

Case 4-3153⁺

RECORD	REGISTRATION
CLASS	007 A61
SUBCLASS	D K



383344

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).

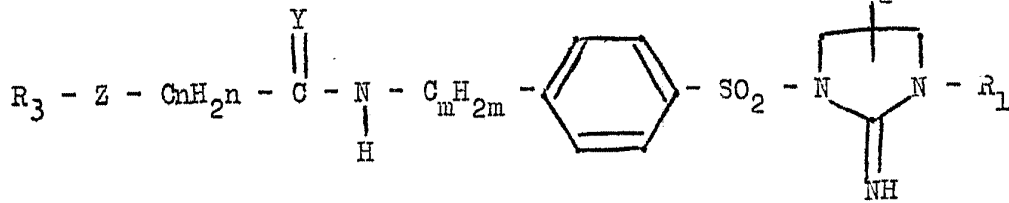
= . =

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

383344



(I)

5. en la que
- R_1 significa un radical alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente ramificados, un radical alílico, un radical cicloalquílico o cicloalquénílico con 5 a 8 átomos en cada caso o un radical fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,
10. R_2 significa hidrógeno o un grupo etílico o metílico,
- R_3 significa un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente ramificado,
15. \underline{m} significa 2 ó 3,
 \underline{n} significa 1, 2, 3 ó 4,
 Y significa oxígeno o azufre y
 Z significa oxígeno o azufre o una agrupación de sulfóxido o de sulfona,
20. lo mismo que sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, manifiestan acción hipoglicémica en los anima-

383344



les de sangre caliente.

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

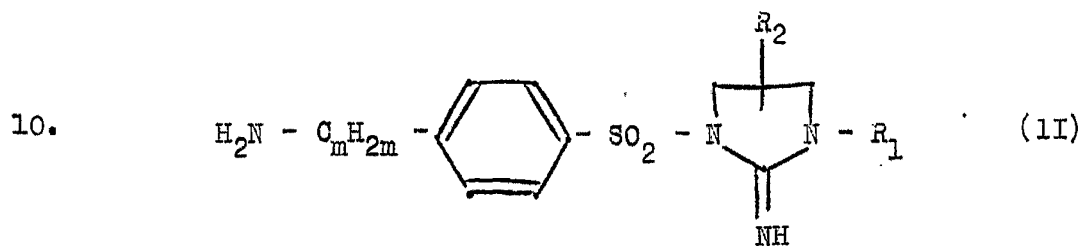
- 5. - en concepto de grupo alquílico: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, butílico terciario, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetilpropílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico o 1,2-dimetil-propílico o un radical hexílico lineal o ramificado, 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 metilo o etilo) y el grupo (eventualmente substituido por metilo) cicloheptílico, lo mismo que el grupo ciclooctílico,
- 15. - en concepto de grupo cicloalquenílico: el grupo 2-ciclopenten-1-ílico, el grupo 2-ciclohexen-1-ílico, el grupo 3-ciclohexen-1-ílico, el grupo 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico, el grupo 3-ciclohepten-1-ílico o un grupo ciclooctenílico,
- 20.



- y en concepto de grupo fenilalquílico: el grupo bencílico, el grupo feniletílico o el grupo alfa-metilfenil-etílico.

5. El sustituyente R_3 abarca los mismos grupos alquílicos que se han mencionado para R_1 .

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

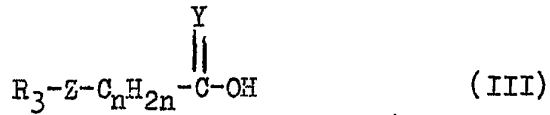


en la que

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

15. con un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmula general III

383344



en la que

5. R_3 , Z, n e Y tienen el mismo significado que en la fórmula general I, o con un derivado reactivo de un ácido carboxílico o tiocarboxílico 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 una amina de la fórmula general II con un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmula general III puede efectuarse, por ejemplo, convirtiendo primeramente la amina en la sal amónica de un ácido correspondiente a la fórmula III y transformando luego esta sal, por calentamiento secon, en la amida de la fórmula general I. En una modalidad preferida de realización del procedimiento de este invento se hace reaccionar una amina de la fórmula general II con un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmula general III, en presencia de un agente desdoblador de agua y en un disolvente inerte. Un agente desdoblador de agua particularmente apto es, por ejemplo, la N,N'-díciclohexil-carbodiimida. Asimismo puede emplearse como
- 15.
- 20.



