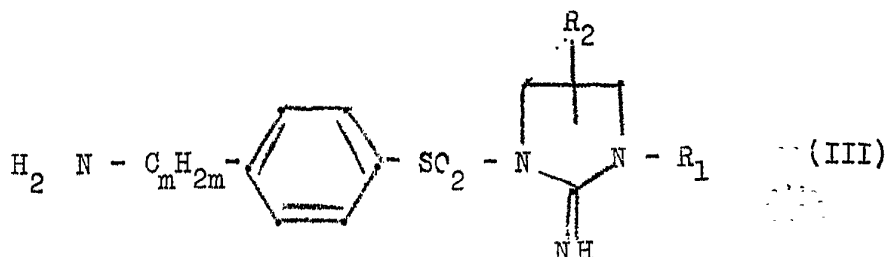
10. Según el procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula general I se preparan haciendo reaccionar un éster (en particular, un éster bencílico) de ácido ditiocarboxílico, de la fórmula general II



en la que

15. R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula I y
- R_4 significa un radical hidrocarbúrico con 7 átomos de carbono a lo sumo,
- con un compuesto de la fórmula general III

- 5 -
383341



5. en la que m , R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula I, y convirtiendo eventualmente el producto de la reacción, con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal de adición.
10. La reacción de los ditiocésteres de la fórmula general II con una amina de la fórmula general III se efectúa por ejemplo en un disolvente orgánico inerte. Disolventes orgánicos inertes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos (como el benceno, el tolueno o el xileno),
15. los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno), los líquidos etéreos (como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano) y las cetonas inferiores (como la acetona o la metiletilcetona). Pero la reacción puede efectuarse también en ausencia de cualquier disolvente.
20. Las temperaturas de reacción necesarias se hallan entre 0° y 150° , pero se prefiere la de 80° C aproximadamente.

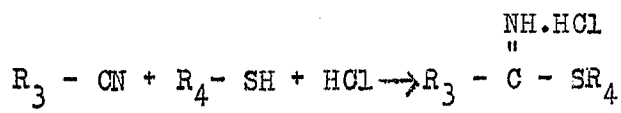
Los ésteres de ácido ditiocarboxílico necesarios

383341



como materias de partida están en parte descritos en la literatura (Marvel y col.: Journ.Am.Chem.Soc. 77 -1955-, 5997-5999) y otros se preparan de manera análoga, haciendo reaccionar los respectivos cianuros con los respectivos

- 5. mercaptanos en presencia de cloruro de hidrógeno, para formar el éster de ácido iminotiocarboxílico. Los ésteres de ácido iminotiocarboxílico resultante reaccionan con el sulfuro de hidrógeno para formar los respectivos ésteres de ácido ditiocarboxílico. Esquemáticamente, las reacciones que se han descrito pueden reproducirse así:

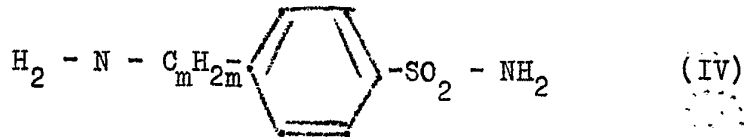


- 15. $2R_3 - \overset{\text{NH}}{\underset{''}{C}} - SR_4 + 3H_2S \rightarrow 2R_3 - \overset{\text{S}}{\underset{''}{C}} - SR_4 + (NH_4)_2S$

Los substituyentes R₃ y R₄ que figuran en estas fórmulas tienen el mismo significado que en la fórmula general I.

- 20. Se llega a las materias de partida de la fórmula general III, desconodias hasta ahora, haciendo reaccionar, por ejemplo, p-(amino-alkil)-bencensulfonamidas substituidas de la fórmula general IV

- 7 -
383341



en la que el símbolo

m tiene el mismo significado que en la fórmula

5.

I,

(preparadas según E. Miller y col., Journ. Am. Chem. Soc. 62, 2101 - 1940-) con N-(2-halogenalquil)-cianamidas substituidas, en medio alcalino.

10. Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de este invento se convierten a continuación, si se quiere, en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. La preparación de estas sales se efectúa, por ejemplo, mediante reacción de los compuestos de la fórmula general I con la cantidad equivalente de un ácido, en
15. un disolvente apropiado, orgánico u orgánico-acuoso, como, por ejemplo, metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o cloruro de metileno.

20. Para el empleo como medicamentos, pueden utilizarse, en lugar de los compuestos libres de la fórmula general I, sus sales aceptables farmacéuticamente con ácidos. Sales de adición apropiadas son, por ejemplo, las sales



383341

- con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido betahidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico, lo mismo que las sales con sulfonilureas hipoglucemiantes, como, por ejemplo, la p-toluen-sulfonilbutilurea, la p-clorobencensulfonil-propilurea y la p-[2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil]-fenilsulfonil-ciclohexilurea.

- Las nuevas materias activas se administran preferentemente por vía peroral. Las dosis diarias oscilan entre 0,1 y 100 mg/kg para los animales de sangre caliente. Las formas apropiadas de dosificación unitarias, como grageas y pastillas, contienen preferentemente de 30 a 300 mg de una materia activa de este invento, y más precisamente de 20 a 80 % de un compuesto de la fórmula general I.

- Para su preparación, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas y pulverulentas, como lactosa, sacarosa, sorbita y 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 adi-

383341



5. ción de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar pastillas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubre, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábiga, 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.
10. 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 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 o el estearato de magnesio) 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
15. está preferentemente disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, aunque pueden añadirse igualmente estabilizadores.
- 20.

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

25. a) Se mezclan 1000 g de 1-[p-(2-tioacetamido-etil)-

10
383341



- fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina con 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 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.
- 5.
- 10.

- b) A partir de 1000 g de 1-[p-(2-tioacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(ciclopentil)-imidazolidina, 345,0 g 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 se comprime para formar 10 000 núcleos de grageas. Estos 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 mg de materia activa cada una.
- 15.
- 20.

25. Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula ge-

383341



neral 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.

5.

Ejemplo 1

- a) Se disuelven en 200 cc de agua 41,5 g de monohidrato de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutilimidazolidina y se mezcla la solución con 300 cc de lejía sódico 2-n. Se recoge en cloruro de metileno la base liberada, se seca la solución de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se la concentra hasta sequedad. La base oleosa que queda como residuo se mezcla con 18,2 g de éster bencílico de ácido ditioacético, a 30-40° y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla reaccional, bien mezclada por sacudimiento, se calienta durante 1/2 hora en baño de María (temperatura, alrededor de 80°), con lo cual la coloración del ditioéster desaparece gradualmente y el producto resultante cristaliza. El bencilmercaptano que así se origina se elimina por lavado de los cristales con cuatro porciones de éter de petróleo de 100 cc cada una. Recristalizada en acetona, la 1-[p-(2-tio-acetamidoetil)-bencen-sulfonil]-2-imino-3-isobutil-imidazolidina funde a 180-182°.

De manera análoga se obtiene:

- 12 -
383341



5. - a partir de 43,8 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina y 18,2 g de éster bencílico de ácido ditio-acético, la 1-[p-(2-tio-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 175-177°.

Los productos de partida empleados se preparan así:

10. b) En una mezcla de 4,1 g de acetonitrilo y 13,3 g de bencilmercaptano se introducen, a -10° , 3,8 g de cloruro de hidrógeno gaseoso y se deja reposar la solución por varios días en el refrigerador, a temperatura de -5° a -10° , hasta que cristaliza. Se tritura con éter de petróleo el clorhidrato de éster acet-imino-tiobencílico originado, se le lava y se le seca en vacío. La sustancia no purificada funde con descomposición a $160-164^{\circ}$.

15. c) Se suspenden en 60 cc de piridina absoluta 20,1 g de clorhidrato de éster acet-imino-tiobencílico y se satura la suspensión con sulfuro de hidrógeno, durante 2 horas, mientras se agita y se refrigera (hielo seco + acetona). Luego se deja subir la temperatura hasta 0° y se deja reposar la mezcla reaccional a esta temperatura y con agitación por una hora todavía. Mientras se refrigera con hielo, se instilan a continuación 120 cc de agua en el curso de 10 minutos, y la emulsión resultante
20. se vierte en una mezcla de 270 cc de ácido clorhídrico
- 25.

