

Case 4-3151⁺



383342

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 BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G. residente en BASILEA (Suiza)

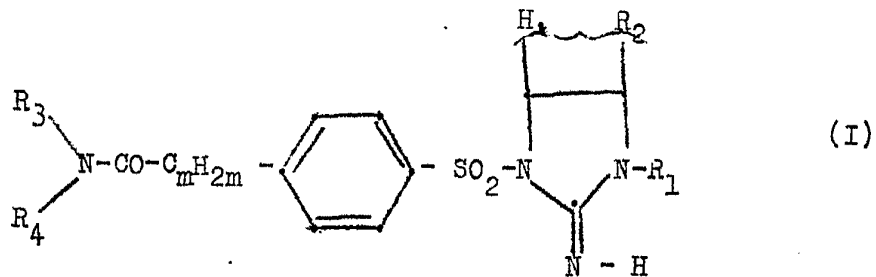
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los compuestos de la fórmula general I

5.





en la que

\underline{n} significa 2,

R_1 significa un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alílico, un grupo cicloalquílico con 5 a 9 átomos de carbono o un grupo bencílico,

5.

R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo,

R_3 significa hidrógeno o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo y

10.

R_4 significa hidrógeno o el grupo metílico
o bien

R_3 y R_4 , juntos, significan el radical pentametilénico, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, no se conocían antes.

15.

Según ahora se ha descubierto, los nuevos compuestos, y en particular la 1-[p-[2-propilcarbamoiletíl]-fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, tienen en administración peroral o parenteral acción hipoglicémica, que los caracteriza como aptos para el tratamiento de la diabetes.

20.

La acción hipoglicémica se ha demostrado en ensayos normalizados en animales de sangre caliente, por ejemplo en las ratas.

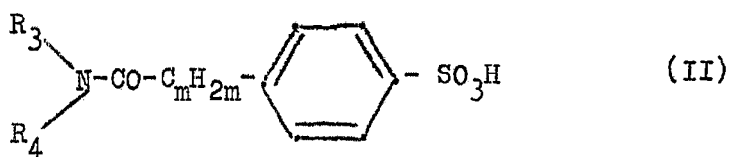


En los compuestos de la fórmula general I, R_1 pueden tener los significados siguientes, por ejemplo:

- 5. - en concepto de grupo alquílico: el grupo metílico, bencílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, butílico terciario, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetilpropílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetilpropílico, 1,2-dimetilbutílico o hexílico;
- 10. - y en concepto de grupo cicloalquílico: el grupo ciclopentílico, el grupo 2- y 4-metilciclohexílico, ciclohexílico, cicloheptílico, ciclooctílico o trimetilciclohexílico (como, por ejemplo, el grupo 3,3,5-trimetilciclohexílico).

15. El sustituyente R_2 puede en calidad de grupo alquílico significar el grupo metílico o etílico; y el sustituyente R_3 , en calidad de grupo alquílico, puede significar los grupos alquílicos de 4 átomos de carbono a lo sumo que se han reseñado para R_1 .

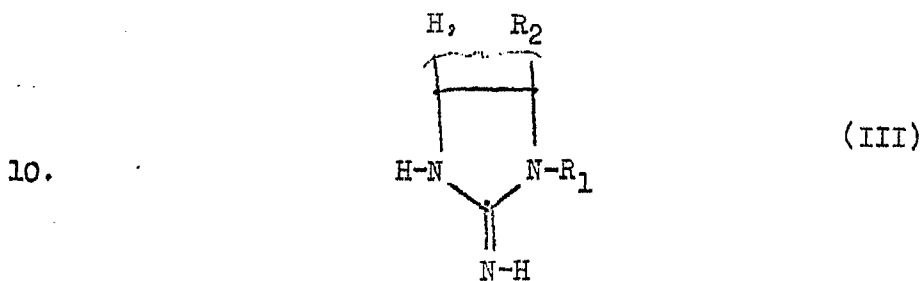
20. Según el procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula general I se preparan haciendo reaccionar un derivado funcional reactivo de un ácido sulfónico de la fórmula general II



en la que

5. m , R_3 y R_4 tienen el significado que se ha expuesto en la fórmula I,

con un compuesto de la fórmula general III



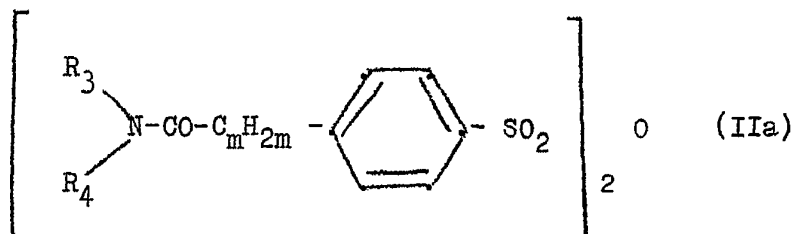
en la que

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

15. y convirtiendo el producto de la reacción, eventualmente, en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico,

En calidad de derivado funcional reactivo de un ácido sulfónico de la fórmula general II son aptos, por ejemplo, un haluro (en particular, un cloruro) o también un anhídrido de la fórmula general IIa

20.