383344

- agente desdoblador de agua el carbonil-dipirazol. En calidad de disolventes inertes entran en cuenta, por ejemplo: los hidrocarburos (como el benceno, el tolueno o el xileno), los éteres (como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano), los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno, el cloroformo y el tricloroetileno) y las cetonas inferiores (como la acetona o la metiletilcetona).
- 5.

- En calidad de derivados reactivos de un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmula general III entran en cuenta, por ejemplo, los haluros (en especial, los cloruros), los ésteres alquílicos inferiores (en especial, los ésteres metílicos o etílicos), el éster fenílico, las amidas, las mono- o di-alquilamidas inferiores (en particular, la N-metilamida y la N,N-dimetilamida), las difenilamidas y asimismo las N-acilamidas (como, por ejemplo, las acetilamidas y las benzoilamidas).
- 10.
- 15.

- La reacción de dichos derivados reactivos de ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos se efectúa, por ejemplo, a la temperatura del ambiente o mediante calentamiento en uno de los disolventes orgánicos inertes que ya se han mencionado. La reacción puede efectuarse por lo general sin añadir agentes de condensación; pero si se quiere pueden añadirse agentes de esta clase, por ejemplo elcoholatos de metal alcalino e hidróxidos de metal alcalino.
- 20.
- 25.

383344



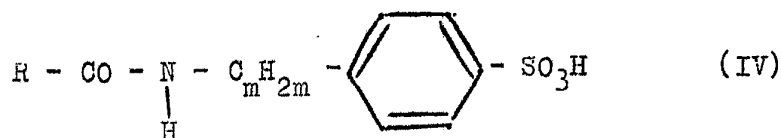
- Un haluro de un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmula general III se hace reaccionar de preferencia, según este invento, en presencia de un agente aceptor de ácido. Como tales pueden emplearse bases o sales inorgánicas, como, por ejemplo, un hidróxido, acetato, hidrocarbonato, carbonato 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.
- 15.

- En lugar de aminas de la fórmula general II, pueden utilizarse también, en la reacción según este invento con un cloruro de ácido carboxílico o tiocarboxílico, los derivados N-alcalinometálicos de estos compuestos, como, por ejemplo, derivados de sodio, potasio o litio.
- 20.

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



383344

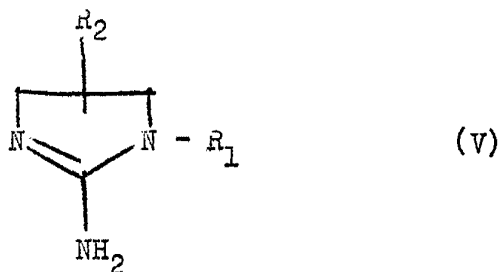


5. en la que

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

m tiene el mismo significado que en la fórmula I,

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



15. en la que

R₁ y R₂ tienen el mismo significado que se ha expuesto en la fórmula I,

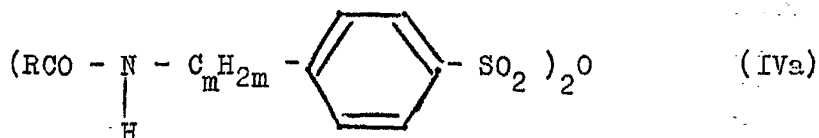
y desdoblando hidrolíticamente a continuación el grupo pro-

383344



tector 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.

5. 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



10. en la que

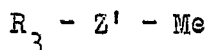
R tiene el mismo significado que en la fórmula IV.

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

Los ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos de la fórmula general III pueden obtenerse de manera sencilla por reacción de alcoholatos o tiolatos de la fórmula general VI



383344



(VI)

en la que

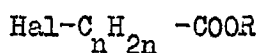
5. R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula general I,

Z' significa oxígeno o azufre y

Me significa un metal monovalente,

con ácidos halogen-alcánicos o sus ésteres alquílicos inferiores, de la fórmula general VII

10.



(VII)

y, en el caso de que se haya partido de un éster, saponificación de éste, si se quiere, y conversión del ácido resultante en otro derivado reactivo.

