

Case 4.3152<sup>+</sup>

383343



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLAS. <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

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)

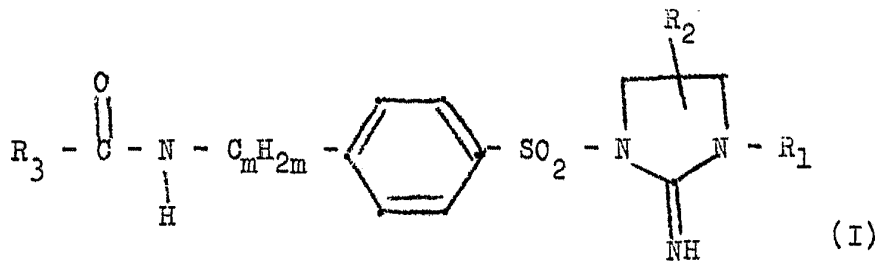
= . =

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

383343



en la que

5.  $\text{R}_1$  significa un radical alquílico, eventualmente ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alílico, un radical cicloalquílico con 5 a 8 átomos de carbono o un radical fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,
10.  $\text{R}_2$  significa hidrógeno o un grupo etílico o metílico,
15.  $\text{R}_3$  significa un radical heterocíclico mononuclear con 5 ó 6 miembros cíclicos, el cual puede contener 1 ó 2 heteroátomos, y
- $\underline{m}$  significa 2 ó 3,
- lo mismo que sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, manifiestan acción hipoglicémica en los animales de sangre caliente.

20. En los compuestos de la fórmula general I,  $\text{R}_1$  puede tener, por ejemplo, los significados siguientes:

383343



5. - en concepto de grupo alquílico: el grupo metílico, 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, metilpentílico, dimetil-butílico o etil-butílico;
10. - en concepto de grupo cicloalquílico: el grupo ciclopentílico (que eventualmente puede estar 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) ciclohexílico, lo mismo que el grupo ciclooctílico,
15. - y en concepto de grupo fenilalquílico: el grupo bencílico, el grupo feniletílico o el grupo alfa-metilfenil-hexílico.
20. El substituyente  $R_3$  abarca los heterociclos mononucleares con 5 a 6 miembros cíclicos, que pueden contener 1 ó 2 heteroátomos, en cuyo caso entran en cuenta como heteroátomos el nitrógeno, el oxígeno y el azufre. De consiguiente,  $R_3$ , en calidad de heterociclo con 5 miembros cíclicos, puede tener los significados siguientes, por
- 25.

2-5-73  
383343



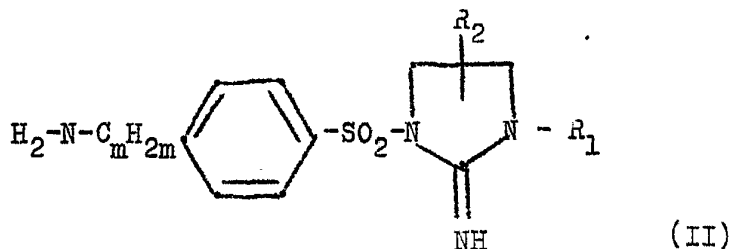
ejemplo: furano, tetrahidrofurano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol y tiazolidina.

5. En calidad de radical heterocíclico con 6 miembros cíclicos,  $R_3$  puede significar, por ejemplo, un radical derivado de la piridina, la pirimidina, la pirazina o la piridazina.

10. Dichos heterociclos de 5 y 6 miembros pueden estar substituidos por grupos alquílicos inferiores y/o por grupos fenílicos. Además, un grupo metilénico que se halle en uno de estos anillos puede estar reemplazado por el grupo carbonílico.

Según el procedimiento de este invento, se preparan compuestos de la fórmula general I haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II

15.

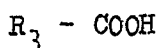


en la que

20.  $R_1$ ,  $R_2$  y  $m$  tienen el mismo significado que en la fórmula I,

con un ácido carboxílico de la fórmula general III

383343



(III)

en la que

$R_3$  tiene el mismo significado que en la fórmula general I,

5. o con un derivado reactivo de un ácido carboxílico de tal índole, y convirtiendo los productos de reacción obtenidos, si se quiere, en la sal de un ácido inorgánico u orgánico.

