

Cas 4-3155<sup>+</sup>B

SECCION TECNICA  
REGISTRACION I.P.C.  
C-07 A61  
D K



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

383347

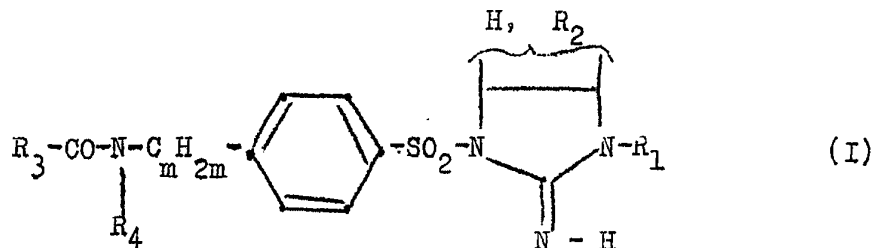
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE LA P-AMINOALQUIL-BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la p-aminoalquil-bencensulfonamida, a un procedimiento para su preparación y a medicamentos que contienen los nuevos compuestos.

5. Los compuestos de la fórmula general I,





383347

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 substituído 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

383347



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



383347

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



383347

- 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-cicloheptil-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-metil-imidazolidina,
15. poseen en la administración peroral o parentérica acción hipoglucémica, que los caracteriza como apropiados para el tratamiento de diabetes.

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

20.

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,

25.

383347



heptílico, octílico, octílico terciario, nonílico, decílico o dodecílico; como grupo alquénílico: 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 cicloalquénílico: 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, fenetílico 10. o alfa-metilfenetílico.

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. 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 cicloalquénílico: 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-



583347

alquílico o fenilalquenílico: 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

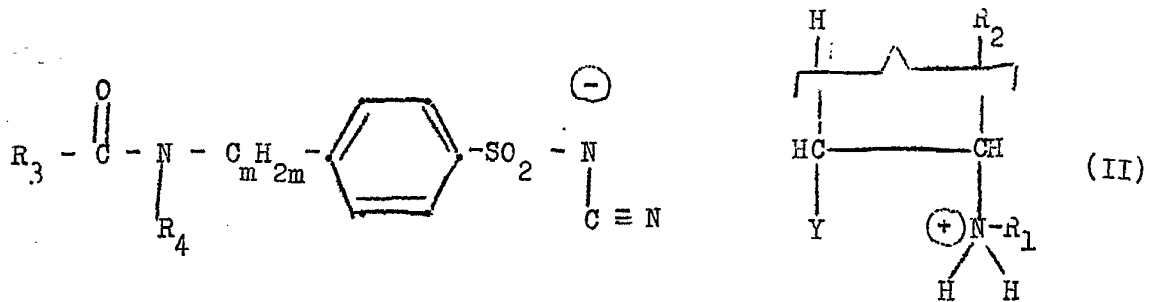
5. 3 veces.

Este sustituyente o estos sustituyentes 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 obtienen los compuestos de la fórmula general I, al ciclar mediante calentamientos una sal de adición de ácido de la

15. fórmula general II,



20. en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $m$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I, y

383347

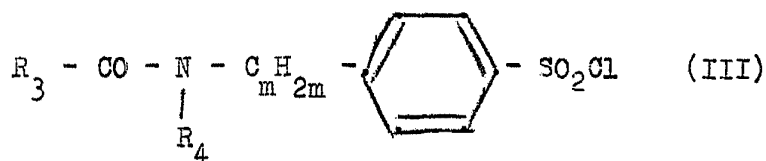


Y significa un halógeno  
y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5. La condensación puede realizarse mediante calentamiento en un disolvente o sin él. Disolventes apropiados son los líquidos de alto punto de ebullición, por ejemplo éteres, como éter dimetílico de dietilenglicol, o amidas de ácido carboxílico, como N,N-dimetil-formamida.

10. Materias de partida apropiadas para el procedimiento son compuestos de la fórmula general II cuyos símbolos m, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> corresponden con los símbolos que se enumeran a continuación en las fórmulas I y II. Tales compuestos pueden prepararse al condensar en agua sulfocloruros de la fórmula general III

15.



en la que

m, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20. con cianamida disódica para formar derivados sólidos de las N-cianobencen-sulfonamidas correspondientes y este producto

383347



de condensación se hace reaccionar a continuación con clorhi-  
dratos de N-(2-cloro-etil)-amina, que están sustituidos en  
el nitrógeno mediante el radical  $R_1$ . Los sulfocloruros  
de la fórmula general III pueden prepararse por su parte me-  
5. diante 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  $R_3$ .

