

CASE 4-3155+A

CLAS.	COL	A.6/
SUBCLASE	D	B



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

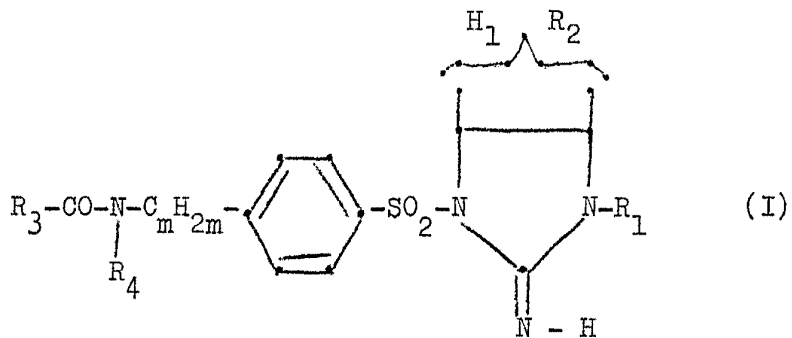
383346

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

=.=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la p-aminoalquilbensulfonamida.



383346



en la que

- m significa 2 ó 3,
5. R_1 significa un grupo alquílico con a lo sumo 12 átomos de carbono, un grupo alquénílico con 3-5 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico o cicloalquénílico con a lo sumo 7 átomos de carbono o un grupo fenilalquílico con a lo sumo 9 átomos de carbono,
10. R_2 significa hidrógeno o un grupo alquílico con a lo sumo 2 átomos de carbono,
15. R_3 significa hidrógeno, un grupo alquílico o cloroalquílico con a lo sumo 7 átomos de carbono, un grupo alquénílico con a lo sumo 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico o cicloalquénílico con a lo sumo 8 átomos de carbono, un grupo fenílico o un grupo fenilalquílico o fenilalquénílico de a lo sumo 10 átomos de carbono, en donde el grupo fenílico presente como R_3 o bien en R_3 puede estar substituido de 1 a 3 veces mediante halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluormetílicos, grupos alquílicos con a lo sumo 4 átomos de carbono, grupos hidroxílicos, grupos alcoxi o alquiltio con a lo sumo 2 átomos de carbono, y
20. R_4 significa hidrógeno o el grupo metílico,
25. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

Como ahora se ha encontrado los nuevos compuestos, en especial



- la 1-[p-(2-butiramidoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-propil-
imidazolidina,
- la 1-[p-[2-(m-metoxi-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-
3-propil-imidazolidina,
5. la 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-iso-
propil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-butiramidoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isopropil-
imidazolidina,
- la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-
10. imidazolidina,
- la 1-[p-[2-(2-metil-butiramido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-
3-n-butyl-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-
imidazolidina,
15. la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isobutil-
imidazolidina,
- la 1-[p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido-etil)-fenilsulfonil]-2-
-imino-3-isobutil-imidazolidina,
- la 1-[p-[2-(ciclohexan-carboxamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-
20. imino-3-isobutil-imidazolidina,
- la 1-[p(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilo
secundario-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilo
secundario-imidazolidina,
25. la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butilo
secundario-imidazolidina,

383346



- 1a 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina,
- 1a 1-[p-(2-isovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina,
5. 1a 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina,
- 1a 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina,
10. 1a 1-[p-(2-ciclohexen-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclopentil-imidazolidina,
- 1a 1-[p-(2-formamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- 1a 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
15. 1a 1-[p-[2-(N-metil-acetamido)-propil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- 1a 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- 1a 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
20. 1a 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- 1a 1-[p-(2-isovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
25. 1a 1-[p-(2-benzamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,

- 5
383346



- la 1-[p-[2-(2-metoxi-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
la 1-[p-(2-ciclohexan-carboxamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
5. la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-cicloheptil-imidazolidina,
la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-5-metil-imidazolidina,
10. la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-n-butyl-4-etil-imidazolidina y
la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-n-butyl-5-metilimidazolidina,
15. poseen en la administración peroral o parentérica acción hipoglucémica, que los caracteriza como apropiados para el tratamiento de diabetes.