10. La reacción de un ácido carboxílico de la fórmula general III con una amina de la fórmula general II puede efectuarse preparando primeramente la respectiva sal carboxílica de la amina y convirtiendo ésta, por calentamiento consecutivo, en la amida de la fórmula general I. De preferencia se hace reaccionar una amina de la fórmula
15. general II con un ácido carboxílico de la fórmula general III, en un disolvente inerte, a temperaturas de  $-5$  a  $+5^\circ \text{C}$  y en presencia de un agente desdoblador de agua. En calidad de disolventes inertes pueden emplearse, por ejemplo, los hidrocarburos (como benceno, tolueno o xileno),
20. los éteres (como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano), los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno) y las cetonas inferiores (como la acetona o la metiletilcetona). En calidad de agente desdoblador de agua es particularmente apta la N,N'-diciclohexilcar-



383343

bodiimida. Por otra parte, puede emplearse también, por ejemplo, el carbonildipirazol.

- En calidad de derivados reactivos de un ácido carboxílico de la fórmula general III entran en cuenta, por ejemplo, los haluros, los ésteres alquílicos inferiores (en particular, los ésteres metílicos o etílicos), el éster fenílico, las amidas, las mono- y di-alquilamidas inferiores (en especial la N-metil- y la N,N-dimetil-amida), las difenilamidas y asimismo las N-acilamidas (como, por ejemplo, las acetilamidas y las benzoilamidas).
- 5.
- 10.

- La reacción de derivados reactivos de un ácido carboxílico de la fórmula general III con aminas de la fórmula general II se efectúa, por ejemplo, a la temperatura del ambiente o mediante calentamiento en un disolvente orgánico inerte. Como tales entran en cuenta, por ejemplo, los disolventes que ya se han mencionado. La reacción puede efectuarse por lo general sin adición de agentes de condensación; pero, si se quiere, pueden añadirse agentes de esta índole, por ejemplo alcoholatos de metal alcalino e hidróxidos de metal alcalino.
- 15.
- 20.

- Un haluro de un ácido carboxílico de la fórmula general III se hace reaccionar según este invento preferentemente en presencia de un agente aceptor de ácido. Como tales pueden utilizarse las bases o las sales inorgánicas, como, por ejemplo, un hidróxido, acetato, hidrocarbonato,
- 25.

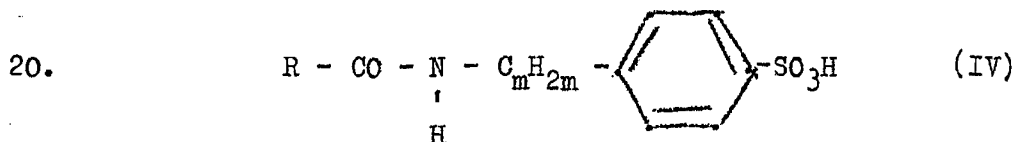
383343



- carbonato o fosfato alcalino, como el hidróxido sódico, el acetato sódico, el hidrocarbonato sódico, el carbonato sódico y el fosfato sódico o los respectivos compuestos potásicos. También pueden utilizarse el óxido y el carbonato de calcio, lo mismo que el fosfato de calcio y el carbonato de magnesio. En lugar de bases o sales inorgánicas, sirven asimismo las bases orgánicas, como, por ejemplo, la piridina, la trimetilamina, la trietilamina, la diisopropilamina o la colidina. Estas añadidas en exceso, pueden también servir de disolvente.
- 5.
- 10.

- En lugar de aminas de la fórmula general II, pueden utilizarse también, en la reacción según este invento con un cloruro de ácido carboxílico, los derivados N-alcalinometálicos de estos compuestos, como, por ejemplo, derivados de sodio, potasio o litio.
- 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 ácido sulfónico de la fórmula general IV



383343



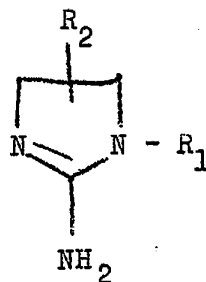
en la que

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

- 5. m tiene el mismo significado que en la fórmula I,

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

10.



(V)

en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se ha expuesto en la fórmula I,

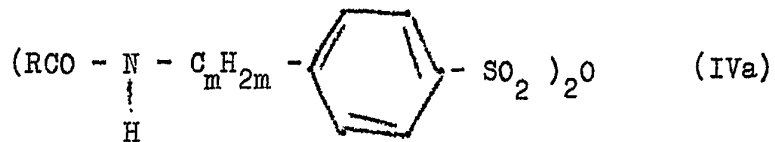
15.

y desdoblando 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.