383341



- concentrado y 430 cc de agua. Se extrae por tres veces con éter el aceite de color rojo-amarillo segregado y las fases etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El éster bencílico
5. de ácido ditio-acético que se obtiene como residuo se destila en alto vacío; punto de ebullición: 111-113° / 0,02 Torr.
- d) Se calienta a 110° en baño de aceite y con agitación, durante una hora, una mezcla de 100 cc de sulfóxido de dimetilo, 11,2 g de hidróxido potásico pulverizado, 23,65 g de clorhidrato de p-(2-amino-etil)-bencensulfonamida (lit.: E. Miller y col., J.am.chem.Soc. 62, 2101 - 1940-) y 20,5 g de N-(2-bromoetil)-N-isobutil-cianamida.
10. Después del enfriamiento se vierte la mezcla en agua y la
15. solución turbia resultante se ajusta a punto alcalino con lejía sódica concentrada, se satura de cloruro sódico y se extrae por tres veces con cloruro de metileno. Las bases orgánicas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se disuelve en alcohol el aceite obtenido
20. (base libre) y se le ajusta a punto de acidez con ácido clorhídrico alcohólico saturado. Por enfriamiento y eventual dilución con éter, se precipita el monohidrato de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-imidazolidina, de punto de fusión 151-152°.
25. De manera análoga se obtienen, a partir de 23,65 g de clorhidrato de p-(2-amino-etil)-fenilsulfonamida y

383341

383341



- 11,8 g de N-(2-cloro-etil)-N-metilcianamida, el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfo-nil]-2-imino-3-metil-imidazolidina, de punto de fusión 230-235°;
- 5. - y 13,0 g de N-(2-cloro-etil)-N-etilcianamida, el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfó-nil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, de punto de fusión 242-244°;
- y 14,4 g de N-(2-cloro-etil)-N-alilcianamida; el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfo-nil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión 232-233°;
- 10. - y 16,0 g de N-(2-cloroetil)-N-butil-cianamida, el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfo-nil]-2-imino-3-butil-imidazolidina, de punto de fusión 231-233°;
- 15. - y 20,5 g de N-(2-bromoetil)-N-secubutil-cianamida, el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfo-nil]-2-imino-3-secubutil-imidazolidina, de punto de fusión 250° (descomposición);
- 20. - y 16,0 g de N-(2-cloroetil)-N-tercibutil-cianamida, el monohidrato de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazo-lidina, de punto de fusión 232-234°;

383341



- y 17,2 g de N-(2-cloroetil)-N-ciclopentil-cianamida, el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 270° (descomposición);
- 5. - y 23,1 g de N-(2-bromoetil)-N-ciclohexil-cianamida, el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 247-250°;
- 10. - y 20,1 g de N-(2-cloroetil)-N-(4-metilciclohexil)-cianamida, el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metilciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 260° (descomposición);
- 15. - y 20,1 g de N-(2-cloroetil)-N-(2-metilciclohexil)-cianamida, la 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metilciclohexil)-imidazolidina, en forma de aceite;
- 20. - y 22,9 g de N-(cloroetil)-N-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-cianamida, el diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3,3,5-trimetilciclohexil)-imidazolidina, en forma de espuma.

216 3341

383341



Ejemplo 2

- a) Se disuelven en 200 cc de agua 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y se trata la solución con 300 cc de lejía sódica 2-n. Se recoge en cloruro de metileno la base liberada y la solución de cloruro de metileno, secada sobre sulfato sódico, se concentra hasta sequedad. La base oleosa que queda como residuo se trata a temperatura de 30 a 40° y en atmósfera de nitrógeno con 21,0 g de éster bencílico de ácido ditiobutírico. La mezcla reaccional, bien combinada por sacudimiento, se calienta durante media hora en baño de María (temperatura alrededor de 80°), lo que hace que la coloración del ditioéster desaparezca y el producto resultante cristalice. El bencilmercaptano que así se origina se elimina por lavado de los cristales con cuatro porciones de 100 cc de éter de petróleo cada una. La 1-[p-(2-tiobutir-amido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina, recristalizada en acetato de etilo, funde a 134-135°.