20. La acción hipoglucémica se demostró en ensayos estandar en animales de sangre caliente, por ejemplo en ratas.

25. En los compuestos de la fórmula general I, R_1 puede tener por ejemplo las significaciones siguientes: como grupo alquílico: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetilpropílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetil-propílico, el grupo hexílico,



383346

- heptílico, octílico, octílico terciario, nonílico, decílico o dodecílico; como grupo alquénico: el grupo alílico, 1-metil-alílico, 2-metil-alílico, butenílico o pentenílico; como grupo cicloalquílico: el grupo ciclopropílico, ciclobutílico, 5. ciclopentílico, 2- y 4-metilciclohexílico, ciclohexílico o el grupo cicloheptílico; como grupo cicloalquénico: el grupo 2-ciclopenten-1-ílico, 2-ciclohexen-1-ílico, 3-ciclohexen-1-ílico, 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico o 3-ciclohepten-1-ílico; como grupo fenilalquílico: el grupo bencílico, fenético 10. o alfa-metilfenético.

- El sustituyente R_2 como grupo alquílico puede significar el grupo metílico o etílico y el sustituyente R_3 como grupo alquílico los grupos alquílicos enumerados bajo R_1 con a lo sumo 7 átomos de carbono; como grupo cloroalquílico por ejemplo: el grupo 1-cloroetílico, 1-cloropropílico, 1-clorobutílico 15. co, 1-cloropentílico, 1-clorohexílico, 2-clorohexílico o 1-cloroheptílico; como grupo cicloalquílico: el grupo ciclopropílico, ciclopropilmetílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, ciclopentílico, ciclopentilmetílico, ciclohexílico, metilciclohexílico, 4-metilciclohexílico, ciclohexilmetílico, ciclohexile- 20. tílico, cicloheptílico, cicloheptilmetílico o ciclooctílico; como grupo cicloalquénico: el grupo 2-ciclopenten-1-ílico, 2-ciclohexen-1-ílico, 3-ciclohexen-1-ílico, 1-metil-3-ciclohexen-1-ílico, 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 3-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 2-ciclohepten-1-ílico, 3-ciclohepten-1-ílico, 25. 2-cicloocten-1-ílico o 3-cicloocten-1-ílico; como grupo fenil-

383346



alquílico o fenilalquénico: el grupo bencílico, fenético, fenilpropílico, fenilbutílico o por ejemplo estirílico. El radical fenílico que aparece como sustituyente R_3 o el grupo fenílico presente en R_3 pueden estar substituidos de 1 a 3

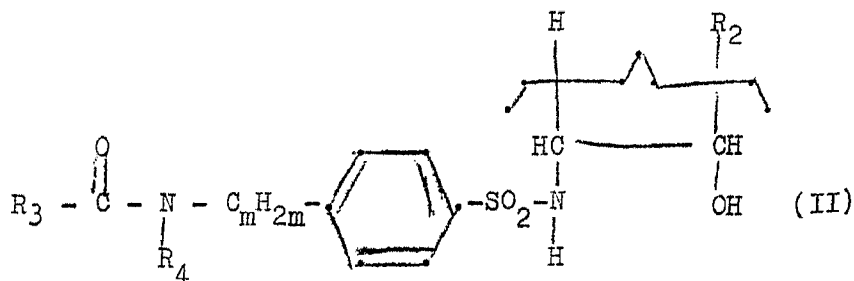
5. veces.

Este sustituyente o estos substituyentes pueden ser de los grupos siguientes: como halógeno, cloro, fluor o bromo, como grupos alquílicos inferiores: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario o tercibutílico y como grupo alcoxi o alquiltio: el grupo metoxi, etoxi, metiltio o etiltio.

10.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se preparan compuestos de la fórmula general I al condensar y ciclar un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II

15.



20.

en la que

m , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con una cianamida de la fórmula general III

25.



383346



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5.

Esteres apropiados, aptos para reacción, de un compuesto hidroxilo de la fórmula general II son por ejemplo los haluros, en especial los cloruros o bromuros, o los ésteres de ácido sulfónico. La condensación se efectúa de preferencia en un disolvente miscible o no miscible con agua, en presencia o ausencia de agua. En calidad de disolventes se pueden utilizar alcanoles, por ejemplo butanol, líquidos etéreos, por ejemplo dioxano, éter monometílico de dietilenglicol, amidas de ácido carboxílico, como N,N-dimetilformamida, o sulfóxidos, como sulfóxido dimetílico.

10.

Es ventajoso realizar la reacción en presencia de un agente ligador de ácido. En calidad de agentes ligadores de ácido son apropiadas de preferencias las bases, como hidróxido sódico e hidróxido potásico.

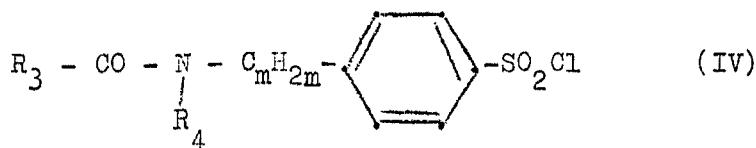
20.