5. en la que m , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula I.

- La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte miscible o no con el agua y en presencia o ausencia de ésta. Disolventes orgánicos inertes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos, como el benceno, el tolueno o el xileno; los líquidos etéreos, como el éter, el dioxano o el tetrahydrofurano; los hidrocarburos clorados, como el cloruro de metileno; y las cetonas inferiores, como la acetona o la metiletilcetona. Es ventajoso añadir a la solución reaccional un agente aceptor de ácido. En calidad de tal son aptas, por ejemplo, las bases o las sales inorgánicas, como los hidróxidos de metal alcalino, los hidrogenocarbonatos de metal alcalino, los carbonatos de metal alcalino o los fosfatos de metal alcalino (por ejemplo, los respectivos compuestos sódicos o potásicos). Asimismo pueden emplear-
- 10.
- 15.
- 20.



se bases orgánicas, como, por ejemplo, piridina, trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina o colisina, que, añadidas en exceso, pueden servir también de disolvente.

5. Materias de partida de la fórmula general II son, por ejemplo, los compuestos cuyos símbolos m , R_3 y R_4 coinciden con los símbolos que se han reseñado a continuación de la fórmula I. Tales materias de partida, cloruros de sulfonilo, pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar amidas de ácido hidrocínámico con ácido clorosulfónico.

10. Para la preparación de las amidas de ácido hidrocínámico se parte, por ejemplo, del cloruro de ácido hidrocínámico, el cual puede sintetizarse según Mohr, Journal für praktische Chemie [2] 71, 322 (1905), a partir de ácido hidrocínámico y cloruro de tionilo. A base de cloruro de ácido hidrocínámico y metilamida en presencia de lejía potásica se obtiene, según Taverne, Rec. trav. chim. Pays-Bas 16, 39 (1897), la metilamida de ácido hidrocínámico. Otras amidas de ácido cinámico empleadas según el invento se sintetizan de manera análoga con empleo de las aminas respectivas.

15. La preparación de las sales de los compuestos de la fórmula general I se efectúa, por ejemplo, mediante
20. reacción de estos compuestos con la cantidad equivalente
- 25.



de un ácido, en un disolvente apropiado, orgánico u orgánico-acuoso, como, por ejemplo, metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o cloruro de metileno.

- 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 con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico,
5. el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, 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
10. y el ácido embónico, lo mismo que las sales con sulfonilureas hipoglucemiantes, como, por ejemplo, la p-toluen-sulfonil-butilurea, la p-clorobencensulfonilpropilurea y la p-[2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil]-fenilsulfonil-ciclohexilurea.
- 15.
20. 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 unitaria, como grageas y pastillas, contienen preferentemente de 10 a 500 mg de
25. 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 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, para formar pastillas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren, 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.
5. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, por ejemplo para caracterizar dosis distintas de materia activa.
- 10.
- 15.

- 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 materia de relleno (como el almidón de maíz) y/o deslizantes (como el talco o el estearato de magnesio) y eventualmente estabilizadores
- 20.
- 25.



(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.

5.

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

10. a) Se mezclan 1000 g de 1-[p-[2-(propil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-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.

15.

20. b) A partir de 1000 g de 1-[p-[2-(propil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-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 magne-

25.



5. sio y 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 arábica, 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.

10. 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.

Ejemplo 1

15. a) Se disuelven en 100 cc de agua 17,7 g de clorhidrato de 1-secubutil-2-imino-imidazolidina y se mezcla esta solución con una solución de 29,0 g de N-propil-p-cloro-sulfonil-hidrocinamamida en 150 cc de acetona. En la solución obtenida se instila una solución de 8 g de hidróxido
20. sódico en 35 cc de agua, procediendo de modo que la temperatura no sobrepase los 35°. Después de la instilación, se agita a la temperatura del ambiente por 15 minutos todavía y luego se calienta en reflujo por 2 horas. Se evapora la acetona en vacío y se extrae con cloruro de metilano el aceite precipitado.
25. Se separa la fase orgánica,



se la lava con agua, se la seca con sulfato sódico y se la concentra. Recristalizando el residuo en éster etílico de ácido acético, se obtiene la 1-[p-[2-(propilcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutil-imidazolidina, que funde a 111-113°.