De manera análoga se obtienen:

20. - a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido ditiobutírico, la 1-[p-(2-tio-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina, de

383341



punto de fusión 161-162°;

5. - a partir de 41,5 g de monohidrato de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido dítio-butírico, la 1-[p-(2-tio-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, de punto de fusión 165-166°;
10. - a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina y 21,0 g de ácido ditiobutírico, la 1-[p-(2-tio-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 150-151°;
15. - a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metilciclohexil)-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido dítio-butírico, la 1-[p-(2-tio-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metilciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 152-153°;
20. - y a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metilciclohexil)-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido dítio-butírico, la 1-[p-(2-tio-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metilciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 152-153°;



383341

ramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 152,5-154,5°.

5. b) El éster bencílico de ácido ditiobutírico empleado como producto de partida se prepara así:

10. En una mezcla de 6,9 g de butironitrilo y 13,3 g de metilmercaptano se introducen, a -10°, 3,8 g de cloruro de hidrógeno y se deja la solución por varios días en el refrigerador, a temperatura de -5° a -10°, hasta la cristalización. El clorhidrato de éster butir-imino-tiobencílico resultante se tritura con éter de petróleo, se lava y se seca en vacío. El producto bruto obtenido funde a 165-168°.

15. c) Se suspenden en 60 cc de piridina absoluta 23 g de clorhidrato de éster butir-imino-tiobencílico y se satura la suspensión con sulfuro de hidrógeno, durante 2 horas, mientras se agita y se refrigera (hielo seco y acetona). Luego se deja subir la temperatura hasta 0° y se deja la mezcla reaccional en agitación. Mientras se refrigera con
20. hielo, se instilan en el curso de 10 minutos 120 cc de agua. La emulsión resultante se vierte en una mezcla de 270 cc de ácido clorhídrico concentrado y 430 cc de agua y el aceite de color rojo-amarillo que se segrega se extrae tres veces con éter. Las fases etéreas, combinadas,
25. se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se con-

383341



centran. El éster bencílico de ácido ditio-butírico que se obtiene como residuo se destila en alto vacío; punto de ebullición: 112-114°/0,05 Torr.

Ejemplo 3

5. a) Se disuelven en 200 cc de agua 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-(4-metil-ciclohexil)-imidazolidina y se trata la solución con 300 cc de lejía sódica 2-n. La base que así se libera se recoge en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno, secada sobre sulfato sódico, se concentra hasta sequedad, y la base oleosa que queda como residuo se trata con 21,0 g de éster bencílico de ácido ditio-isobutírico, a 30-40° y en atmósfera de nitrógeno. Se combina bien, por sacudimiento, la mezcla reaccional y se la calienta durante una hora en baño de María (temperatura, alrededor de 80°), lo que hace que la coloración del ditioéster desaparezca y el producto cristalice: El bencilmercaptano que así se origina se elimina por lavado de los cristales con cuatro porciones de 100 cc de éter de petróleo cada una. La 1-[p-(2-tioisobutiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metil-ciclohexil)-imidazolidina, recristalizada en acetona, funde a 175-177°.

De manera análoga se obtienen:

- a partir de 35,8 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-

20373

383341



5. etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido ditionoisobutírico, la 1-[p-(2-tioisobutiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina, de punto de fusión 159-161°;
10. - a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutil-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido ditionoisobutírico, la 1-[p-(2-tioisobutiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutil-imidazolidina, de punto de fusión 154-155°;
15. - a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclo-pentil-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido ditionoisobutírico, la 1-[p-(2-tioisobutiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclo-pentil-imidazolidina, de punto de fusión 182-183°;
20. - y a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido ditionoisobutírico, la 1-[p-(2-tioisobutiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 169-170°.
- b) El éster bencílico de ácido ditionoisobutírico em-

383341



pleado como producto de partida se prepara así:

- En una mezcla de 6,9 g de isobutironitrilo y 13,3 g de bencilmercaptano se introducen, a -10° , 3,8 g de cloruro de hidrógeno y se deja la solución reposar por varios días en el refrigerador, a la temperatura de -5° a -10° , hasta que cristaliza. El clorhidrato de éster isobutirimo-tiobencílico resultante se tritura con éter de petróleo, se lava y se seca en vacío. El producto bruto obtenido funde a $165-168^{\circ}$.
10. c) Se suspenden en 60 cc de piridina absoluta 22,6 g de clorhidrato de éster isobutirimino-bencílico y se satura la suspensión con sulfuro de hidrógeno durante 2 horas, mientras se agita y se refrigera (hielo seco + acetona). Luego se deja subir la temperatura hasta 0° y se deja la mezcla reaccional en agitación a esta temperatura por una hora todavía. Mientras se refrigera con hielo, se instilan luego 120 cc de agua en el curso de 10 minutos y la emulsión resultante se vierte en una mezcla de 270 cc de ácido clorhídrico concentrado y 430 cc de agua.
15. El aceite de color rojo-amarillo que se segrega se extrae tres veces con éter y las fases etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El éster bencílico de ácido ditio-isobutírico obtenido como residuo se destila en alto vacío; punto de ebullición: $103-107^{\circ}/0,02$ Torr.
20. El aceite de color rojo-amarillo que se segrega se extrae tres veces con éter y las fases etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El éster bencílico de ácido ditio-isobutírico obtenido como residuo se destila en alto vacío; punto de ebullición: $103-107^{\circ}/0,02$ Torr.
- 25.



383341

Ejemplo 4

- a) Se disuelven en 200 cc de agua 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y se trata la base con 300 cc de lejía sódica 2-n. Se recoge en cloruro de metileno la base liberada, se seca la solución de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se la concentra hasta sequedad, y la base oleosa que queda como residuo se trata con 22,4 g de éster bencílico de ácido ditio-valeriánico a 30-40° y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla reaccional, bien combinada por sacudimiento, se calienta durante media hora en el baño de María (temperatura, alrededor de 80°), con lo cual la coloración del tioéster desaparece y el producto cristaliza. El bencilmercaptano que así se origina se elimina por lavado de los cristales con cuatro porciones de 100 cc de éter de petróleo cada una. Recristalizada en acetona, la 1-[p-(tiovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina funde a 151-152°.

De manera análoga se obtienen:

- a partir de 41,5 g de monohidrato de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutilimidazolidina y 22,4 g de éster bencílico de ácido ditiovaleriánico, la 1-[p-(2-tiovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutilimidazolidina, de punto de fusión 166-168°;

383341



5. - a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina y 22,4 g de éster bencílico de ácido ditióvaleriánico, la 1-[p-(2-tiovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 152-154°;
10. - y a partir de 46,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-imidazolidina y 22,4 de éster bencílico de ácido ditióvaleriánico, la 1-[p-(2-tiovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3,3,5-trimetilciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 113-115°.
15. b) El éster bencílico de ácido ditióvaleriánico empleado como producto de partida se prepara así:
20. En una mezcla de 8,3 g de valeronitrilo y 13,3 g de bencilmercaptano se introducen, a -10°, 3,8 g de cloruro de hidrógeno y se deja reposar la solución por varios días en el refrigerador, a temperatura de -5° a -10°, hasta que cristaliza. El clorhidrato resultante de éster valerimino-tiobencílico se tritura con éter de petróleo, se lava y se seca en vacío. El producto bruto que se obtiene funde a 132-139°, con descomposición.
- c) Se suspenden en 60 cc de piridina absoluta 24,4 g

240373
383341



- de clorhidrato de éster valeriminotiobencílico y se satura la suspensión con sulfuro de hidrógeno, durante dos horas, mientras se agita y refrigera (hielo seco + acetona). Luego se deja subir la temperatura hasta 0° y se deja reposar
5. la mezcla reaccional a esta temperatura y con agitación por una hora todavía. Mientras se refrigera con hielo, se instilan luego en el curso de 10 minutos 120 cc de agua. La emulsión resultante se vierte en una mezcla de 270 cc de ácido clorhídrico concentrado y 430 cc de agua, y el
10. aceite precipitado, de color rojo-amarillo, se extrae tres veces con éter. Las fases etéreas, combinadas, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El éster bencílico de ácido 6-valeriánico que se obtiene como residuo se destila en alto vacío; punto de ebullición:
15. 120-125°/0,02 Torr.