15. Los ácidos carboxílicos de la fórmula general III en los que Z significa un átomo de azufre, obtenidos con tiolatos de la fórmula general VI, pueden ser transformados mediante oxidación (por ejemplo, con peróxido de hidrógeno, peryodato potásico o permanganato potásico), en los respectivos ácidos carboxílicos de la fórmula general III

20. en los que Z significa la agrupación de sulfóxido o de sulfona. Para la oxidación a sulfóxidos es particularmente

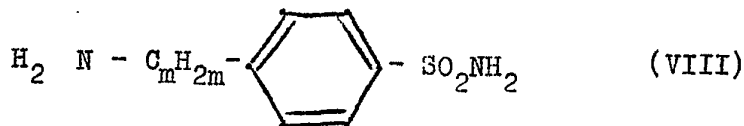


383344

apto el peryodato sódico.

5. Para la síntesis de los derivados de ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos de la fórmula general III en los que n es igual a 2 se ofrece además la posibilidad de la adición de respectivos alcoholes o alcantioles a derivados de ácido acrílico.

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



15. en la que m tiene el mismo significado que en la fórmula I, con N-(2-bromoalquil)-cianamidas substituídas.

Las nuevas materias activas o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse por vía peroral o parenteral. Para la formación de sales pueden utilizarse

383344



- ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente inocuos, como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido tartárico y el ácido maleico; pero también sulfonilureas hipoglucemiantes, como, por ejemplo, la p-toluensulfonil-butiril-urea, la p-clorobencensulfonilpropil-urea y la p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-fenilsulfonil-ciclohexil-urea. Las dosis diarias se hallan entre 10 y 100 mg/kg para los animales de sangre caliente. Las formas apropiadas de dosificación unitaria, como las grageas o las pastillas, contienen de preferencia de 10 a 200 mg de una materia activa según este invento, en cuyo caso el contenido de materia activa es del 20 al 80 % en peso. Para la preparación de pastillas y grageas se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículos sólidas y pulverulentas, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados celulósicos o gelatinas, eventualmente con adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso molecular apropiado. Las pastillas y los núcleos para grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio; o bien con una laca disuelta en di-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

383344



solventes orgánicos de fácil volatilidad o mezclas de disolventes. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, por ejemplo para caracterizar dosis distintas de materia activa.

5. 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;
10. 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 metadisulfito sódico $\text{-Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ - o el ácido ascórbico). En las cápsulas blandas, la materia activa está preferentemente
15. disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, aunque pueden añadirse igualmente estabilizadores.

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

20. a) Se mezclan 1000 g de 1-[p-(2-etoxiacetamido-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
25. mezclan 60,0 g de almidón de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g

383344

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 7 mg de contenido de materia activa, que si se quiere pueden proveerse de entallas fraccionarias para acomodación más fina de la dosificación.

5.

b) A partir de 1000 g de 1-[p-(2-etoxiacetamido-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.

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. Estas

15.

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.

20.

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.



383344

Ejemplo 1

- Se trata con 150 cc de lejía sódica 2-n una solución en 100 cc de agua de 35,6 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-alquil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina, de punto de fusión 230-235°, y se extrae con cloruro de metileno la fase liberada. El extracto, secado con sulfato sódico, se trata a 0° con 20,6 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida. A continuación se instila a 0° una solución de 9,0 g de ácido metoxiacético en 30 cc de cloruro de metileno, en el curso de 20 minutos. Después de dos horas de agitación a 0°, se separa por filtración la N,N'-díciclohexilurea precipitada y se concentra el filtrado líquido. La 1-[p-(2-metoxiacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina bruta así obtenida se recristaliza en acetato de etilo/acetoba. Contiene 1 1/2 moles de agua de cristalización y funde a 159-160°.

De manera análoga se obtienen, siempre con 20,6 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida y 9,0 g de ácido metoxiacético:

20. a) a partir de 38,2 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión 232-233°,
la 1-[p-(2-metoxiacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión 103-104°

383344



(en éter/éter de petróleo);

- b) a partir de 38,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-
-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilimidazolidina, de
punto de fusión 231-233^o,
5. la 1-[p-(2-metoxiacetamido-etil)-fenilsulfonil]-
2-imino-3-butil-imidazolidina;
- c) a partir de 42,6 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-
-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3-metil-pentil-(2)-)-
-imidazolidina (producto bruto),
10. la 1-[p-(2-metoxiacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3-metil-pentil-(2)-)-imidazolidina, de punto de fusión 137-138^o (monohidrato; en acetato de etilo/acetona);
- d) a partir de 41,0 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-
etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 270^o,
15. la 1-[p-(2-metoxiacetamido-etil)-fenilsulfonil]-
2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 151-151,5^o (monohidrato; en acetato de etilo);
- e) a partir de 42,4 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-
no-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 247-250^o,
20. la 1-[p-(2-metoxiacetamido-etil)-fenilsulfonil]-
2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de

383344



fusión 150-151° (monohidrato; en acetato de etilo); y

- f) a partir de 43,8 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metilciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 360°,
5. la 1-[p-(2-metoxiacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metilciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 159-160° (hemihidrato; en acetato de etilo).