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos se-  
gún el procedimiento de acuerdo con la invención se trans-  
10. forman 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  
15. por ejemplo metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o  
cloruro metilénico.

Para la utilización como medicamentos pueden uti-  
lizarse en lugar de los compuestos libres de la fórmula gene-  
ral I sus sales con ácidos tolerables farmacéuticamente. Sales  
20. de adición de ácido apropiadas son por ejemplo las sales 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,  
25. ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico,  
ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico, así

383347



como sales con sulfonilureas reductoras del azúcar de la sangre, como por ejemplo p-toluensulfonil-butyl-urea, p-clo-robencen-sulfonil-propilurea, p-[2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil]-fenilsulfonil-ciclohexilurea.

5. 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
10. es decir de 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I.

- 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.
- 15.

383347

EJEMPLO 1

- Una solución de 9,0 gramos de cianamida disódica en 50 cc de agua se tratan primero con 12,5 cc de acetona y luego en forma de porciones en el término de 15 minutos con
5. 26,4 gramos de sulfocloruro p-(2-acetamido-etil)-bencénico. Luego se adiciona 17,2 gramos de clorhidrato de 2-cloro-etil-tercibutilamina y se concentra hasta sequedad. El residuo a modo de papilla se extrae con una mezcla de 150 cc de etanol y 150 cc de isopropanol. El extracto se concentra hasta se-
10. quedad, el residuo se fija con 200 cc de acetona, se filtra y lo filtrado se concentra de nuevo. El aceite amarillo, claro, que permanece, se calienta a 145° durante 10 horas. El residuo vítreo que permanece tras el enfriado se disuelve en agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y la solu-
15. ción se lava con cloroformo. Luego, la fase acuosa se regula alcalina bajo refrigeración con lejía de sosa concentrada, con lo que precipita un aceite, que se fija con cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico obtenida se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra hasta
20. sequedad. Al cromatografiar a continuación el residuo en gel silíceo (tamaño de granulación 0,05-0,2 mm) se eluye con cloroformo más 2,5% de metanol la 1-[p-(2-acetamido-etil)-bencensulfonil]-2-imino-3-tercibutil-imidazolidina, que cristaliza tras el evaporado del disolvente. Funde tras la re-
25. cristalización en acetato de etilo-ciclohexano, a 125-127°.

383347



Análogamente se obtiene en cada caso con 9,0 gramos de cianamida disódica:

5. a partir de 30,4 gramos de sulfocloruro p-(2-isovaleramido-etil)-bencénico y 15,8 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-propilamina la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 135-136°;
10. a partir de 27,6 gramos de sulfocloruro p-(propionamido-etil)-bencénico y 19,8 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-ciclohexilamina, la 1-[p-(2-propionamida-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 110-112° (contiene 1/2 mol de agua de cristalización);
15. a partir de 29,0 gramos de sulfocloruro p-(2-butiramido-etil)-bencénico y 19,8 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-ciclohexilamina, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 149-150° (contiene 1/4 de mol de agua de cristalización);
20. a partir de 35,3 gramos de sulfocloruro p-[2-(m-metoxi-benzamido)-etil]-bencénico y 19,8 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-ciclohexilamina, la 1-[p-[2-(m-metoxi-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 166-167°;
25. a partir de 29,0 gramos de sulfocloruro p-(2-butiramido-etil)-bencénico y 17,2 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-butilamina, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 123-124°;

383347



a partir de 30,4 gramos de sulfocloruro p-(2-valeramido-etil)-bencénico y 17,2 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-butilamina, la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-imidazolidina de punto de fusión 130<sup>o</sup>.

5. EJEMPLO 2

Análogamente al Ejemplo 5 se obtiene, en cada caso, a partir de 9,0 gramos de cianamida disódica y 26,4 gramos de sulfocloruro p-(2-acetamido-etil)-bencénico:

10. con 20,0 gramos de clorhidrato de 2'-cloroetil-1,2-dimetil-butilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butyl)-imidazolidina, punto de fusión 102-104<sup>o</sup>,

15. con 22,8 gramos de clorhidrato de 2'-cloroetil-1-metil-heptilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1-metil-heptyl)-imidazolidina, punto de fusión 75-78<sup>o</sup>;

con 14,4 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-etilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina, punto de fusión 167-168<sup>o</sup>;

20. con 13,0 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-metilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina, punto de fusión 170-171<sup>o</sup>;

con 20,6 gramos de clorhidrato de 2-cloroetil-bencilamina,

383347



la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-  
imidazolidina, punto de fusión 166-167°;

- con 21,2 gramos de clorhidrato de 2'-cloroetil-2-etil-ciclopentilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenil-sulfonil]-2-imino-3-(2-etil-ciclopentil)-imidazolidina, punto de fusión 127-128°.
- 5.