Ejemplo 5

- a) Se disuelven en 200 cc de agua 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y se trata la solución con 300 cc
20. de lejía sódica 2-n. Se recoge en cloruro de metileno la base así liberada y la solución de cloruro de metileno, secada sobre sulfato sódico, se concentra hasta sequedad. La base oleosa que queda como residuo se trata a 30-40° y en atmósfera de nitrógeno con 24,4 g de éster bencílico de
25. ácido ditiobenzoico. Se combina bien por sacudimiento la



383341

mezcla reaccional y se la calienta durante media hora en el baño de María (temperatura alrededor de 80°), lo que hace que desaparezca la coloración del ditioéster y el producto cristalice. El bencilmercaptano originado se elimina por lavado de los cristales con cuatro porciones de 100 cc de éter de petróleo cada una. Recristalizada en acetona, la 1-[p-(2-tiobenzamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina funde a 194-195° (+ 1/2 CH₃COCH₃).

5.

De manera análoga se obtienen:

10.

- a partir de 37,2 g de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina y 24,4 g de éster bencílico de ácido ditiobenzoico, la 1-[p-(2-tiobenzamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, de punto de fusión 216-217°;

15.

- a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutil-imidazolidina y 24,4 g de éster bencílico de ácido ditiobenzoico, la 1-[p-(2-tiobenzamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutil-imidazolidina, de punto de fusión 188-

20.

189°;

- y a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina y 24,4 g de éster bencílico de ácido ditiobenzoico, la 1-[p-(2-tiobenzamido-etil)-

25 3-73



383341

fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 213-215°.

b) El éster bencílico de ácido ditiobenzoico empleado como producto de partida se prepara así:

5. En una mezcla de 10,3 g de benzonitrilo y 13,3 g de bencilmercaptano se introducen, a -10°, 3,8 g de cloruro de hidrógeno y se deja la solución varios días en el refrigerador, a temperatura de -5° a -10°, hasta que cristaliza. El clorhidrato resultante de éster bencimino-tiobencílico se tritura con éter de petróleo, se lava y se seca en vacío. El producto bruto obtenido funde a 174-178° (descomposición).

15. c) Se suspenden en 60 cc de piridina absoluta 26,4 g de clorhidrato de éster bencimino-tiobencílico y se satura la suspensión con sulfuro de hidrógeno, durante dos horas, mientras se agita y refrigera (hielo seco + acetona). Luego se deja subir la temperatura hasta 0° y se deja la mezcla reaccional en agitación a esta temperatura por una hora todavía. Mientras se refrigera con hielo, se instilan luego en 20 cc de agua en el curso de 10 minutos. La emulsión resultante se vierte en una mezcla de 270 cc de ácido clorhídrico concentrado y 430 cc de agua, y el aceite de color rojo-amarillo que se segrega se extrae tres veces con éter. Las fases etéreas, combinadas, se lavan con
20. agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El
- 25.

383341



éster bencílico de ácido ditiobenzoico que se obtiene como residuo se destila en alto vacío. Punto de ebullición: 174° / 0,05 Torr.

Ejemplo 6

5. a) Se disuelven en 200 cc de agua 41 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina y se trata la solución con 300 cc de lejía sódica 2-n. Se recoge en cloruro de metileno la base así liberada y la solución de cloruro de metileno, secada sobre sulfato sódico, se concentra hasta sequedad. La base oleosa que queda como residuo se trata a 30-40° y en atmósfera de nitrógeno con 25,0 g de éster bencílico de ácido ditio-ciclohexan-carboxílico. Se combina bien la mezcla reaccional por sacudimiento y se la calienta durante 1/2 hora en el baño de María (temperatura, alrededor de 80°), lo que hace que desaparezca gradualmente la coloración causada por el ditioéster y que el producto cristalice. El bencilmercaptano originado se elimina por lavado de los cristales con cuatro porciones de 100 cc de éter de petróleo cada una. Recristalizada en acetona, la 1-[p-(2-tiociclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina funde a 193-194°.

