

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 128913



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. Cl. C 07 d 49/36

(52) Kl. 12p-9

(21) Patentøknad nr. 3661/69

(22) Inngitt 12.9.1969

(23) Løpedag 12.9.1969

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 5.3.1971

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 28.1.1974

(30) Prioritet begjært fra: 4.9.1969 Sveits,
nr. 13402/69

(71)(73) CIBA-GEIGY AG.,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel, Sveits.

(72) Henri Dietrich, Sonnenweg 5, Arlesheim og
Claude Lehmann, Maulbeerstr. 8, Basel,
begge: Sveits.

(74) Dr. ing. K. O. Berg.

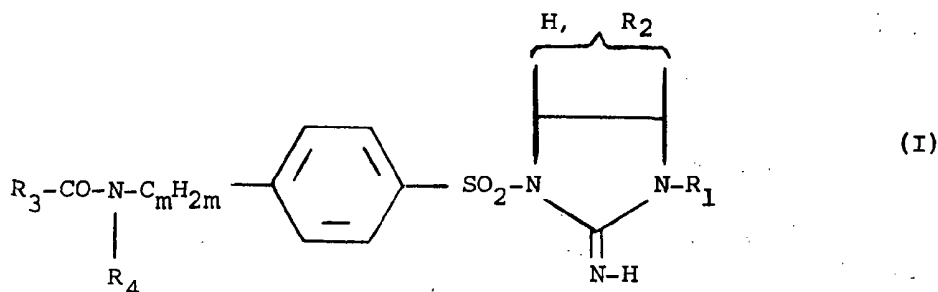
(54) Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye terapeutisk
virksomme derivater av p-amino-alkyl-benzensulfonamid.

(61) Tillegg til patent nr. 124.726

I hovedpatentet nr. 124 726 beskrives analogifremgangsmåter
for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I:

128913

2



hvor m betyr 2 eller 3,

R_1 en alkylgruppe med høyst 12 karbonatomer, en alkenylgruppe med 3-5 karbonatomer, en cykloalkyl- eller cykloalkenylgruppe med høyst 7 karbonatomer eller en fenylalkylgruppe med høyst 9 karbonatomer,

R_2 hydrogen eller en alkylgruppe med høyst 2 karbonatomer,

R_3 hydrogen, en alkylgruppe eller kloralkylgruppe med høyst 7 karbonatomer, en alkenylgruppe med høyst 5 karbonatomer, en cykloalkyl- eller cykloalkenylgruppe med høyst 8 karbonatomer, en fenylgruppe eller en fenylalkyl- eller fenylalkenylgruppe med høyst 10 karbonatomer, idet den som R_3 henh. i R_3 foreliggende fenylgruppe kan være enten tredobbelt substituert med halogen inntil atomnummer 35, trifluormetylgrupper, alkylgrupper med høyst 4 karbonatomer, hydroksylgrupper, alkoksy- eller alkyltio- grupper med høyst 2 karbonatomer og

R_4 hydrogen eller metylgruppen,

og deres addisjonssalter med uorganiske og organiske syrer.

Disse forbindelser har ved peroral eller parenteral administrasjon hypoglykemisk virkning som gjør dem egnet til behandling av sukkersyke.

Nærværende oppfinnelse vedrører ytterligere analogifremgangsmåter for fremstilling av hittil ikke kjente forbindelser med den generelle formel I. Av disse forbindelser er de følgende av særlig betydning:

1-[p-(2-butyramidoetyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-propylimidazolidin,

1-[p-[2-(m-metoksy-benzamido)-etyl]fenylsulfonyl]-2-imino-3-propyl-imidazolidin,

1-[p-(2-propionamido-etyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-isopropyl-