20.

En calidad de derivados reactivos de un ácido sulfónico de la fórmula general IV entran en cuenta los haluros (en particular, los cloruros) y los anhídridos de la fórmula general IVa

383343

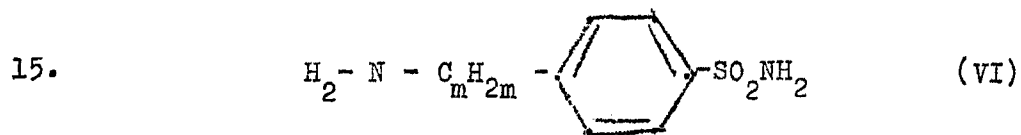


en la que

R tiene el mismo significado que en la fórmula IV.

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

10. Según otro procedimiento, se llega a materias de partida de la fórmula general II haciendo reaccionar en medio alcalino p-(aminoalquil)-bencensulfonamidas (preparadas de manera análoga a la de E. Miller, J. Amer. Chem. Soc. 62, 2101 - 1940-) de la fórmula general VI



en la que

m tiene el mismo significado que en la fórmula I,



383343

con N-(2-bromoalquil)-cianamidas substituídas.

La síntesis de los compuestos de partida de la fórmula general III se efectúa por los métodos de conocimientos general para la síntesis de los respectivos derivados de ácido carboxílico.

5.

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

10.

hipoglucemiantes, como, por ejemplo, la p-toluensulfonil-butílica-urea, la p-clorobencensulfonil-propil-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

15.

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

20.

ejemplo, con materias de vehículo sólidas y pulverulentas, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como

25.

383343



- 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 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.
- 5.
- 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 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.
- 15.
- 20.
- 25.

383343



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

- 5. a) Se mezclan 1000 g de 1-[p-(2-(2-furancarboxamido)-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.
- 10.
- 15. b) A partir de 1000 g de 1-[p-(2-nicotinamido-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,
- 20. 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.
- 25. Las grageas resultantes pesan 240 mg cada una y contienen

383343



100 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.
- 5.

Ejemplo 1

- Se disuelven en 200 cc de agua 39,7 g de monohidrato de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, de punto de fusión 232-234<sup>o</sup>, y se libera la base con 150 cc de lejía sódica 2-n. Luego se la extrae con cloruro de metileno, y la solución de cloruro de metileno, secada con sulfato sódico,
- 10.
- 15.
- 20.
- se trata con 15 g de trietilamina. En el curso de 20 minutos y a la temperatura del ambiente, se instila la solución de 15 g de cloruro de ácido furan-2-carboxílico en 100 cc de cloruro de metileno y, después de agitar la solución por una hora a la temperatura del ambiente, se la lava con 100 cc de agua, luego con 10 cc de lejía sódica 2-n y a continuación dos veces todavía con 100 cc de agua. La fase de cloruro de metileno da, después de secar con sulfato sódico, filtrar y concentrar, la 1-[p-(2-(2-furancarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazo-

383343



lidina, que, recristaliza en acetato de etilo, funde a 143-144°.

De manera análoga a la del Ejemplo 1 se obtienen:

5. a) a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-  
etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3- ciclohexil-imidazo-  
lidina, de punto de fusión 247-250°, y 15,0 g de  
cloruro de ácido furan-2-carboxílico, la 1-[p-(2-  
(2-furancarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-  
3-ciclohexil-imidazolidina, que, después de recrís-  
talizada en acetato de etilo, funde a 143-144°;
10. b) 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°, y  
16,5 g de cloruro de ácido tiofen-2-carboxílico,  
la 1-[p-(2-(2-tiofencarboxamido)-etil)-fenilsulfo-  
nil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, que,  
recristalizada en acetato de etilo/metanol, funde  
a 169-170°;
15. c) a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-  
etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3- ciclohexil-imidazo-  
lidina, de punto de fusión 247-250°, y 16,5 g de  
cloruro de ácido tiofen-2-carboxílico, la 1-[p-(2-  
(2-tiofencarboxamida)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-  
3-ciclohexil-imidazolidina, que recristalizada en
- 20.