De manera análoga se obtienen:

- a partir de 35,8 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-



- amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina y 25,0 g de éster bencílico de ácido ditiociclohexan-carboxílico, la 1-[p-(2-tiociclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina, de punto de fusión 195-198°;
5. - a partir de 37,2 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina y 25,0 g de éster bencílico de ácido ditiociclohexan-carboxílico, la 1-[p-(2-tiociclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, de punto de fusión 191-193°;
10. - y a partir de 38,2 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina y 25,0 g de éster bencílico de ácido ditiociclohexan-carboxílico, la 1-[p-(2-tiociclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión 162,5°-164,5°.
15. b) El éster bencílico de ácido ditiociclohexan-carboxílico empleado como producto de partida se prepara así:
20. En una mezcla de 10,9 g de nitrilo de ácido ciclohexan-carboxílico y 13,3 g de bencilmercaptano se introducen, a -10°, 3,8 g de cloruro de hidrógeno y se deja la solución reposar varios días en el refrigerador, a temperatura de -5 a -10°, hasta que cristaliza. El clorhidrato de éster ciclohexan-carb-imino-tiobencílico resultante
- 25.

383341



se tritura con éter de petróleo, se lava y se seca en vacío. El producto bruto obtenido funde a 163-167°.

5. c) Se suspenden en 60 cc de piridina absoluta 27,0 g del clorhidrato de éster ciclohexan-carboximino-tiobencílico y se satura la suspensión con sulfuro de hidrógeno durante 2 horas, mientras se agita y refrigera (hielo seco y acetona). Luego se deja subir la temperatura hasta 0° y se deja reposar la mezcla reaccional a esta temperatura y con agitación por una hora todavía. Mientras se refrigera
10. con hielo, se instilan luego 120 cc de agua en el curso de 10 minutos. La emulsión resultante se vierte en una mezcla de 270 cc de ácido clorhídrico concentrado y 430 cc de agua y el aceite de color rojo-amarillo que se segrega se extrae tres veces con éter. Las fases etéreas, combinadas,
15. se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El éster bencílico de ácido ditio-ciclohexancarboxílico que se obtiene como residuo se destila en alto vacío; punto de ebullición: 156° / 0,01 Torr.

Ejemplo 7

20. De manera análoga a la del Ejemplo 6 se obtienen:
- a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido ditio-isobutírico, la 1-[p-(2-

383341



tioisobutir-amido-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina, de punto de fusión 105-107°;

- 5. - a partir de 45,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-metil-imidazolidina y 25,0 g de éster bencílico de ácido ditio-ciclohexil-carboxílico, la 1-[p-(2-tiociclohexancarboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-metil-imidazolidina, de punto de fusión 173-174°;
- 10. - a partir de 42,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butyl)-imidazolidina y 25,8 g de éster bencílico de ácido ditio-p-tolílico, la 1-[2-(2-(p-tolil-tiocarboxamido)-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butyl)-imidazolidina, de punto de fusión 158-160°;
- 15. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-diclohexil-imidazolidina y 20,8 g de éster bencílico de ácido ditio-2-propen-1-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-propen-1-tio-carboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión ... ;
- 20. - a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-
- 25. - a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-

383341



- no-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-
-imidazolidina y 18,3 g de éster bencílico de
ácido ditionoacético, la 1-[p-(2-tioacetamido-etil)-
fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazo-
lidina, de punto de fusión 176-177°;
- 5.
- a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-
amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-
imidazolidina y 18,3 g de éster bencílico de
ácido ditionoacético, la 1-[p-(2-tioacetamido-etil)-
fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazoli-
dina, de punto de fusión 174-176°;
- 10.
- a partir de 43,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-
amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imida-
zolidina y 18,3 g de éster bencílico de ácido
ditionoacético, la 1-[p-(2-tioacetamido-etil)-fe-
nil-sulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina, de
punto de fusión 182-183°;
- 15.
- a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-
amino-propil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-
imidazolidina y 21,0 g de éster bencílico de ácido
ditiobutírico, la 1-[p-(2-tiobutiramido-propil)-
fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina
(aceite);
- 20.
- a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-ami-
no-propil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imi-
- 25.