imidazolidin,
1-[p-(2-butyramidoethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-isopropyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-acetamido-ethyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-butyl-
imidazolidin,
1-[p-[2-(2-metyl-butyramido)-ethyl]-fenylsulfonyl]-2-imino-3-
n-butyl-imidazolidin,
1-[p-(2-valeramido-ethyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-butyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-valeramido-ethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-isobutyl-
imidazolidin,
1-[p-[2-(2-metoksy-5-klor-benzamido-ethyl)-fenylsulfonyl]-
2-imino-3-isobutyl-imidazolidin,
1-[p-[2-(cykloheksan-karboksamido)-ethyl]-fenylsulfonyl]-2-
imino-3-isobutyl-imidazolidin,
1-[p-(2-acetamido-ethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-sek.butyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-propionamido-ethyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-sek.butyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-butyramido-ethyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-sek.butyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-butyramido-ethyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-tert.butyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-isovaleramido-ethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-tert.-
butyl-imidazolidin,
1-[p-(2-butyramido-ethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cyklopentyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-valeramido-ethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cyklopentyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-cykloheksan-karboksamido-ethyl)fenylsulfonyl]-2-
imino-3-cyklopentyl-imidazolidin,
1-[p-(2-formamido-ethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-
3-cykloheksyl-imidazolidin,
1-[p-(2-acetamido-ethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-
imidazolidin,
1-[p-[2-(N-metyl-acetamido)-propyl]-fenylsulfonyl]-2-imino-3-
cykloheksyl-imidazolidin,
1-[p-(2-propionamido-ethyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-

imidazolidin,
1-[p-(2-butyramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-valeramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-isovaleramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cyklo-
heksyl-imidazolidin,
1-[p-(2-benzamido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-
imidazolidin,
1-[p-[2-(2-metoksy-benzamido)-etyl]-fenylsulfonyl]-2-imino-
3-cykloheksyl-imidazolidin,
1-[p-(2-cykloheksan-karboksamid-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-
3-cykloheksyl-imidazolidin,
1-[p-(2-acetamido-etyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheptyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-butyramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheptyl-
imidazolidin,
1-[p-(2-butyramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-
5-metyl-imidazolidin,
1-[p-(2-acetamido-etyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-n-butyl-4-
etyl-imidazolidin og
1-[p-(2-acetamido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-n-butyl-5-
metyl-imidazolidin.

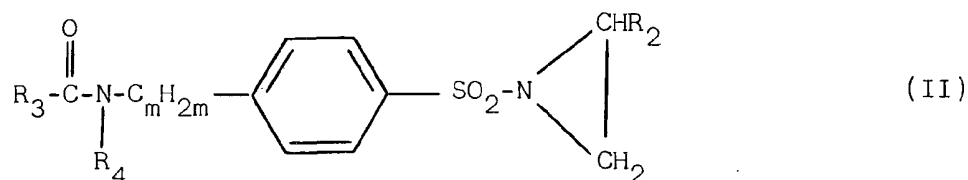
Den hypoglykemiske virkning ble påvist ved standardforsök
på varmblodige dyr, f.eks. på rotter.

I forbindelsene med den generelle formel I kan R_1 f.eks.
ha følgende betydninger: Som alkylgruppe: metyl-, etyl-,
propyl-, isopropyl-, butyl-, sek.butyl-, tert.butyl-,
isobutyl-, pentyl-, isopentyl-, 2,2-dimetylpropyl-, 1-
metyl-butyl-, 1-etyl-propyl-, 1,2-dimetylpropyl-, heksyl-,
heptyl-, oktyl-, tert.oktyl-, nonyl- decyl- eller dodecyl-
gruppen; som alkenylgruppe: allyl-, 1-metyl-allyl-, 2-
metyl-allyl-, butenyl- eller pentanyl; som cykloalkylgruppe:
cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, 2- og 4-metylcyklo-

Forbindelser med den generelle formel I, hvor R_2 inntar 5-stillingen, fremstilles ifölge oppfinnelsen idet man kondenserer og cykliserer forbindelser med den generelle formel II,

128913

6



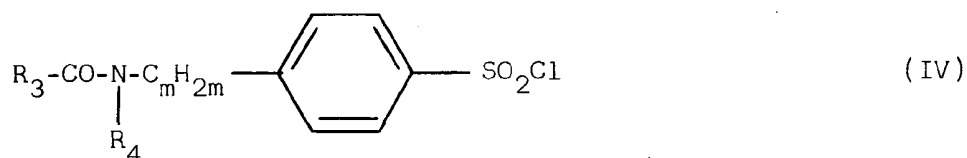
hvor X og R_2 har den under formel I angitte betydning,
med en forbindelse med den generelle formel III,



hvor R_1 har den under formel I angitte betydning,
eller med et alkalimetall- eller jordalkalimetallderivat av
en slik forbindelse og overfører, hvis ønsket, den erholdte
forbindelse med en uorganisk eller organisk syre til et
addisjonssalt.