5.

De manera análoga se obtienen:

- 10. - a partir de 19,0 g de clorhidrato de 1-ciclopentil-2-imino-imidazolidina y 29,0 g de N,n-propil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(n-propilcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 144-146° (de éster etílico de ácido acético);
- 15. - a partir de 20,4 g de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-imidazolidina y 29,0 g de N,n-propil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(n-propilcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 147-149° (de éster etílico de ácido acético);
- 20. - a partir de 21,8 g de clorhidrato de 1-cicloheptil-2-imino-imidazolidina y 29,0 g de N,n-propil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(n-propilcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-cicloheptil-imidazolidina, de punto de fusión 144-146° (de



éster etílico de ácido acético);

5. - a partir de 17,8 g de clorhidrato de 1-isobutil-2-imino-imidazolidina y 29,0 g de N-n-propil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(n-propilcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-imidazolidina, de punto de fusión 108-111^o (de éster etílico de ácido acético / ciclohexano);
10. - a partir de 21,8 g de clorhidrato de 1-(4-metil-ciclohexil-2-imino-imidazolidina y 26,2 g de N-metil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(metilcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 167-168,5^o (de éster etílico de ácido acético);
15. - a partir de 24,6 g de clorhidrato de 1-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-2-imino-imidazolidina y 26,2 g de N-metil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(metilcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 147-148^o (de éster etílico de ácido acético);
20. - a partir de 26,8 g de clorhidrato de 1-(p-isopropil-1-feniletíl)-2-imino-imidazolidina y 26,2 g de N-metil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(metilcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-
- 25.



- imino-3-(p-isopropil-alfa-metil-bencil)-imidazolidina, de punto de fusión 151-152° (de éster etílico de ácido acético);
5. - a partir de 21,8 g de clorhidrato de 1-(4-metil-ciclohexil)-2-imino-imidazolidina y 30,4 g de N-isobutil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(isobutil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 158-159° (de éster etílico de ácido acético);
- 10.
- a partir de 20,6 g de clorhidrato de 1-(1,2-dimetil-butyl)-2-imino-imidazolidina y 30,4 g de N-isobutil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(isobutil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butyl)-imidazolidina, de punto de fusión 118-122° (de éster etílico de ácido acético);
- 15.
- a partir de 17,8 g de clorhidrato de 1-isobutil-2-imino-imidazolidina y 30,4 g de N-isobutil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(isobutil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-imidazolidina, de punto de fusión 131-133° (de metiletilcetona);
- 20.
- a partir de 24,6 g de clorhidrato de 1-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-2-imino-imidazolidina y 30,4 g



de N-isobutil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(isobutil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 151-153^o (de éster etílico de ácido acético);

5.

- a partir de 19,0 g de clorhidrato de 1-ciclopentil-2-imino-imidazolidina y 30,4 g de N-n-butyl-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(n-butyl-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 139-141^o (de éster de ácido acético);

10.

- a partir de 20,6 g de clorhidrato de 1-(1,2-dimetil-butyl)-2-imino-imidazolidina y 30,4 g de N-n-butyl-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(butylcarbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butyl)-imidazolidina, de punto de fusión 123-125^o (de éster etílico de ácido acético);

15.

- a partir de 20,4 g de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-imidazolidina y 30,4 g de N-n-butyl-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(butyl-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 161-163^o (de acetona);

20.



5. - a partir de 21,8 g de clorhidrato de 1-(2-metil-ciclohexil)-2-imino-imidazolidina y 30,4 g de N-n-butil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(butil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 144-146° (de acetona);
10. - a partir de 21,8 g de clorhidrato de 1-(2-metil-ciclohexil)-2-imino-imidazolidina y 27,6 g de N-etil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(etil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 165-167° (de acetona);
15. - y a partir de 13,8 g de clorhidrato de 1-metil-2-imino-imidazolidina y 27,6 g de N-etil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(etil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina, de punto de fusión 95-97° (de éster etílico de ácido acético).

20. b) La N-propil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida empleada como producto de partida se prepara así:

Agitando y por porciones, se añaden 19,1 g de N-propil-hidrocinamamida, de punto de fusión 52-54°, a 35 cc de ácido clorosulfónico. A continuación se agita la mezcla a 60° durante tres horas y se la vierte en hielo. Se ex-



trae con cloroformo el producto precipitado, se lava la fase orgánica con agua, se la seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo, N-propil-p-cloro-sulfonil-hidrocinamamida, pasa en bruto, en forma de aceite,

5. a la elaboración ulterior.