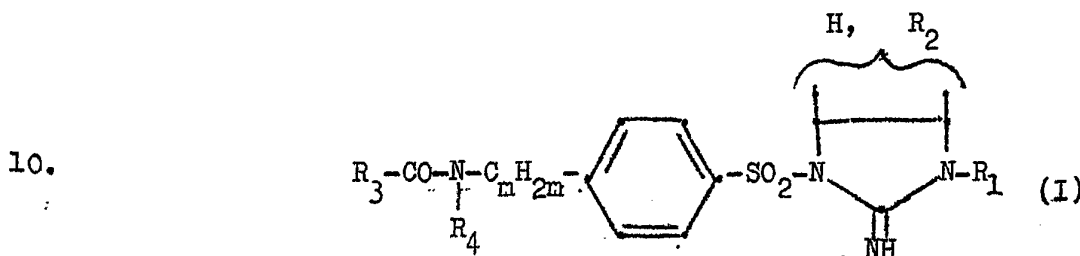
383347



NOTA

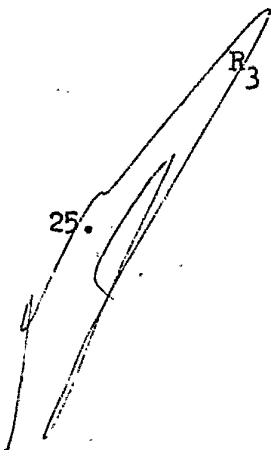
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 13.402/69 del 4.9.69.

- 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.  $R_1$  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,
- 20.  $R_2$  significa hidrógeno o un grupo alquílico con a lo sumo 2 átomos de carbono,
- $R_3$  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
- 25. cicloalquílico o cicloalquénílico con a lo sumo 8 átomos



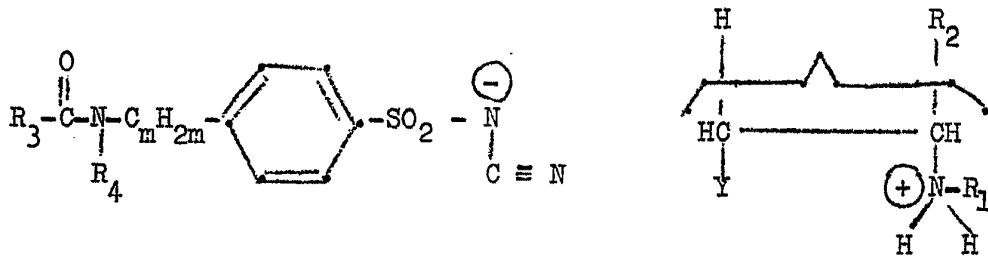
383347



5. de carbono, un grupo fenílico o un grupo fenilalquí-  
lico o fenilalquenílico 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 alquílicos con a lo sumo 4 átomos de carbono,  
grupos hidroxílicos, grupos alcoxi o alquiltio con a  
lo sumo 2 átomos de carbono y

$R_4$  significa hidrógeno o el grupo metílico,  
10. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,  
caracterizado porque una sal de adición de la fórmula gene-  
ral II,

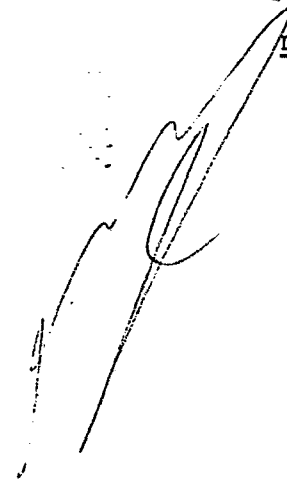
15.



(II)

20. en la que

$m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen la significación indicada  
bajo la fórmula I, e  
 $Y$  significa un halógeno,



383347



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

- 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la p-aminoalquilbencensulfonamida.
- 5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 Septiembre 1970

JAIMÉ ISERN

p.a.

P. P.

Firmado: ROQUE SANZ HERNANDEZ