Egnete alkalimetall- eller jordalkalimetallderivater med
den generelle formel III er natrium-, kalium-, litium
henn. kalsiumderivater. Kondensasjonen foretas fortrinnsvis
i en eterlignende væske, f.eks. eter, tetrahydrofuran,
dioksan, anisol eller etylenglykoldimetyleter.

Egnete utgangsstoffer med den generelle formel II er f.eks.
slike forbindelser, hvis symboler R_2 , R_3 , R_4 og m stemmer
overens med symbolene som er oppregnet i forbindelse med
formel I. Man kan omsette slike forbindelser f.eks.
analogt A. Weissberger, Heterocyclic Compounds with Three-
og Four-Membered Rings, Part One, John Wiley & Sons Inc.,
London (1964) ved omsetning av sulfoklorider med den generelle
formel IV,

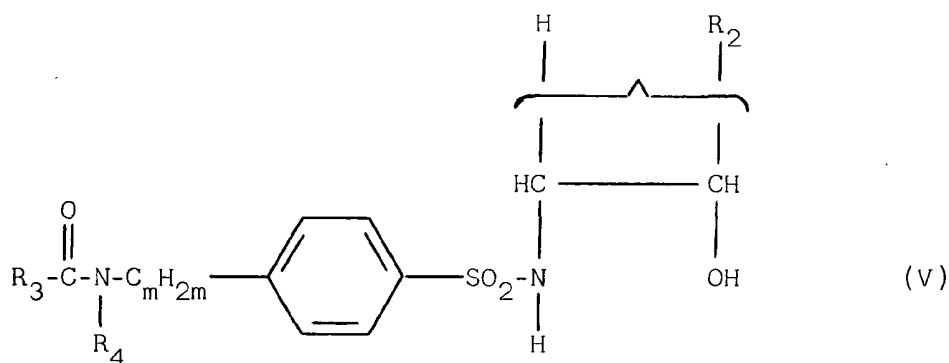


hvor m , R_3 og R_4 har den under den generelle formel I angitte betydning,

med aziridin eller et 2-alkyl-aziridin i basisk medium.

Sulfokloridene med den generelle formel IV kan på sin side dannes ved omsetning av N-acylerte fenylalkylaminer med klor-sulfonsyre, idet N-acylresten stammer fra en fra resten R_3 avledet karboksylsyre.

Efter en andre fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen fremstiller man forbindelser med den generelle formel I, idet man kondenserer og cykliserer en reaksjonsdyktig ester av en forbindelse med den generelle formel V,



hvor m , R_2 , R_3 og R_4 har den under formel I angitte betydning,

med en cyanamid med den generelle formel III,



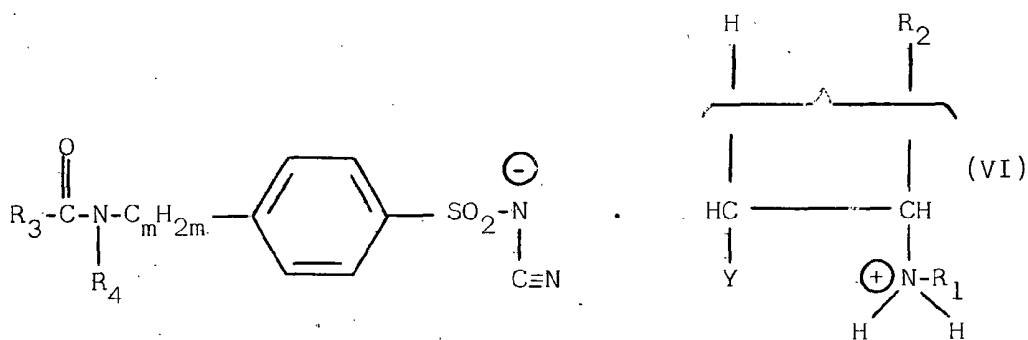
hvor R_1 har den under formel I angitte betydning, og overfører eventuelt den erholdte forbindelse med en uorganisk eller organisk syre til et addisjonssalt.

Egnete reaksjonsdyktige ester av en hydroksyforbindelse med den generelle formel V er f.eks. halogenider, spesielt klorider eller bromider, eller sulfonsyreestere. Kondensasjonen finner fortrinnsvis sted i et med vann blandbart eller ikke-blandbart oppløsningsmiddel i nær- eller fravær av vann. Som oppløsningsmidler kan alkanoler, f.eks. butanol, eterlignende væsker, f.eks. dioksan, dietylglykol-monometyl-eter, karboksylsyreamider, som N,N-dimetylformamid, eller sulfoksyder, som dimetylsulfoksyd anvendes.

