

13-3-73



CASE 4-3155+

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE <u>AG1</u>
SUBCLASE <u>K</u>

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

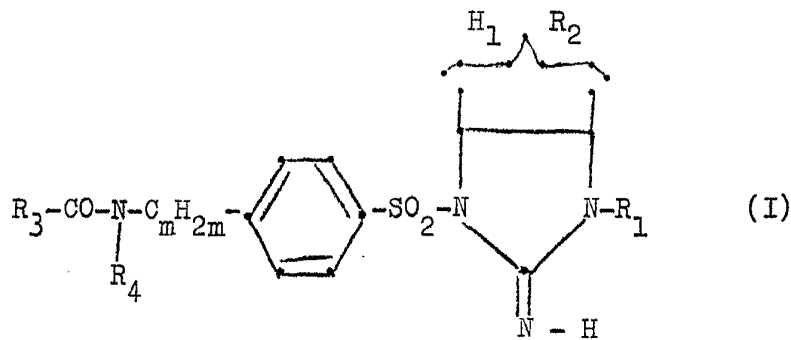
383348

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.



- 2 -

383348



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



383348

- 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-isopropil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-butiramidoetil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-isopropil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butyl-imidazolidina,
- 10. 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-imino-3-isobutil-imidazolidina,
- 20. 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,



383348

- 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,



383348

- la 1-[p-[2-(2-metoxi-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina,
- la 1-[p-(2-ciclohexan-carboxemido-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.

383348



heptílico, octílico, octílico terciario, nonílico, decílico o dodecílico; como grupo alquénico: el grupo alílico, 1-metil-alílico, 2-metil-alílico, buténico o penténico; 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. 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, ciclohexiletílico, 20. 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-



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 3 veces.

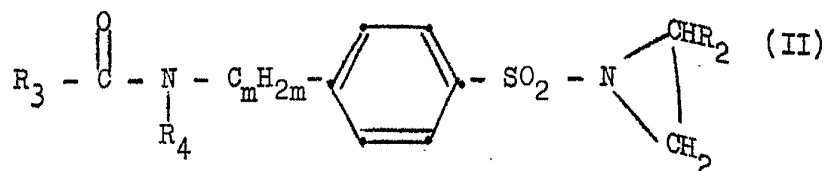
5.

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.

Los compuestos de la fórmula general I, en la que R_2 ocupa la posición 5, se preparan según la invención al condensar y ciclar compuestos de la fórmula general II,

15.



en la que

20.

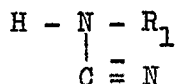
X y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I

con un compuesto de la fórmula general III.

= 8 =



383348



(III)

en la que

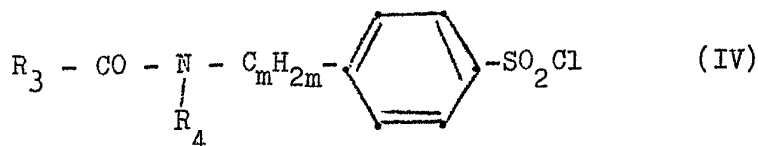
5. R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, o con un derivado de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de uno de tales compuestos, y el compuesto obtenido se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

10. Derivados de metal alcalino o de metal alcalinotérreo apropiados de la fórmula general III son los derivados de sodio, potasio, litio o bien calcio. La condensación se realiza de preferencia en un líquido etéreo, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dioxano, anisol o éter dimetílico de etilenglicol.

15. Materias de partida apropiadas de la fórmula general II son por ejemplo aquellos compuestos, cuyos símbolos R_2 , R_3 , R_4 y \underline{n} corresponden con los símbolos que se enumeran a continuación en la fórmula I. Tales compuestos pueden hacerse reaccionar por ejemplo en medio básico análogamente a A. Weissberger, Heterocyclic Compounds with Three and Four Membered Rings, Part One, John Wiley & Sons Inc., Londres (1964) mediante reacción de sulfocloruros de la fórmula general IV,
- 20.



383348



en la que

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

con aziridina o una 2-alkil-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.
15. 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.
- 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



383348

- 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.