Ejemplo 2

10. Se trata con 300 cc de lejía sódica 2-n una solución en 200 cc de agua de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 247-250°, y se extrae con cloruro de metileno. Al extracto, secado con sulfato sódico, se añaden
15. 50,5 g de trietilamina. Luego se instila, a la temperatura del ambiente y en el curso de 20 minutos, una solución de 13,5 g de cloruro de etoxiacetilo en 100 cc de cloruro de metileno y se agita por una hora a la temperatura ordinaria la mezcla resultante. Luego se la lava primeramente con
20. 100 cc de lejía sódica 2-n y a continuación, por dos veces, con 100 cc de agua. Las fases acuosas reunidas se extraen dos veces con cloruro de metileno y los extractos de cloruro de metileno resultantes se combinan con la solución reac-

383344



- cional lavada. Evaporando la solución de cloruro de metileno secada con sulfato sódico, se obtiene la 1-[p-(2-etoxi-acetamido-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina bruta, que, después de la recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo, funde a 111-113°.
- 5.

De manera análoga se obtienen, siempre con 50,5 g de trietilamina:

- a) a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 270°, y 13,5 g de cloruro de etoxiacetilo,
 10. la 1-[p-(2-etoxiacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 105-106,5° (en acetato de etilo); y
- b) a partir de 41,0 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 270°, y 13,7 g de cloruro de ácido metiltio-acético,
 15. la 1-[p-(2-metilmercaptoacetamido-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de
 20. punto de fusión 106-107° (purificada por cromatografía en una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice de tamaño granular 0,05-0,2 mm, con cloroformo + 5 % de metanol como eluente, y recristalización conse-

383344



cutiva en acetato de etilo).

Ejemplo 3

5. Agitando, se suspenden 39,8 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina, de punto de fusión 231-233°, en una mezcla de 500 cc de cloruro de metileno y 100 cc de solución acuosa de potasa al 50 %. Se agita la mezcla por 30 minutos y luego, mientras se refrigera con hielo, se instila una solución de 17,0 g de cloruro de ácido 2-etilmercapto-propiónico en
10. 100 cc de cloruro de metileno y se prosigue la agitación por 30 minutos. A continuación se separa la fase orgánica, se la lava con agua y se evapora el cloruro de metileno. La 1-[p-(2-(2-etilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina así obtenida funde a 113-114°
15. después de la recristalización en acetato de etilo.

Ejemplo 4

20. Agitando, se suspenden 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metil-ciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 260°, en una mezcla de 500 cc de cloruro de metileno y 100 cc de una solución acuosa de potasa al 50 % y se prosigue la agitación por 30 minutos. Luego, mientras se refrigera con hielo, se instila una solución de 15,0 g de cloruro de

383344



- ácido 2-metilmercaptopropiónico en 100 cc de cloruro de metileno, se continúa agitando por 30 minutos más, se separa la fase orgánica, se la lava con agua y se destila el cloruro de metileno. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se extrae la solución varias veces con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos ácidos, combinados, se alcalinizan con lejía sódica acuosa concentrada mientras se refrigera con hielo. Se recoge en cloruro de metileno el producto bruto precipitado, se seca con sulfato sódico la solución de cloruro de metileno y se la concentra. La 1-[p-(2-(2-metilmercapto-propionanido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(4-metil-ciclohexil)-imidazolidina bruta así obtenida se purifica por recristalización en acetato de etilo. Funde a 157-158°.
- 5.
- 10.
15. De manera análoga se obtiene, a partir de 44,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-feniletíl)-imidazolidina y 16,0 g de cloruro de ácido 3-etilmercaptopropiónico, la 1-[p-(2-(3-etilmercapto-propionanido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-feniletíl)-imidazolidina, de punto de fusión 102-103°.
- 20.