Det er fordelaktig å foreta omsetningen i nærvær av et syrebindende middel. Som syrebindende middel egner seg fortrinnsvis baser i overskudd med den generelle formel VI. Det kan dog også anvendes tertiære organiske baser.

Utgangsstoffene med den generelle formel V kan f.eks. oppnås, idet man omsetter sulfoklorider med den generelle formel IV med aziridin eller et 2-alkyl-aziridin i et indifferent oppløsningsmiddel. En fremstillingsmulighet for sulfokloridene med den generelle formel IV er allerede nevnt i tilslutning til den første fremgangsmåte.

Efter en tredje fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen oppnår man forbindelser med den generelle formel I, idet man cykliserer et addisjonssalt med den generelle formel VI,



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og m har den under formel I angitte betydning og

Y betyr halogen,

ved oppvarming og overfører, eventuelt den erholdte forbindelse med en uorganisk eller organisk syre til et addisjonssalt.

Y kan som halogen f.eks. bety brom eller klor.

Kondensasjonen kan foretas ved oppvarming i et oppløsningsmiddel eller uten et slikt. Egnete oppløsningsmidler er høytkokende væsker, f.eks. etere, som dietylenglykoldimetyler, eller karboksylsyreamider, som N,N -dimetyl-formamid.

Egnete utgangsstoffer for fremgangsmåten er forbindelser med den generelle formel VI, hvis symboler m , Y , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 stemmer overens med symbolene som er oppregnet i tilknytning til formlene I og VI. Man kan f.eks. fremstille slike forbindelser idet man kondenserer sulfoklorider med den generelle formel IV med dinatriumcyanamid i vann til natriumderivater av de tilsvarende N -cyanobenzensulfonamider og omsetter disse kondensasjonsprodukter derefter med N -(2-klor-etyl)-aminhydroklorider, som er substituert ved nitrogenet med resten R_1 .

De efter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen erholdte forbindelser med den generelle formel I overføres derefter, hvis ønsket, til deres salter med uorganiske såvel som

organiske syrer. Fremstillingen av disse salter finner f.eks. sted ved omsetning av forbindelser med den generelle formel I med den ekvivalente mengde av en syre i et egnet vandig-organisk eller organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. metanol, etanol, dietyleter, kloroform eller metylenklorid.

For anvendelse som legemidler kan i stedet for de frie forbindelser med den generelle formel I deres farmasøytisk aksepterbare salter med syrer anvendes. Egnede addisjons-salter er f.eks. salter med klorhydrogensyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, β -hydroksyetansulfonsyre, eddiksyre, melkesyre, oksalsyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, salisylsyre, fenyleddiksyre, mandelsyre og embonsyre, såvel som salter med blodsukkersenkende sulfonfylurinstoffer, som f.eks. p-toluensulfonfyl-butyl-urinstoff, p-klorbenzen-sulfonfyl-propylurinstoff, p-[2-(2-metoksy-5-klorbenzamido)-etyl]-fenylsulfonfyl-cykloheksylurinstoff.

De nye aktivstoffer administreres fortrinnsvis peroralt. De daglige doser beveger seg mellom 30 og 300 mg for voksne pasienter med normal vekt. Egnede doseenhetsformer, som dragéer, tabletter inneholder fortrinnsvis 30 - 300 mg av et aktivstoff ifølge oppfinnelsen og da 20 til 80% av en forbindelse med den generelle formel I.

De etterfølgende eksempler forklarer nærmere fremstillingen av de nye forbindelser med den generelle formel I og av hittil ikke beskrevne mellomprodukter, er dog på ingen måte de eneste utførelsesformer for de samme. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

E K S E M P E L 1

a) I en oppløsning av 8,0 g natriumhydroksyd og 4,3 g etylenimin i 60 ml vann inndryppes under røring en oppløsning av 26,2 g p-(2-acetamido-etyl)-benzensulfoklorid i 100 ml aceton, idet temperaturen av blandingen ved avkjøling holdes mellom 0 og +10°. Etter avsluttet tilsetning efterrøres 1 time ved værelsetemperatur og så fordampes acetonen i vakuum. Fra den tilbakeblivende vandige oppløsning utskiller det rå N-[p-(2-acetamido-etyl)-fenylsulfonyl]-etylenimin seg som olje. Det ekstraheres med metylenklorid, ekstraktet tørkes med natriumsulfat og metylenkloridet fordampes i vakuum. N-[p-(2-acetamido-etyl)-fenylsulfonyl]-etylenimin blir tilbake som krystallin rest.