383348

EJEMPLO 1

5. a) En una solución de 8,0 gramos de hidróxido sódico y 4,3 gramos de etilamina en 60 cc de agua se introduce a gotas bajo agitación una solución de 26,2 gramos de sulfocloruro p-(2-acetamido-etil)-bencénico en 100 cc de acetona, con lo que la temperatura de la mezcla se mantiene mediante refrigeración entre 0 y +10°. Tras finalizar la adición se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se evapora la acetona en vacío. De la solución acuosa que
10. permanece precipita la N-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-etilamina bruta como aceite. Se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca con sulfato sódico y el cloruro metilénico se evapora en vacío. La N-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-etilamina permanece como residuo cristalino.
15. b) Una solución de 10,6 gramos de bromocianógeno en 100 cc de éter absoluto se introduce a gotas bajo agitación a -5° en una solución de 15 gramos de tercibutilamina en 400 cc de éter absoluto. Después de 30 minutos se filtra el bromohidrato de tercibutilamina precipitado y lo filtrado
20. se trata en forma de porciones a -5° con 5,3 gramos de suspensión de hidruro sódico-aceite mineral (al 50%). Se agita todavía durante 30 minutos a -5° y luego se deja llevar la temperatura a unos 20°. En la suspensión blanca, así obtenida, de cianamida sódica tercibutílica se introduce bajo
25. agitación una solución de la N-[p-(2-acetamido-etil)-fenil-



383348

- sulfonil-etilamina preparada según a) en 150 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
5. 50 cc de agua y se concentra hasta sequedad. El residuo se sacude con cloroformo y lejía de sosa concentrada y se separan las fases. La fase de cloroformo se decanta de las resinas insolubles, se extrae con ácido clorhídrico 2-n y el extracto se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se
10. seca con sulfato sódico. La 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(tercibutil)-imidazolidina que permanece tras evaporación del cloruro metilénico funde tras la recristalización en acetato de etilo a 126-128°.
15. c) Análogamente a a) y b) se obtiene en cada caso con 4,3 gramos de etilamina, 10,6 gramos de bromocianógeno y 5,3 gramos de suspensión de hidruro sódico-aceite mineral (al 50%);
- a partir de 30,4 gramos de sulfocloruro p-(2-isovaleramido-etil)-bencénico y 11,8 gramos de propilamina, la 1-[p-(2-
20. isovaleramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-propil-imidazolidina de punto de fusión 135-136°,
- a partir de 27,6 gramos de sulfocloruro p-(2-propionamido-
- etil)-bencénico y 19,4 gramos de ciclohexilamina, la 1-[p-(2-
25. propionamido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imi-



383348

dazolidina de punto de fusión 110-112^o. (contiene 1/2 mol de agua de cristalización);

5. a partir de 29,0 gramos de sulfocloruro p-(2-butiramido-etil)-bencénico y 19,4 gramos de ciclohexilamina, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 149-150^o (contiene 1/4 de mol de agua de cristalización);

10. a partir de 35,3 gramos de sulfocloruro p-[2-(m-metoxi-benzamido)-etil]-bencénico y 19,4 gramos de ciclohexilamina, la 1-[p-(2-(m-metoxibenzamido)-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina de punto de fusión 166-167^o;

15. a partir de 29,0 gramos de sulfocloruro p-(2-butiramido-etil)-bencénico y 14,6 gramos de butilamina, la 1-[p-(2-butiramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 123-126^o.

a partir de 30,4 gramos de sulfocloruro p-(2-valeramido-etil)-bencénico y 14,6 gramos de butilamina, la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 130^o.