- 15 -  
383343



acetato de etilo, funde a 170-172°;

5. d) a partir de 38,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-propil-imidazolidina, de punto de fusión 255-256°, y 16,0 g de cloruro de ácido nicotínico, la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-propil-imidazolidina, que, recristalizada en acetato de etilo/metanol, funde a 163-164°;
10. e) a partir de 38,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isopropil-imidazolidina, de punto de fusión 249-250°, y 16,0 g de cloruro de ácido nicotínico, la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isopropil-imidazolidina, que, recristalizada en acetato de etilo/metanol, funde a 201-202°;
15. f) a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-imidazolidina, de punto de fusión 249-250°, y 16,0 g de cloruro de ácido nicotínico, la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-imidazolidina, que, recristalizada en acetato de etilo, funde a 154-156°;
20. g) a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-

383343



- imidazolidina, de punto de fusión 232-234<sup>o</sup>, y 16,0 g de cloruro de ácido nicotínico, la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, que, recristalizada en acetato de etilo, funde a 191-194<sup>o</sup>;
- 5.
- h) 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<sup>o</sup>, y 16,0 g de cloruro de ácido nicotínico, la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, que, recristalizada en acetato de etilo, funde a 170-171<sup>o</sup>;
- 10.
- i) a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina, de punto de fusión 259-260<sup>o</sup>, y 16,0 g de cloruro de ácido isonicotínico, la 1-[p-(2-isonicotin-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina, que, recristalizada en acetato de etilo/metanol, funde a 163-165<sup>o</sup>;
- 15.
- j) a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, de punto de fusión 232-234<sup>o</sup>, y 16,0 g de cloruro de ácido isonicotínico, la 1-[p-(2-isonicotin-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, que, recristalizada en
- 20.
- 25.

383343



acetato de etilo/metanol, funde a 170,5-171,5°;

5. k) y a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-imidazolidina, de punto de fusión 259-260°, y 20,5 g de cloruro de ácido 4-fenil-3-isoxazol-carboxílico, la 1-[p-(2-(4-fenil-3-isoxazol-carboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-imidazolidina, que, recristalizada en acetato de etilo/cloruro de metileno, funde a 129-130°.
10. Los diclorhidratos, empleados como materiales de partida, de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-imidazolidinas substituidas diversamente en la posición 3 pueden obtenerse de manera sencilla, por ejemplo, mediante reacción de sulfocloruro de p-(2-acilamido-etil)-benceno
15. con 2-amino-imidazolinas de la fórmula V correspondientemente substituidas y desdoblamiento hidrolítico consecutivo del radical acílico del grupo p-acilamido-etílico con ácido clorhídrico acuoso, como se describe a continuación para el diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil-
20. sulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina:

A) En una solución de 17 g de hidróxido sódico en 170 cc de agua se introducen 40,8 g de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-amino-imidazolina. La solución límpida resultante se mezcla con una solución de 52,4 g de sulfocloruro de

383343



p-(2-acetamido-etil)-benceno en 200 cc de acetona, lo 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)-fenilsulfonil]-  
5. 2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina bruta así obtenida funde, después de la recristalización en acetato de etilo, a 181-183°.

El sulfocloruro empleado puede sintetizarse así:

En 35,0 g de ácido clorosulfónico se introducen por  
10. 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  
15. en vacío y se le pasa en forma de producto bruto a la elaboración ulterior.

B) 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-ciclohexil-imidazolidina sintetizada según las indicaciones anteriores y a  
20. continuación se la concentra en vacío hasta sequedad. El diclorhidrato bruto y oleoso de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina se recoge con etanol caliente. Este diclorhidrato cristaliza en frío de  
25. la solución etanólica y funde a 247-250°.

383343



Ejemplo 2

- Se disuelven en 200 cc de agua 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 247-250°. Después de añadir 150 cc de lejía sódica 2-n, se extrae la base libre con cloruro de metileno, se seca el extracto con sulfato sódico, se evapora el cloruro de metileno en vacío y se recoge el residuo con 300 cc de dioxano. Después de agregar 16,0 g de éster metílico de ácido nicotínico y 0,5 g de metilato sódico, se calienta la solución en reflujo por 4 horas y a continuación se la exonera del disolvente en vacío. El residuo se recoge con acetato de etilo caliente y se filtra en caliente. Después del enfriamiento de la solución, se segrega la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 170-171°.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 3

- Se disuelven en 200 cc de agua 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina, de punto de fusión 247-250°. Después de añadir 150 cc de lejía sódica 2-n, se recoge la base libre con cloruro de metileno y en la solución de cloruro de metileno, secada con sulfato sódico, se introducen a la temperatura del ambiente 12,3 g de ácido nicotí-
- 20.