b) En oppløsning av 10,6 g bromcyan i 100 ml abs. eter inndryppes under røring ved -5° i en oppløsning av 15 g tert.butylamin i 400 ml abs. eter. Etter 30 minutter filtreres det utfelte tert.butylamin-hydrobromid fra og filtratet tilsettes porsjonsvis ved -5° 5,3 g natriumhydrid-mineralolje-suspensjon (50%ig. Man rører enda 30 minutter ved -5° og lar så temperaturen stige til ca. 20°. I den således erholdte, hvite suspensjon av tert. butyl-cyanamid-natrium innfører man nå under røring en oppløsning av det ifølge a) fremstilte N-[p-(2-acetamido-etyl)-fenylsulfonyl]-etylamin i 150 ml dioksan. Den erholdte suspensjon røres 15 timer ved værelsetemperatur og kokes så 5 timer ved tilbaketilbake. Etter avkjølingen ved værelsetemperatur til-drypper man 50 ml vann og inndamper til tørrhet. Resten rystes med kloroform og konsentrert natronlut og fasene skilles. Kloroform-fasen avdekanteres fra uoppløst harpiks,

ekstraheres med 2-n saltsyre og ekstraktet innstilles alkalisk med konsentrert natronlut og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet tørkes med natriumsulfat. Etter fordampningen av metylenkloridet tilbakeblivende 1-[p-(2-acetamido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-(tert.butyl)-imidazolidin smelter etter omkrystallisasjon fra eddikester ved 126 - 128°.

c) Analogt a) og b) oppnår man i hvert tilfelle 4,3 g etylenimin, 10,6 g bromcyan og 5,3 g natriumhydrid-mineralolje-suspensjon (50%ig);

fra 30,4 g p-(2-isovaleramido-etyl)-benzensulfoklorid og 11,8 g propylamin 1-[p-(2-isovaleramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-propyl-imidazolidin med smp. 135 - 136°;

fra 27,6 g p-(2-propionamido-etyl)-benzensulfoklorid og 19,4 g cykloheksylamin 1-[p-(2-propionamido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med smp. 110 - 112° (inneholder 1/2 mol krystallvann);

fra 29,0 g p-(2-butyramido-etyl)-benzensulfoklorid og 19,4 g cykloheksylamin 1-[p-(2-butyramido-etyl)fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med smp. 149 - 150° (inneholder 1/4 mol krystallvann);

fra 35,3 g p-[2-(m-metoksy-benzamido)-etyl]-benzensulfoklorid og 19,4 g cykloheksylamin 1-[p-(2-m-metoksybenzamido)-etyl-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med smp. 166 - 167°;

fra 29,0 g p-(2-butyramido-etyl)-benzensulfoklorid og 14,6 g butylamin 1-[p-(2-butyramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-butyl-imidazolidin med smp. 123 - 126°.

fra 30,4 g p-(2-valeramido-etyl)-benzensulfoklorid og 14,6 g butylamin 1-[p-(2-valeramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-butyl-imidazolidin med smp. 130°.

E K S E M P E L 2

a) I en oppløsning av 10,6 g bromcyan i 100 ml abs. eter inndryppes ved -5° en oppløsning av 15,0 g tert. butylamin i 40 ml abs. eter. Etter avsluttet tilsetning rører man 30 minutter etterpå, filtrerer fra utfelt tert. butylaminhydroklorid og innfører i filtratet under fuktighetsutelukkelse ved -5° 5,3 g av en 50%ig suspensjon av natriumhydrid i mineralolje porsjonsvis. Man rører efter avsluttet tilsetning enda 30 minutter ved -5° og lar temperaturen så stige til 20° . I den således erholdte suspensjon av tert. butylcyanamid-natrium drypper man i løpet av 15 minutter en oppløsning av 30,4 g N-(2-klor-etyl)-p-(2-acetamido-etyl)-benzensulfonamid i 100 ml dioksan, rører den erholdte suspensjon 15 timer ved værelsetemperatur og koker så 5 timer ved tilbakelöp. Efter avkjölingen på værelsetemperatur drypper man til 100 ml vann og inndamper i vakuum til törrhet. Man fordeler resten mellom vann og kloroform, filtrerer fra den uopplöste del og skiller begge fasene. Kloroform-fasen ekstraheres med 2-n saltsyre, den vandigsure ekstrakt innstilles alkalisk under avkjöling med konsentrert natronlut, ekstraheres med metylenklorid, metylenklorid-ekstraktet törkes med natriumsulfat og metylenkloridet destilleres fra. Det tilbakeblivende rå 1-(p-(2-acetamido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-tert.butylimidazolidin omkrystalliseres fra eddiksyre-eter. Det smelter ved $125 - 127^{\circ}$.