383344



Ejemplo 5

- Agitando, se suspenden 41,5 g de monohidrato de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-inino-3-isobutil-inidazolidina, de punto de fusión 151-152°,
5. en una mezcla de 500 cc de cloruro de metileno y 10 cc de solución acuosa de potasa al 50 % y se prosigue la agitación por 30 minutos. Luego, mientras se refrigera con hielo, se instila una solución de 17,0 g de cloruro de ácido 3-etilmercapto-propiónico en 100 cc de cloruro de metileno, se agita por 30 minutos más, se separa la fase de cloruro de metileno, se lava con agua y se evapora el cloruro de metileno. La 1-[p-(2-(3-etilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-inino-3-isobutil-inidazolidina bruta así obtenida se purifica por recristalización en acetato de etilo. Funde a 135-137°.
- 10.
- 15.

De manera análoga se obtienen:

- a) a partir de 42,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-inino-3-(1,2-dimetil-butyl)-inidazolidina y 15,0 g de cloruro de etilmercapto-acetilo,
20. la 1-[p-(2-etilmercapto-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-inino-3-(1,2-dimetil-butyl)-inidazolidina, de punto de fusión 75-78° (la purificación del producto bruto se efectúa por cromatografía en una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice, de tamaño granular 0,2-0,5 mm,

383344



con cloroformo + 5 % de metanol como aluente, y recristalización consecutiva en cloruro de metileno / éter); y

- b) a partir de 38,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión 232-233^o, y 14,5 g de cloruro de etilmercapto-acetilo,
5. la 1-[p-(2-etilmercapto-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-alil-imidazolidina, de punto de fusión 101-102^o (purificación por cromatografía y recristalización igual que en a).
- 10.

Ejemplo 6

- Se trata con 150 cc de lejía sódica 2-n una solución en 100 cc de agua de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 247-250^o, y se recoge la base libre con cloruro de metileno. En la solución de cloruro de metileno, secada con sulfato sódico, se introducen por porciones, a la temperatura del ambiente, 36 g de ácido 3-metilmercaptopropiónico y 60 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida. Se deja reposar por una hora a la temperatura del ambiente y luego se concentra hasta sequedad. Se sacude el residuo con una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 2-n, se separa por filtración la N,N'-díciclohexil-urea insoluble, se decanta la fase ácido-acuosa, se libera
- 15.
- 20.

383344



- de ella la fase por adición de lejía sódica acuosa concentrada, mientras se refrigera con hielo, y se recoge la base con cloruro de metileno. Concentrando la solución de cloruro de metileno que se ha secado con sulfato sódico, se obtiene la 1-[p-(2-(3-metilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina bruta, que, después de la recristalización en cloruro de metileno/acetato de etilo, funde a, 160-162°.
- 5.

De manera análoga se obtienen:

10. a) a partir de 37,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, de punto de fusión 242-244°, 45,0 g de ácido 3-metilsulfonil-propiónico y 60,0 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimina,
15. la 1-[p-(2-(3-metilsulfonil-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, de punto de fusión 181-184° (en metanol/éter); y
20. b) a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina, de punto de fusión 231-233°, 50,0 g de ácido 3-etilsulfonil-propiónico y 60,0 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida,
- la 1-[p-(2-(3-etilsulfonil-propionamido)-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina, de punto de fusión 149-151° (en metanol).



383344

Ejemplo 7

- Se trata con 150 cc de lejía sódica 2-n una solución en 100 cc de agua de 37,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, de punto de fusión 242-244^o y se recoge la base con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno, secada con sulfato sódico, se concentra hasta sequedad y se disuelve el residuo en 300 cc de tetrahidrofurano. Se introducen en esta solución, por porciones y a la temperatura del ambiente, 36,0 g de ácido 3-metil-tiopropiónico y 60,0 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida, se deja reposar por una hora a la temperatura del ambiente y se concentra hasta sequedad. Elaborando el residuo de la misma manera que en el Ejemplo 6, se obtiene 1-[p-(2-(3-metiltio-propionamido)-etil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, que después de recristalización en acetato de etilo funde a 137-139^o.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 8

- Se trata con 150 cc de lejía sódica 2-n una solución en 100 cc de agua de 41,0 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 270^o, y se recoge la base con cloruro de metileno. Se seca con sulfato sódico la solución de cloruro de metileno, se destila éste y se disuelve en 300 cc de dioxano la 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-
- 20.