De manera análoga se obtienen:

- 10. - a partir de 16,3 g de N-metil-hidrocinamamida, de punto de fusión 59-60°, la N-metil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, de punto de fusión 219-221° (de acetona-agua);
- a partir de 20,5 g de N-isobutil-hidrocinamamida, de punto de fusión 58-61°, la N-isobutil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, que pasa a la elaboración ulterior en forma bruta de aceite;
- 15. - a partir de 20,5 g de N-n-butil-hidrocinamamida, de punto de fusión 25°, la N-n-butil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, que pasa a la elaboración ulterior en forma bruta de aceite;
- 20. - y a partir de 17,7 g de N-etil-hidrocinamamida, de punto de fusión 58-60°, la N-etil-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, que pasa a la elaboración ulterior en forma bruta de aceite.



Ejemplo 2

De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se obtienen:

5. - a partir de 20,6 g de clorhidrato de 1-n-butil-2-imino-5-etil-imidazolidina y 31,8 g de N-n-butil-N-metil-p-clorosulfonil-hidrocinaamida, la 1-[p-[2-(N-n-butil-N-metil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-n-butil-4-etil-imidazolidina, aceite;
10. - a partir de 21,8 g de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-5-metil-imidazolidina y 31,8 g de N-n-butil-N-metil-p-clorosulfonil-hidrocinaamida, la 1-[p-[2-(N-n-butil-N-metil-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-n-butil-4-metil-imidazolidina, aceite;
15. - a partir de 16,2 g de clorhidrato de 1-alil-2-imino-imidazolidina y 31,6 g de N,n-pentametilen-p-clorosulfonil-hidrocinaamida, la 1-[p-[2-(N,N-pentametilen-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión 89-91°;
20. - a partir de 21,2 g de clorhidrato de 1-pentil-2-imino-imidazolidina y 31,6 g de N,N-pentametilen-p-clorosulfonil-hidrocinaamida, la 1-[p-[2-(N,N-pentametilen-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina, de punto de fusión



88-90°;

5. - a partir de 20,4 g de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-imidazolidina y 31,6 g de N,N-pentametilen-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(N,N-pentametilen-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 108-110°; y

10. - a partir de 21,8 g de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-imino-5-metil-imidazolidina y 31,6 g de N,N-pentametilen-p-clorosulfonil-hidrocinamamida, la 1-[p-[2-(N,N-pentametilen-carbamoil)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-metil-imidazolidina, de punto de fusión 109-110°.

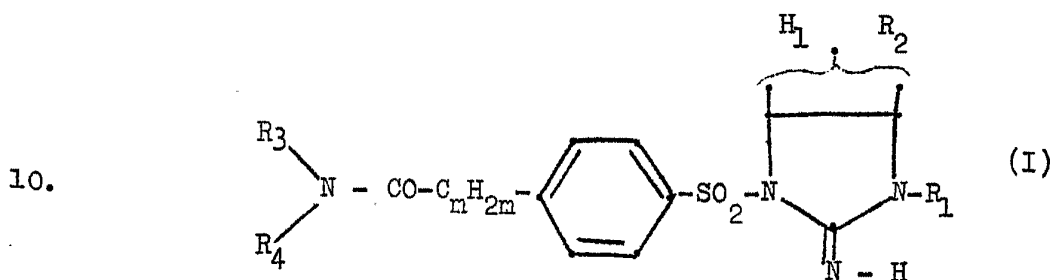
15. Las p-clorosulfonil-hidrocinamamidas N-sustituídas empleadas como materiales de partida pueden obtenerse de manera análoga a la del Ejemplo 1, b).



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 13.398/69 del 4.9.69.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bencensulfonamida, de la fórmula general I



en la que

15. \underline{m} significa 2,
 R_1 significa un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alílico, un grupo cicloalquílico con 5 a 9 átomos de carbono a lo sumo o un grupo bencílico,
20. R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo,
 R_3 significa hidrógeno o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo y

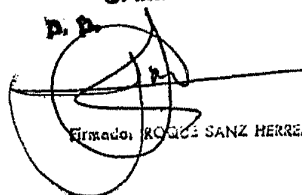


3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la bencensulfonamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Septiembre de 1970

p.a.

JAIME ISERN
D. P.

Firmado: **ROQUE SANZ HERRERO**