b) Det som utgangsmaterial anvendte N-(2-kloretyl)-p-(2-acetamido-etyl)-benzosulfonamid kan fremstilles på følgende måte:

I en suspensjon av 11,6 g 2-klor-etylamin-hydroklorid og 26 g p-(2-acetamido-etyl)-benzensulfoklorid i 100 ml aceton og 25 ml vann inndrypper man i løpet av 15 minutter en opplösning av 8,0 g natriumhydroksyd i 50 ml vann, koker den erholdte blanding 45 minutter ved tilbakelöp og inndamper til törrhet. Resten fordeles mellom vann og metylenklorid. Den organiske fase törkes med natriumsulfat, metylenkloridet

destilleres fra og resten kromatograferes på 100 g silikagel (korstørrelse 0,05 - 0,2 mm). Det med kloroform + 5% metanol eluerte N-(2-kloretyl)-p-(2-acetamido-etyl)-benzen-sulfonamid omkrystalliseres enda fra eddikester-eter. Det smelter ved 79 - 81°.

c) Analogt a) oppnår man med i hvert tilfelle 10,6 g bromcyan og 5,3 g natriumhydrid-mineralolje-suspensjon (50% 'ig):

fra 11,8 g propylamin og 34,7 g N-(2-kloretyl)-p-(2-iso-valeramido-etyl)-benzensulfonamid 1-[p-(2-isovaleramidoetyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-propyl-imidazolidin med smp. 135 - 136°;

fra 19,4 g cykloheksylamin og 31,9 g N-(2-kloretyl)-p-(2-propionamido-etyl)-benzensulfonamid 1-[p-(2-propionamido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med smp. 110 - 112° (inneholder 1/2 mol krystallvann);

fra 19,4 g cykloheksylamin og 33,4 g N-(2-kloretyl)-p-(2-butyramido-etyl)-benzensulfonamid 1-[p-(2-butyramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med smp. 149 - 150° (inneholder 1/4 mol krystallvann);

fra 19,4 g cykloheksylamin og 39,5 g N-(2-kloretyl)-p-(2-m-metoksy-benzamido)etyl)-benzensulfonamid 1-[p-(2-(m-metoksy-benzamido)-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med smp. 166 - 167°;

fra 14,6 g butylamin og 33,5 g N-(2-kloretyl)-p-(2-butyramido-etyl)-benzensulfonamid 1-[p-(2-butyramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-butyl-imidazolidin med smp. 123 - 126°;

fra 14,6 g butylamin og 34,7 g N-(2-kloretyl)-p-(2-valeramido-etyl)-benzensulfonamid 1-[p-(2-valeramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-butyl-imidazolidin med smp. 130°.

De i de foranstående eksempler som utgangsmaterial anvendte N-(2-kloretyl)-p-(2-acylamido-etyl)-benzensulfonamider kan oppnås analogt b).

E K S E M P E L 3

En oppløsning av 9,0 g dinatrium-cyanamid i 50 ml vann tilsettes først med 12,5 ml aceton og så porsjonsvis i løpet av 15 minutter med 26,4 g p-(2-acetamido-etyl)-benzensulfoklorid. Derpå tilsetter med 17,2 g 2-klor-etyl-tert. butylamin-hydroklorid og inndamper til tørrhet. Den grøt-aktige rest ekstraheres med en blanding av 150 ml etanol og 150 ml isopropanol. Ekstraktet inndampes til tørrhet, resten opptas med 200 ml aceton, filtreres og filtratet inndampes på nytt. Den tilbakeblivende klare, gule olje oppvarmes 10 timer ved 145°. Den etter avkjølingen tilbakeblivende glassaktige rest oppløses i vann, ansyres med 2-n saltsyre og oppløsningen vaskes med kloroform. Derpå innstilles den vandige fase alkalisk under avkjøling med konsentrert natronlut, idet en olje skiller seg ut, som opptas med metylenklorid. Den erholdte metylenkloridoppløsning vaskes med vann, tørkes med natriumsulfat og inndampes til tørrhet. Ved efterfølgende kromatografering av resten på silikagel (kornstørrelse 0,05 - 0,2 mm) elueres med kloroform + 2,5% metanol 1-[p-(2-acetamido-etyl)-benzensulfonyl]-2-imino-3-tert.butyl-imidazolidin, som efter fordampningen av oppløsningsmidlet krystalliserer. Det smelter efter omkrystallisasjonen fra eddikester-cykloheksan ved 125 - 127°.