383344



5. imino-3-ciclopentil-imidazolidina que queda. En esta solución se introducen en porciones y a la temperatura del ambiente 45,0 g de ácido 3-metilsulfonil-propiónico y 60,0 g de N,N'-diciclohexil-carbodiimida, se deja reposar por una hora a la temperatura del ambiente y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido, elaborado de la misma manera que en el Ejemplo 6, da la 1-[p-(2-(3-metilsulfonil-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 180-181° (en metanol /
10. éter).

Ejemplo 9

15. De una solución de 41,0 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina, de punto de fusión 270°, en 200 cc de agua, se libera la base, por adición de 300 cc de lejía sódica 2-n. Se recoge esta base con cloruro de metileno, se seca la solución de cloruro de metileno con sulfato sódico y se destila el cloruro de metileno. La 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-
20. imino-3-ciclopentil-imidazolidina que queda en forma de aceite se mezcla bien, por sacudimiento bajo nitrógeno a 30-40° con 21,2 g de éster bencílico de ácido metoxi-ditioacético y se calienta durante 1/2 hora en baño de María a unos 80°, con lo cual se desvanece gradualmente el color del ditioéster y cristaliza el producto. A continuación, mediante

383344



cuatro lavados con 100 cc de éter de petróleo cada vez, se elimina el bencilmercaptano originado. La 1-[p-(2-metoxitioacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imido-3-ciclopentil-imidazolidina bruta así obtenida, funde, después de la recristalización en acetato de etilo, a 127-128°.

De manera análoga se obtiene, a partir de 42,4 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 247-250°, y 21,2 g de éster bencílico de ácido metoxi-ditioacético, la 1-[p-(2-metoxitioacetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 146-147° (en acetona).

El éster bencílico de ácido metoxiditioacético empleado como material de partida puede obtenerse así:

En una mezcla de 7,1 g de metoxi-acetonitrilo y 13,3 g de bencilmercaptano se disuelven a -10° 3,8 g de cloruro de hidrógeno y se deja reposar la solución a temperatura de -5° a -10° durante varios días, hasta que se convierte en una torta cristalina. Se lava con éter de petróleo el clorhidrato de éster metoxi-tioacetimido-bencílico originado y se le seca en vacío. Esta sustancia funde a 137-141° (descomposición).

En una suspensión de 23,2 g de clorhidrato de éster

383344



- metoxi-tioacetimido-bencílico en 60 cc de piridina absoluta se introduce sulfuro de hidrógeno hasta saturación, mientras se refrigera con una mezcla de acetona y hielo seco. Luego se deja subir la temperatura hasta 0° y se agita a esta temperatura por una hora todavía. Mientras se refrigera con hielo, se instilan luego en el curso de 10 minutos 120 cc de agua, se vierte la emulsión resultante en una mezcla de 270 cc de ácido clorhídrico concentrado y 430 cc de agua y se recoge con éter el aceite segregado, de color amarillo rojizo. Se lava con agua la solución etérea y se la seca con sulfato sódico. El éster bencílico bruto de ácido metoxi-ditioacético que queda después de la destilación del éter se destila en alto vacío: punto de ebullición, 110-120°/0,01 mm.

15.

Ejemplo 10

De manera análoga a la del Ejemplo 1 se obtienen, empleando siempre 20,6 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida:

20. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina y 11,8 g de ácido propoxiacético, la 1-[p-(2-(propoxi-acetamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina, de punto de fusión 100-102°;
- a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-



383344

amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 11,8 g de ácido isopropoxiacético,

5. la 1-[p-(2-(isopropoxi-acetamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 105-107°;

- a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina y 10,4 g de ácido 3-metoxi-propiónico,

10. la 1-[p-(3-metoxi-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 130-132°;

- a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 11,8 g de ácido 3-metoxi-propiónico,

15. la 1-[p-(2-(3-etoxi-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 130-132°;

- a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metil-ciclohexil)-imidazolidina y 13,2 g de ácido 3-isopropoxi-propiónico,

20.