383341

dazolídina y 18,3 g de éster bencílico de ácido ditioacético, la 1-[p-(2-tioacetamido-propil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolídina, de punto de fusión 145-146°;

5. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolídina y 25,2 g de éster bencílico de ácido ditio-heptánico, la 1-[p-(2-tioheptanamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolídina, de punto de fusión 141-143°;
10. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolídina y 20,8 g de éster bencílico de ácido ditiociclopropan-carboxílico, la 1-[p-(2-ciclopropan-carboxamido-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolídina, de punto de fusión 197-199°;
15. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolídina y 23,6 g de éster bencílico de ácido ditiociclopentan-carboxílico, la 1-[p-(2-ciclopentantiocarboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolídina, de punto de fusión 207-209°;
20. - y a partir de 42,1 g de diclorhidrato de 1-[p-
- 25.

383341



5. (2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1-ciclohexen-3-il)-imidazolidina y 18,2 g de éster bencílico de ácido ditio-acético, la 1-[p-(2-tioacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1-ciclohexen-3-il)-imidazolidina, de punto de fusión 172-173°.

Los materiales de partida pueden obtenerse por métodos análogos a los descritos en los ejemplos 1 a 6.

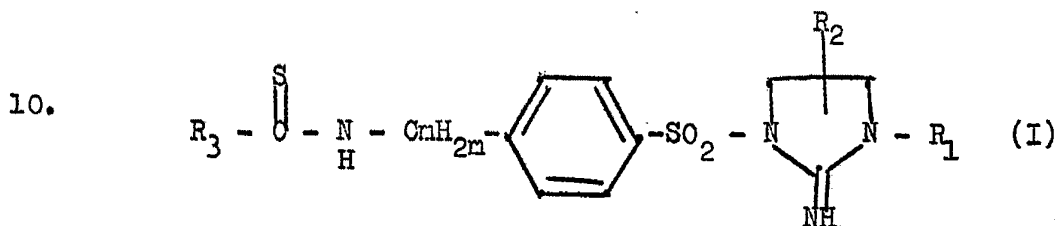
383341



N O T A

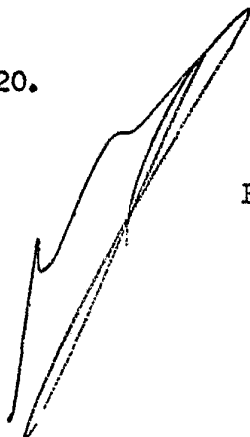
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13.397/69 del 4.9.69.

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



en la que

- 15. m significa 2 ó 3
- R_1 significa un radical alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo, lineal o eventualmente ramificado, un grupo alílico, un grupo cicloalquílico o cicloalquénílico con 6 a 9 átomos de carbono o un grupo fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,
- 20. R_2 significa hidrógeno o el grupo metílico o etílico y



383341



5. R_3 significa un grupo alquílico con 7 átomos de carbono a lo sumo, lineal o eventualmente ramificado, un grupo alquénílico con 3 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico con 8 átomos de carbono a lo sumo, un grupo fenílico o un grupo p-tolílico,

Y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. caracterizado por hacerse reaccionar un éster de ácido ditiocarboxílico de la fórmula general II

10.



en la que

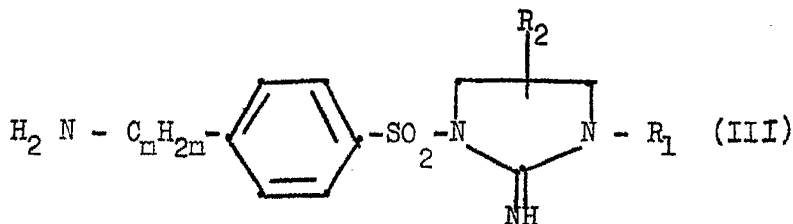
R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula I, y

R_4 significa un radical hidrocarbúrico con 7 átomos de carbono a lo sumo,

15.

con un compuesto de la fórmula general III

20.



en la que

m , R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula I, y eventualmente convertirse el producto de la reacción,

25. con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal de adición.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar el éster bencílico, en



383341

calidad de éster de ácido ditiocarboxílico de la fórmula general II, con un compuesto de la fórmula general III.

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

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 36 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Septiembre de 1970

p.a.

JAIME ISERN

E. P.

ROQUE SANZ HERRERO