Sin embargo también se pueden utilizar bases orgánicas terciarias.

Las materias de partida de la fórmula general II puede obtenerse por ejemplo al hacer reaccionar sulfocloruros de la fórmula general IV

25.

383346



en la que

5. m , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I;

con aziridina o una 2-alquil-aziridina. Los sulfocloruros de la fórmula general IV pueden prepararse por su parte mediante reacción de fenilalquilaminas N-aciladas con ácido clorosulfónico, en donde el radical N-acílico se origina a partir de un ácido carboxílico derivado del radical R_3 .

10.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación eventualmente en sus sales con ácidos inorgánicos así como orgánicos. La preparación de estas sales se efectúa por ejemplo mediante reacción de los compuestos de la fórmula general I con la dosis equivalente de un ácido en un disolvente acuoso-orgánico u orgánico apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o cloruro metilénico.

15.

20.

Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de los compuestos libres de la fórmula general I sus sales con ácidos tolerables farmacéuticamente. Sales de adición de ácido apropiadas son por ejemplo las sales

323346



- con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico, así como sales con sulfonilureas reductoras del azúcar de la sangre, como por ejemplo p-toluensulfonil-butilurea, p-clorobencen-sulfonil-propilurea, p-[2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil]-fenilsulfonil-ciclohexilurea.
- 5.
- 10.

Las nuevas materias activas se administran de preferencia peroralmente. Las dosis diarias oscilan entre 0,1 y 100 mg/kg en animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, contienen de preferencia 30-300 mg en una materia activa según la invención es decir de 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I.

15.

Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no representan en ningún modo la única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

20.



383 346

EJEMPLO 1

- a) En una solución de 10,6 gramos de bromocianógeno en 100 cc de éter absoluto se introduce a gotas a -5° una solución de 15,0 gramos de tercibutilamina en 40 cc de éter absoluto. Tras finalizar la adición se agita todavía durante 30 minutos, se filtra del clorhidrato de tercibutilamino precipitado y se introduce en forma de porciones en lo filtrado bajo exclusión de humedad y a -5° , 5,3 gramos de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral. Tras finalizar la adición se agita todavía durante 30 minutos a -5° y la temperatura se deja luego elevar a 20° . En la suspensión así obtenida de cianamida sódica tercibutílica se introduce a gotas en el término de 15 minutos una solución de 30,4 gramos de N-(2-cloro-etil)-p-(2-acetamido-etil)-bencensulfonamida en 100 cc de dioxano, la suspensión obtenida se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y luego se hierve a reflujo durante 5 horas. Tras el enfriado a temperatura ambiente se adiciona a gotas 100 cc de agua y se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se distribuye entre agua y cloroformo, se filtra de la parte no disuelta y las dos fases se separan. La fase de cloroformo se extrae con ácido clorhídrico 2-n, el extracto acuoso-ácido se regula alcalinamente bajo refrigeración con lejía de sosa concentrada, se extrae con cloruro metilénico, el extracto de cloruro metilénico se seca con sulfato sódico y el cloruro metilénico se destila. La 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-tercibutilimidazolidina bruta, que per-

383346



manece, recristalizada en acetato de etilo-éter. Funde a 125-127°.

5. b) La N-(2-cloroetil)-p-(2-acetamido-etil)-bencen-sulfonamida utilizada como material de partida puede prepararse de la forma siguiente:

En una suspensión de 11,6 gramos de clorhidrato de 2-cloro-etilamina y 26 gramos de sulfocloruro p-(2-acetamido-etil)-bencénico en 100 cc de acetona y 25 cc de agua se introduce a gotas en el término de 15 minutos una solución de 8,0
10. gramos de hidróxido sódico en 50 cc de agua, la mezcla obtenida se hierve a reflujo durante 45 minutos y se concentra hasta sequedad. El residuo se divide entre agua y cloruro metilénico. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, el cloruro metilénico se destila y el residuo se cromatografía
15. en 100 gramos de gel silíceo (tamaño de granulación 0,05-0,2 mm). La N-(2-cloroetil)-p-(2-acetamido-etil)-bencensulfonamida eluida con cloroformo +5% de metanol todavía recristaliza en acetato de etilo-éter. Funde a 79-81°.