383344



- la 1-[p-(2-(3-isopropoxi-propionanido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-metilciclohexil)-imidazolidina, de punto de fusión 128-130°;
5. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina y 10,6 g de ácido metilmercaptoacético,
- la 1-[p-(2-(metilmercapto-acetanidoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
10. de punto de fusión 120-121°;
- a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutilimidazolidina y 10,6 g de ácido metilmercaptoacético,
15. la 1-[p-(2-(metilmercapto-acetamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutil-imidazolidina, de punto de fusión 104-105°;
- a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina y 12,0 g de ácido etil-mercaptoacético,
20. la 1-[p-(2-(etilmercapto-acetamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 128-130°;

383344



- a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutilimidazolidina y 10,6 g de ácido 2-metilmercapto-propiónico,
5. la 1-[p-(2-(2-metilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-secubutilimidazolidina, de punto de fusión 113-115°;
- a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentilimidazolidina y 10,6 g de ácido 3-metilmercapto-propiónico,
10. la 1-[p-(2-(3-metilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentilimidazolidina, de punto de fusión 132-133°;
- a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina y 16,2 g de ácido 3-tercibutilmercapto-propiónico,
15. la 1-[p-(2-(3-tercibutilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina, de punto de fusión 142-146°;
- a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina y 13,4 g de ácido propilmercapto-

38334



acético,

la 1-[p-(2-propilmercapto-acetanido)-etil]-fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 110-111°;

5. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 13,4 g de ácido isopropilmercapto-acético,
10. la 1-[p-(2-(isopropilmercapto-acetanido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 125-126°;
- a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 14,8 g de ácido tercibutilmercapto-acético,
15. la 1-[p-(2-(tercibutilmercapto-acetanido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 140-141°;
- a partir de 35,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina y 13,4 g de ácido 2-etilmercapto-propiónico,
20. la 1-[p-(2-(2-etilmercaptopropionanido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina,
25. de punto de fusión 140-142°;



383344

- a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutilimidazolidina y 16,6 g de ácido 3-etilsulfonil-propiónico,
5. la 1-[p-(2-(3-etilsulfonil-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutilimidazolidina, de punto de fusión 176-177°;
- a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentilimidazolidina y 13,4 g de ácido metil-sulfonil-acético,
10. la 1-[p-(2-(metilsulfonil-acetamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentilimidazolidina, de punto de fusión 147°;
- a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina y 15,2 g de ácido etilsulfonil-acético,
15. la 1-[p-(2-(etilsulfonil-acetamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina,
20. de punto de fusión 144-146°;
- a partir de 35,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metilimidazolidina y 16,6 g de ácido 2-etilsulfonil-



383344

propiónico,

la 1-[p-(2-(2-etilsulfonil-propionamido)-etil)-
fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina,
de punto de fusión 162-163°;

5. - a partir de 39,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-
amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-
imidazolidina y 15,0 g de ácido 3-etilsulfinil-
propiónico,

la 1-[p-(2-(3-etilsulfinil-propionamido)-etil)-
fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-imidazolidi
na, de punto de fusión 141-143°;

10.

- a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-
amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-
imidazolidina y 12,2 g de ácido metilsulfinil-
acético,

15.

la 1-[p-(2-(metilsulfinil-acetamido)-etil)-
fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazo-
lidina, de punto de fusión 141-142°;

20.

- a partir de 40,9 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-
amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-
imidazolidina y 13,6 g de ácido 3-metilsulfinil-
propiónico,

la 1-[p-(2-(3-metilsulfinil-propionamido)-
etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-

383344



imidazolidina, de punto de fusión 146-147°;

5. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 13,6 g de ácido etilsulfinil-acético,
la 1-[p-(2-(etilsulfinil-acetamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 133-134°;
10. - a partir de 42,3 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 17,8 g de ácido 3-tercibutilsulfinil-propiónico,
la 1-[p-(2-(3-tercibutilsulfinil-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 125-127°;
15. - a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-propil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 9,0 g de ácido metoxiacético,
la 1-[p-(2-(metoxi-acetamido)-propil-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 120-121°;
20. - a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-metil-imidazolidina y 10,4 g de ácido etoxi-

383344



- acético,
- la 1-[p-(2-(etoxi-acetamido)-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-4-metil-imidazolidina, de punto de fusión 115-117°;
5. - a partir de 43,7 g de clorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina y 13,4 g de ácido 3-etil-mercapto-propiónico,
- la 1-[p-(2-(3-etilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-4-etil-imidazolidina, aceite;
10. - a partir de 43,7 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina y 12,0 g de ácido 2-metilmercapto-propiónico,
15. la 1-[p-(2-(2-metilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina, de punto de fusión 167-169°;
- a partir de 43,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina y 12,0 g de ácido 2-metilmercapto-propiónico,
20. la 1-[p-(2-(2-metilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazoli-

383344

383344



dina, de punto de fusión 141-143°;

5. - a partir de 44,5 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(beta-fenil-etil)-imidazolidina y 13,4 g de ácido 3-etilmercapto-propiónico,

la 1-[p-(2-(3-etilmercapto-propionamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(beta-fenil-etil)-imidazolidina, de punto de fusión 102-103°;

y

10. - a partir de 42,1 g de diclorhidrato de 1-[p-(2-amino-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3-ciclohexen-1-il)-imidazolidina y 9,0 g de ácido metoxi-acético,

la 1-[p-(2-(metoxi-acetamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(3-ciclohexen-1-il)-imidazolidina.