20. EJEMPLO 2

Análogamente al Ejemplo 1 a) y b) se obtiene en cada caso a partir de 4,3 gramos de etilenimina, 26,2 gramos de sulfocloruro p-(2-acetamido-etil)-bencénico, 10,6 gramos



383348

de bromocianógeno y 5,3 gramos de suspensión hidruro sódico-
-aceite mineral (al 50%):

5. con 10,1 gramos de 1,2-dimetil-butilamina, la 1-[p-(2-acetamido-
etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1,2-dimetil-butil)-imidazoli-
dina de punto de fusión 102-104°;

con 12,9 gramos de 1-metil-heptil-amina, la 1-[p-(2-acetamido-
etil)-fenilsulfonil]-2-imino-3-(1-metil-heptil)-imidazolidina
de punto de fusión 75-78°;

10. con 4,5 gramos de etilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fe-
nilsulfonil]-2-imino-3-etil-imidazolidina de punto de fu-
sión 167-168°;

con 3,1 gramos de metilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenil-
sulfonil]-2-imino-3-metil-imidazolidina de punto de fusión
170-171°;

15. con 10,7 gramos de bencilamina, la 1-[p-(2-acetamido-etil)-
fenilsulfonil]-2-imino-3-bencil-imidazolidina de punto de
fusión 166-167°;

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

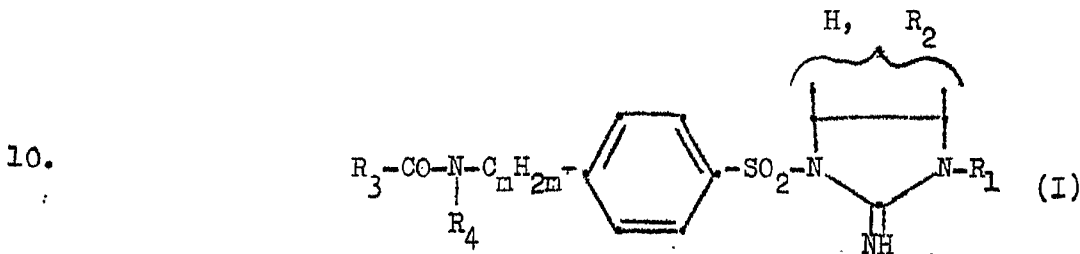
383348



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 cicloalquílico o cicloalquénílico con a lo sumo 8 átomos
- 25.

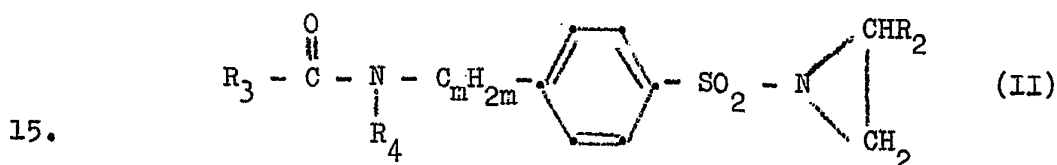
383348



5. de carbono, un grupo fenílico o un grupo fenilalquílico o fenilalquenílico de a lo sumo 10 átomos de carbono, en donde el grupo fenílico presente como R₃ o bien en R₃ puede estar substituido de 1 a 3 veces mediante halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometílicos, 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

R₄ significa hidrógeno o el grupo metílico,

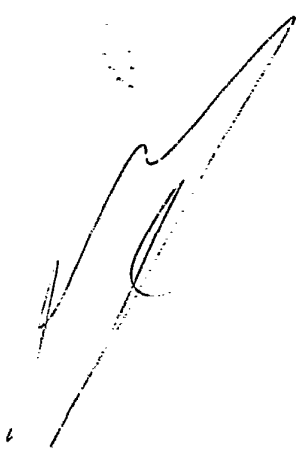
10. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que

m, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20. se condensa y cicla con un compuesto de la fórmula general III,



383348



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, o con un derivado de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de uno de tales compuestos y el producto reaccional se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5.

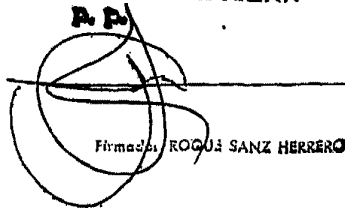
2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la p-aminoalquil-bencensulfonamida.

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

10.

Madrid, a 3 de Septiembre de 1970

J A I M E I S E R N

A.P.

Firmado: ROQUE SANZ HERRERO