Analogt oppnår man i hvert tilfelles 9,0 g dinatrium-cyanamid:

fra 30,4 g p-(2-isovaleramido-etyl)-benzensulfoklorid og 15,8 g 2-kloretyl-propylamin-hydroklorid 1-[p-(2-valeramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-propyl-imidazolidin med smp. 135 - 136°;

fra 27,6 g p-(propionamido-etyl)-benzensulfoklorid og 19,8 g 2-kloretyl-cykloheksylamin-hydroklorid 1-[p-(2-propionamido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med

smp. 110 - 112° (inneholder 1/2 mol krystallvann);

fra 29,0 g p-(2-butyramido-etyl)-bensensulfoklorid og 19,8 g 2-kloretyl-cykloheksylamin-hydroklorid 1-[p-(2-butyramidoetyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med smp. 149 - 150° (inneholder 1/4 mol krystallvann);

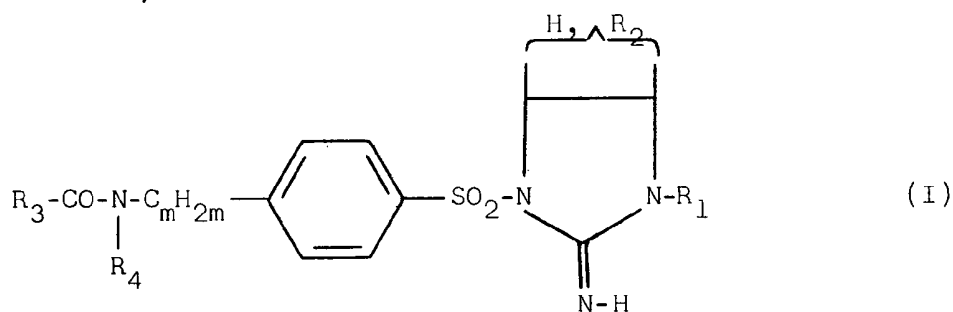
fra 35,3 g [p-(m-metoksy-benzamido)-etyl]-bensensulfoklorid og 19,8 g 2-kloretyl-cykloheksylamin-hydroklorid 1-[p-[2-(m-metoksy-benzamido)-etyl]-fenylsulfonyl]-2-imino-3-cykloheksyl-imidazolidin med smp. 166 - 167°;

fra 29,0 g p-(2-butyramido-etyl)-bensensulfoklorid og 17,2 g 2-kloretyl-butylamin-hydroklorid 1-[p-(2-butyramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-butyl-imidazolidin med smp. 123 - 124°;

fra 30,4 g p-(2-valeramido-etyl)-bensensulfoklorid og 17,2 g 2-kloretyl-butylamin-hydroklorid 1-[p-(2-valeramido-etyl)-fenylsulfonyl]-2-imino-3-butyl-imidazolidin med smp. 130°.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåter etter hovedpatent nr. 124 726
for fremstilling av nye terapeutisk virksomme
derivater av p-aminoalkyl-benzensulfonamidet med den generelle
formel I,



hvor m betyr 2 eller 3,

R_1 en alkylgruppe med høyst 12 karbonatomer, en alkenylgruppe med 3 - 5 karbonatomer, en cykloalkyl- eller cykloalkenylgruppe med høyst 7 karbonatomer eller en fenylalkylgruppe med høyst 9 karbonatomer,