20. c) Análogamente a a) se obtiene en cada caso con 10,6 gramos de bromocianógeno y 5,3 gramos de suspensión de hidruro sódico-aceite mineral (al 50%):

a partir de 11,8 gramos de propilamina y 34,7 gramos de N-(2-cloroetil)-p-(2-isovaleramido-etil)-bencensulfonamida, la
25. 1-[p-(2-isovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-propilimidazolidina de punto de fusión 135-136°;



383 346

5. a partir de 19,4 gramos de ciclohexilamina y 31,9 gramos de N-(2-cloroetil)-p-(2-propionamido-etil)-bencensulfonamida, la 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 110-112^o (contiene 1/2 mol de agua de cristalización);
10. a partir de 19,4 gramos de ciclohexilamina y 33,4 gramos de N-(2-cloroetil)-p-(2-butiramido-etil)-bencensulfonamida, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexilimidazolidina de punto de fusión 149-150^o (contiene 1/4 de mol de agua de cristalización);
15. a partir de 19,4 gramos de ciclohexilamina y 39,5 gramos de N-(2-cloroetil)-p-(2-(m-metoxi-benzamido)-etil)-bencensulfonamida, la 1-[p-(2-(m-metoxi-benzamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 166-167^o;
- a partir de 14,6 gramos de butilamina y 33,5 gramos de N-(2-cloroetil)-p-(2-butiramido-etil)-bencensulfonamida, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 123-126^o;
20. a partir de 14,6 gramos de butilamina y 34,7 gramos de N-(2-cloroetil)-p-(2-valeramido-etil)-bencensulfonamida, la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 130^o;
- Las N-(2-cloroetil)-p-(2-acilamido-etil)-bencensulfonamidas

383 346



utilizadas como material de partida en los ejemplos precedentes pueden obtenerse análogamente a b).

EJEMPLO 2

- Análogamente al Ejemplo 3a se obtiene en cada caso
5. a partir de 10,6 gramos de bromocianógeno, 5,3 gramos de suspensión de hidruro sódico-aceite mineral (al 50 %) y 30,4 gramos de sulfocloruro N-(2-cloro-etil)-p-(2-acetamido-etil)-bencénico:

con 10,1 gramos de 1,2-dimetil-butyl-amina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butyl)-imidazolidina, punto de fusión 102-104°;
 10. con 12,9 gramos de 1-metil-heptil-amina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1-metil-heptil)-imidazolidina, punto de fusión 75-78°;
 15. con 4,5 gramos de etilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, de punto de fusión 167-168°;
 20. con 3,1 gramos de metilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina, punto de fusión 170-171°;
 - con 10,7 gramos de bencilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina, punto de fusión 166-167°;