15.

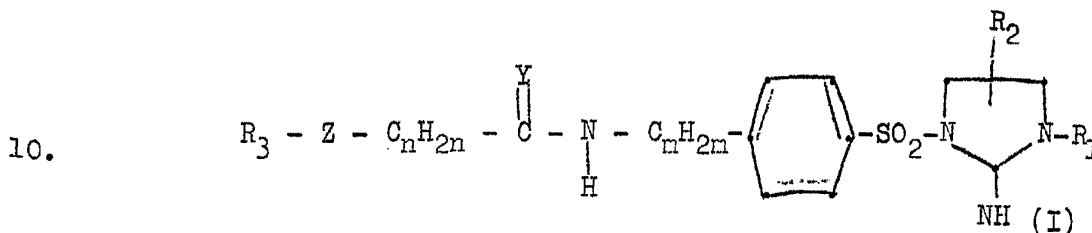
383344



NOTA

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 13400/69 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

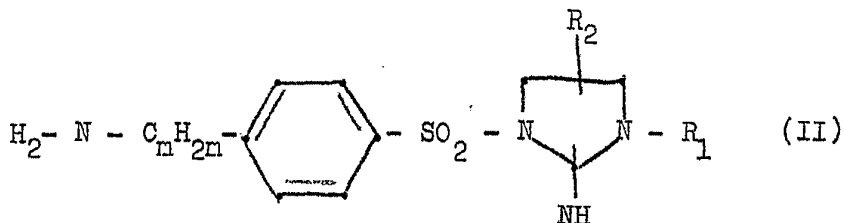
15. R_1 significa un radical alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente ramificado, un radical alílico, un radical cicloalquílico o cicloalquénílico con 5 a 8 átomos de carbono en cada caso o un radical fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,
20. R_2 significa hidrógeno o un grupo etílico o metílico,

383344



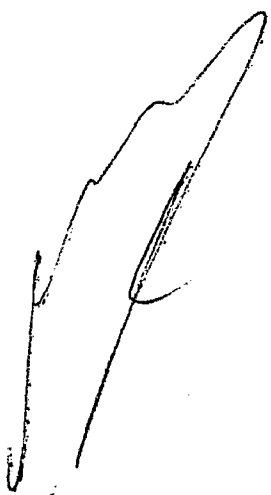
5. R_3 significa un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente ramificado,
 \underline{n} significa 2 ó 3,
 \underline{n} significa 1, 2, 3 ó 4,
 Y significa oxígeno o azufre y
 Z significa oxígeno o azufre o una agrupación de sulfóxido o de sulfona,

10. y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II



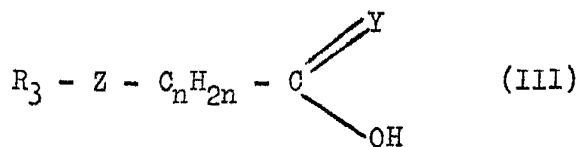
15. en la que

R_1 , R_2 y \underline{n} tienen el mismo significado que en la fórmula I,
 con un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmula general III





383344



en la que

5. R_3 , Z, n e Y tienen el mismo significado que en la fórmula general I,
o con un derivado reactivo de un ácido carboxílico o tiocarboxílico de tal índole, y convertirse los productos de reacción obtenidos, si se quiere, en la sal de un ácido inorgánico u orgánico.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en un disolvente orgánico inerte.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmula general III, en presencia de un agente desdoblador de agua, con compuestos de la fórmula general II.
15. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar un cloruro de un ácido carboxílico o tiocarboxílico de la fórmula general III, en presencia de un agente aceptor de ácido, con compuestos de la fórmula general II.
- 20.

383344



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 40 hojas foliadas y 5. escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 3 de Septiembre de 1.970
p.a.

JAIMÉ ISERIN
P.P.
Firmado: ROQUE SANX MERRERO