383343



- nico y 60 g de N,N'-diciclohexil-carbodiimida. Se deja reposar la solución a la temperatura del ambiente por una hora y luego se la concentra en vacío hasta sequedad. Se sacude el residuo con una mezcla de acetato de etilo y
5. ácido clorhídrico 2-n, se separa por filtración la N,N'-diciclohexil-urea insoluble, se aparta de fase ácidoacuosa y, mientras se refrigera con hielo, se libera de ella la base por adición de lejía sódica acuosa concentrada y se la recoge con cloruro de metileno. Concentrando el extracto,
10. que se ha secado con sulfato sódico, se obtiene la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina bruta, que, después de la recristalización en acetato de etilo, funde a 170-171°.

Ejemplo 4

15.

De manera análoga a la del Ejemplo 1 se obtienen:

20.

- a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina y 17,0 g de cloruro de ácido tiofen-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-tiofencarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina, de punto de fusión 144-145°;
- a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-me-

383343



- til-imidazolidina y 16,0 g de cloruro de ácido nicotínico la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-metil-imidazolidina, de punto de fusión ...;
5. - a partir de 43,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina y 16,0 g de cloruro de ácido nicotínico, la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina, de punto de fusión 173-175°;
10. - a partir de 44,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-fenil-etil)-imidazolidina y 15,0 g de cloruro de ácido furan-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-furancarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-fenil-etil)-imidazolidina, de punto de fusión 182-183°;
15. - a partir de 42,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butyl)-imidazolidina y 18,0 g de cloruro de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(5-metil-2-tiofencarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butyl)-imidazolidina;
20. - a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 18,0 g de cloruro de 5-metil-
- 25.



383343

tiofen-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(5-metil-2-tiofencarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina;

5. - a partir de 38,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina y 15,0 g de cloruro de ácido furan-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-furancarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión 134-135°;
10. - a partir de 35,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina y 15,0 g de cloruro de ácido furan-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-furancarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina, de punto de fusión 210,5-211,5°;
15. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 17,0 g de cloruro de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico, el monohidrato de 1-[p-(2-(4-metil-5-tiazol-carboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 164-165°;
20. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imida-

583343



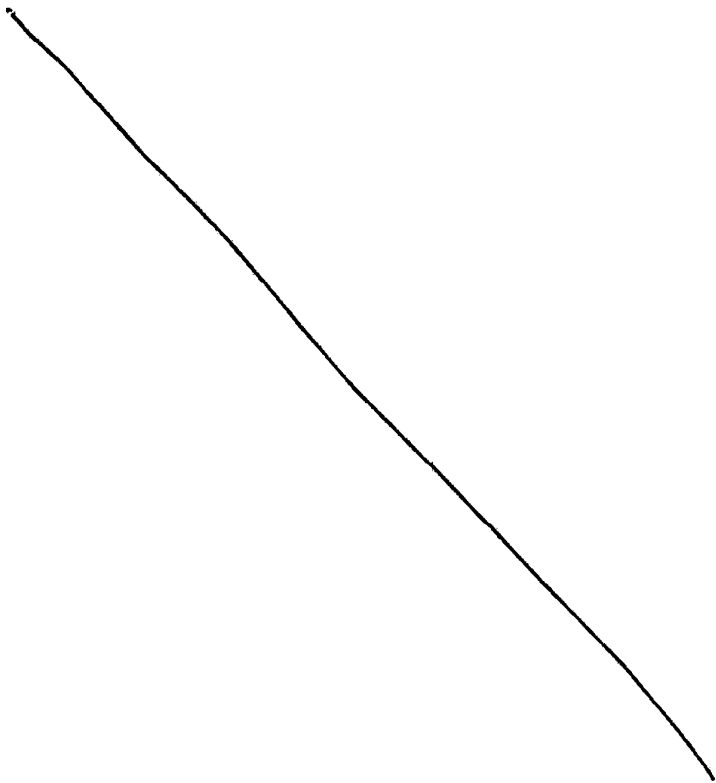
- zolidina y 17,0 g de cloruro de ácido pirrolidin-5-on-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-pirrolidin-5-on-carboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 165<sup>o</sup>;
5. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 16,0 g de cloruro de ácido piridin-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-piridin-carboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 167-168<sup>o</sup>;
10. - a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina y 15,0 g de cloruro de ácido furan-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-furancarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina, de punto de fusión 105-106<sup>o</sup>;
15. - a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-metil-imidazolidina y 15,0 g de cloruro de ácido furan-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-furancarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-metil-imidazolidina, de punto de fusión 136-137<sup>o</sup>;
20. - a partir de 44,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-fenil-etil)-