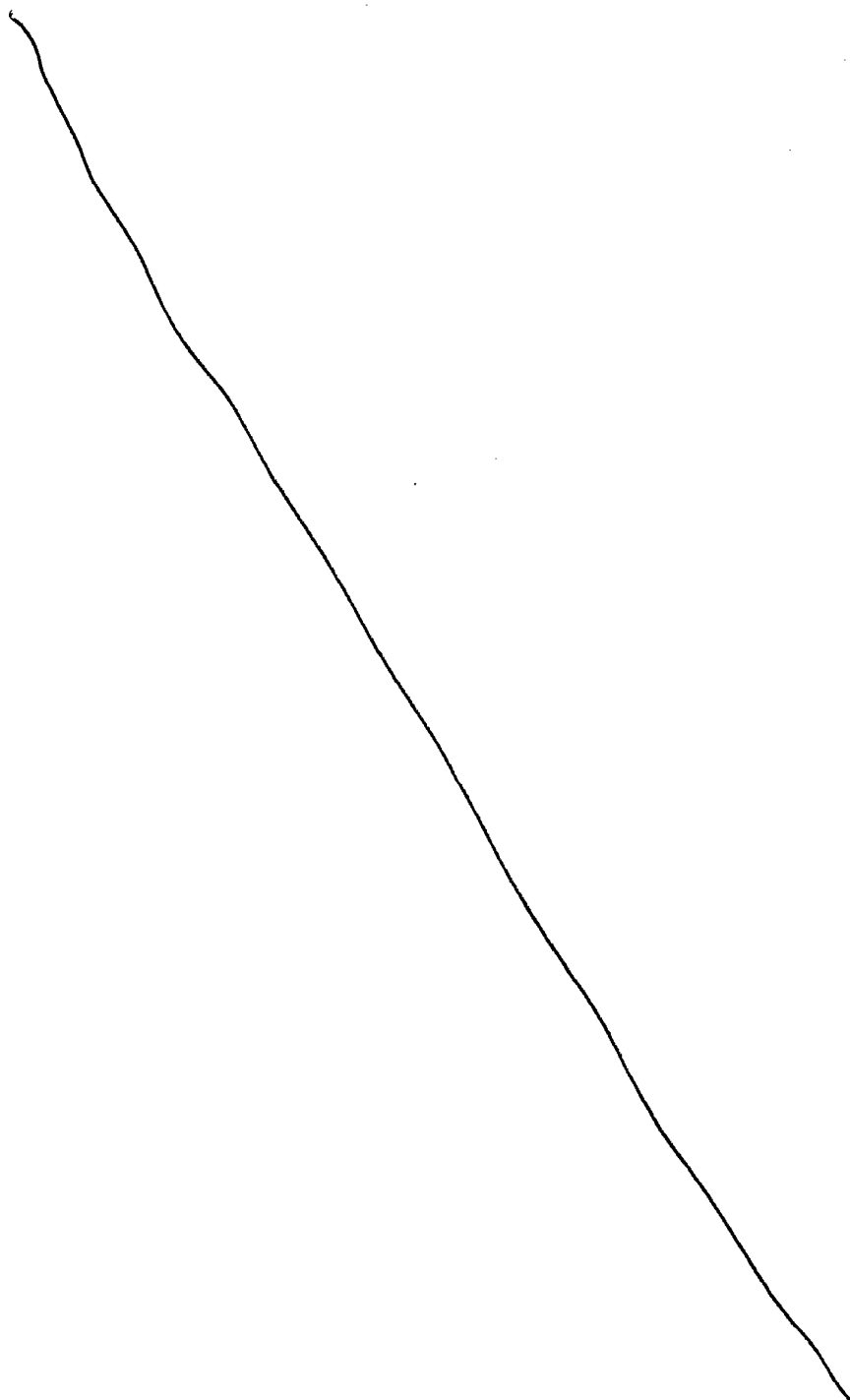
2+3+73

= 15 =

383 346



con 11,3 gramos de 2-etil-ciclopentilamina, la 1-[p-(aceta-
mido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(2-etil-ciclopentil)-imi-
dazolidina, punto de fusión 127-128°.



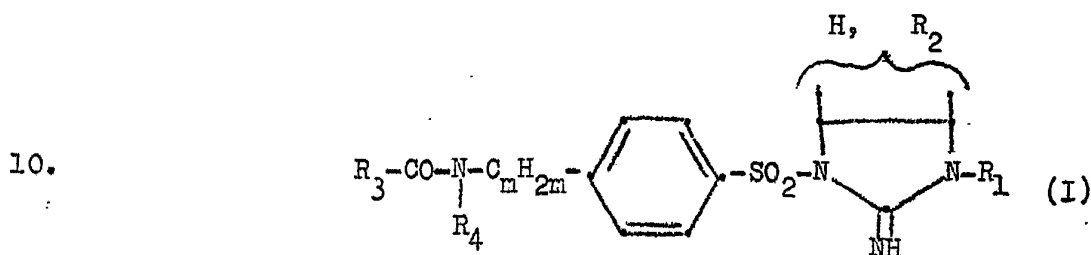
383 346



NOTA

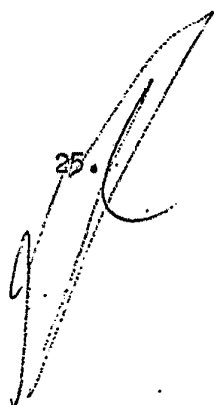
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 13.402/69 del 4.9.69.

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



en la que

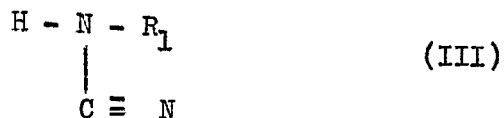
- m significa 2 ó 3,
- 15. R₁ significa un grupo alquílico con a lo sumo 12 átomos de carbono, un grupo alquénilico con 3-5 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico o cicloalquénilico con a lo sumo 7 átomos de carbono o un grupo fenilalquílico con a lo sumo 9 átomos de carbono,
- 20. R₂ significa hidrógeno o un grupo alquílico con a lo sumo 2 átomos de carbono,
- R₃ significa hidrógeno, un grupo alquílico o cloroalquílico con a lo sumo 7 átomos de carbono, un grupo alquénilico con a lo sumo 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico o cicloalquénilico con a lo sumo 8 átomos

25. 



383346

se condensa y cicla con una cianamida de la fórmula general III,



5. en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

10. 2. 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 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Septiembre de 1970

p.a.

JAIME ISERN

P. P.

firmado ROQUE SANZ HERRERA