R_2 hydrogen eller en alkylgruppe med høyst 2 karbonatomer,

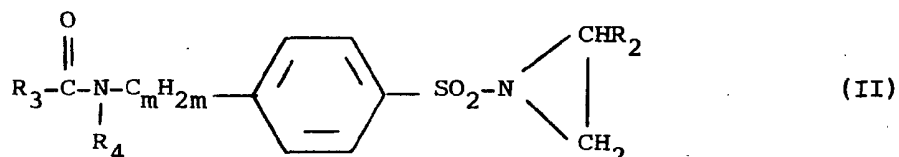
R_3 hydrogen, en alkylgruppe eller kloralkylgruppe med høyst 7 karbonatomer, en alkenylgruppe med høyst 5 karbonatomer, en cykloalkyl- eller cykloalkenylgruppe med høyst 8 karbonatomer, en fenylgruppe eller en fenylalkyl- eller fenylalkenylgruppe med høyst 10 karbonatomer, idet den som R_3 henh. i R_3 foreliggende fenylgruppe kan være en- til tredobbelt substituert med halogen inntil atomnummer 35, trifluormetylgrupper, alkylgrupper med høyst 4 karbonatomer, hydroksylgrupper, alkoksy- eller alkyltiogrupper med høyst 2 karbonatomer og

R_4 hydrogen eller metylgruppen,

og deres addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer, karakterisert ved at man

a) kondenserer og

cykliserer en forbindelse med den generelle formel II,

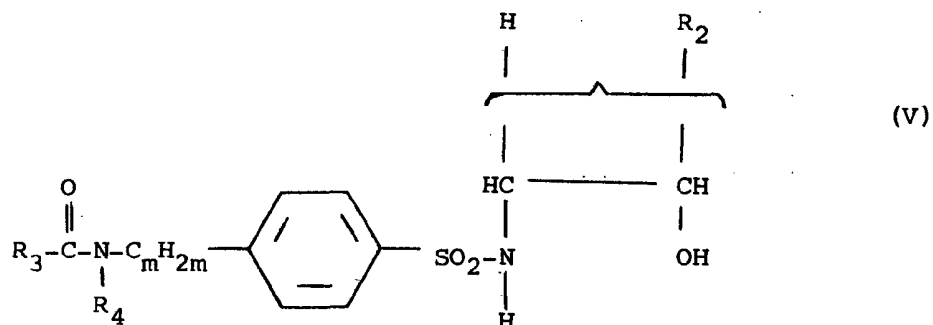


hvor m , R_2 , R_3 og R_4 har den under formel I angitte betydning, med en forbindelse med den generelle formel III,



hvor R_1 har den under formel I angitte betydning, eller med et alkalimetall- eller jordalkalimetallderivat av en slik forbindelse, eller

b) kondenserer og cykliserer en reaksjonsdyktig ester av en forbindelse med den generelle formel V,

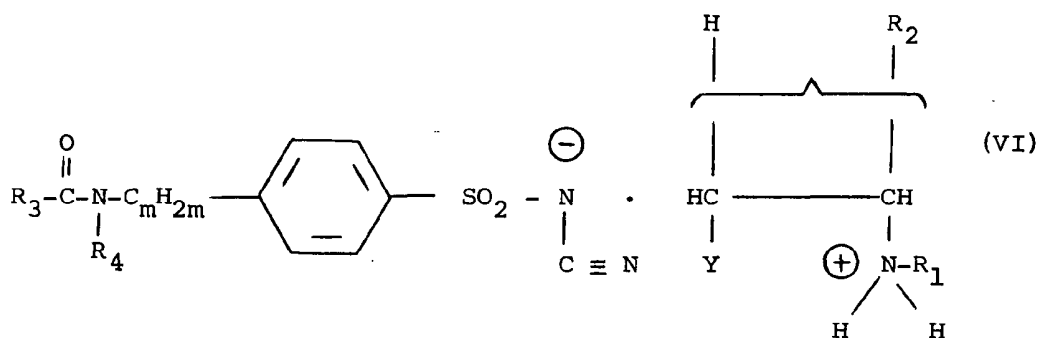


hvor m , R_2 , R_3 og R_4 har den i krav 1 under formel I angitte betydning,
med et cyanamid med den generelle formel III,



hvor R_1 har den i krav 1 under formel I angitte betydning, eller

c) cykliserer en forbindelse med den generelle formel VI,



hvor m , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den i krav 1 under formel I angitte betydning og
 Y betyr et halogen,
ved oppvarmning,
og overfører eventuelt den erholdte forbindelse med en uorganisk eller organisk syre til et addisjonssalt.