383343



imidazolidina y 15,0 g de cloruro de ácido furan-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-furancarboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-feniletal)-imidazolidina, de punto de fusión 182-183°;

- 5. - a partir de 43,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencilimidazolidina y 16,0 g de cloruro de ácido nicotínico, la 1-[p-(2-nicotinamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina, de punto de fusión 173-175°;
- 10. - y a partir de 45,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-etil-imidazolidina y 18,0 g de cloruro de ácido tiofen-2-carboxílico, la 1-[p-(2-(2-tiofen-carboxamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-etil-imidazolidina, de punto de fusión 144-145°.
- 15.



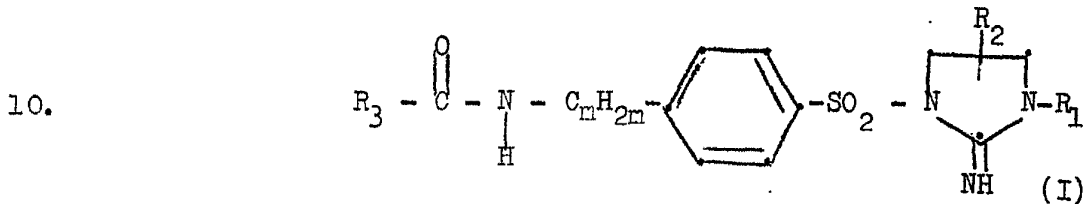
383343



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 13 399/69 del 4.9.69.

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



en la que

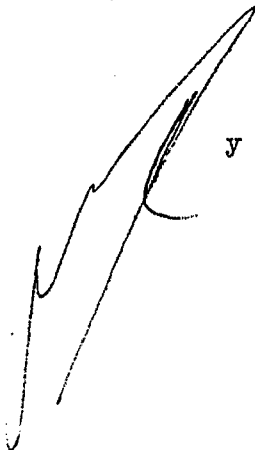
- 15.  $R_1$  significa un radical alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente ramificado, un radical alílico, un radical cicloalquílico con 5 a 8 átomos de carbono o un radical fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,

$R_2$  significa hidrógeno, o un grupo etílico o metílico,

- 20.  $R_3$  significa un radical heterocíclico mononuclear con 5 ó 6 miembros cíclicos, el cual puede contener 1 ó 2 heteroátomos, y

$m$  significa 2 ó 3,

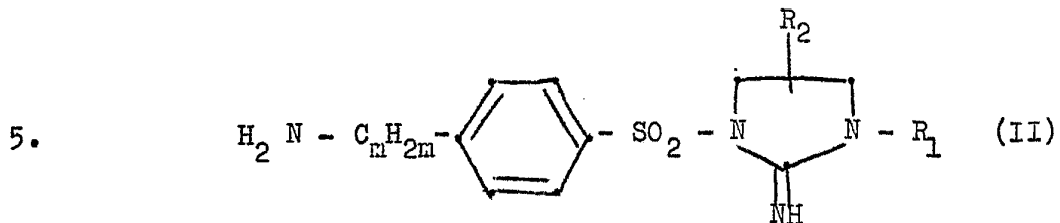
y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,



383343



caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en la que

10.  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $m$  tienen el mismo significado que en la fórmula I,

con un ácido carboxílico de la fórmula general III



en la que

15.  $\text{R}_3$  tiene el mismo significado que en la fórmula general I,

o con un derivado reactivo de un ácido carboxílico de tal índole, y convertirse los productos de reacción obtenidos, si se quiere, en la sal de un ácido inorgánico u orgánico.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en un disolvente orgánico inerte.

25. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar un cloruro de un ácido carboxílico de la fórmula general III, en presencia de un agente aceptor de ácido, con compuestos de la fórmula general II.

383343



4. Procedimiento para la preparacion de nuevos derivados de la p-aminoalquil-bencensulfonamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consts de 27 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

5.

Madrid, 3 Septiembre 1970

JAJME ISERN

A circular stamp containing a signature and the text "ROQUE SANZ HERRERO". The signature is written in a cursive style and overlaps the text.

ROQUE SANZ HERRERO

A large, stylized handwritten signature or scribble, possibly the name of the author or a related official, written in a cursive style.