

251423



MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención por veinte años para todo el territorio español, colonias y protectorados, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-BUTILBIGUANIDA Y SUS SALES", a favor de CHEMIE GRÜNENTHAL G.m.b.H., de nacionalidad alemana domiciliada en STOLBERG IM RHEINLAND.- Alemania.

=====

5 La invención presente se refiere a un procedimiento para la preparación de n-butilbiguanida y sus sales, que consiste en la fusión de diciandiamida y sales de la n-butilamina. Para la estabilización de las sales de la n-butilbiguanida durante el proceso de fusión se puede trabajar en presencia de sales de cobre, con lo cual se obtiene la biguanida en forma de una sal compleja, estable, de cobre. De estas sales complejas de cobre puede separarse después el co-

251423



10 bre por precipitación con sulfuro de hidrógeno u otra
substancia parecida. Del filtrado del precipitado de
sulfito de cobre puede aislarse la sal de n-butilbi-
15 guanida, por ejemplo, por evaporación o por tratamien-
to con un disolvente orgánico, en que la sal de bigua-
nida sea insoluble o difícilmente soluble. La puesta
en práctica del procedimiento de invención proporciona
ventajas especiales, si se trata la masa obtenida por
la fusión de una sal de n-butilamina y dicianidamida
con cetonas alifáticas bajas con 3-9 átomos de carbono.
20 La masa de fusión contiene cantidades mayores o
menores de productos de desintegración, que impiden una
cristalización de las sales de biguanida obtenidas. Por
el tratamiento de la masa de fusión con cetonas alifá-
ticas bajas se disuelven, tanto los productos de desin-
25 tegración como las partículas colorantes, obteniéndose
las sales de n-butilbiguanida en forma cristalina y -
prácticamente pura. El modo de realización más venta-
joso del procedimiento de invención se simplifica ex-
traordinariamente si se vierte la masa de fusión toda-
30 vía caliente a cetonas alifáticas bajas, eventualmente
bajo enfriamiento o si se la mezcla, batiendo, con ce-
tonas alifáticas bajas, eventualmente calentadas. Los
productos obtenidos, sobre todo el clorhidrato de n-bu-
tilbiguanida pueden emplearse, por ejemplo, para fines
35 terapéuticos. Una purificación ulterior necesaria para
este fin puede efectuarse, por ejemplo, de forma que se
disuelvan las sales de la biguanida en un alcohol alifá-
tico bajo introduciendo esta solución en una cetona ali-
fática baja. Según el procedimiento de la patente pueden
40 obtenerse además del clorhidrato de la n-butilbiguanida
también sus sales de otros ácidos, por ejemplo, ha-

251423



45 logenuro de bromo, halogenuro de yodo, halogenuro de fluor, ácido sulfúrico, ácido fosfórico etc. También se pueden obtener las sales, por ejemplo, por la transformación del clorhidrato en la base libre, transformando esta a su vez, con ayuda de un ácido en la sal deseada o por tratar, por ejemplo, el clorhidrato con nitrato sódico, obteniéndose con ello el nitrato de la n-butilbiguanida.

50 La n-butilbiguanida y sus sales, especialmente el clorhidrato, poseen propiedades valiosas para el tratamiento de la diabetes sacarina. Experiencias clínicas en diabéticos han demostrado, que la administración por vía oral de 100 mgrs. de la substancia, 3 ó 4 veces al día, produce un descenso suficiente de la glucemia. Durante el tratamiento con estas dosis no se observaron reacciones secundarias que hubieran obligado a la suspensión del mismo. Esto constituye una observación sorprendente, puesto que otros derivados de la biguanida, que se han empleado en el tratamiento de la diabetes mellitus provocan, como es sabido, con mucha frecuencia trastornos gástricos y otras acciones tóxicas secundarias que dificultan o impiden por completo la continuación de un tratamiento con estos derivados de la biguanida conocidos ya desde hace tiempo.

65 Los ejemplos siguientes aclararán la invención - presente, sin que ésta deba considerarse limitada por las indicaciones de los ejemplos:

Ejemplo nº 1

70 252,4 grs. de clorhidrato de n-butilamina y 194 grs. de diciandiamida se mezclan y se calientan rápidamente, mezclando fuertemente. A 100° C. aproximadamente funde

25142313



75 la mezcla, que se sigue calentando hasta 150° C, temperatura a que se mantiene durante 1 hora. La masa se vierte, aún caliente, a 2 litros de acetona enfriada bajo hielo. El clorhidrato de n-butilbiguanida precipita en forma de una masa espesa y blanca. Se aspira el producto y se lava con acetona. El rendimiento es de 180 grs. = 40,5 % de valor teórico, aproximadamente.

80 Punto de fusión: 177° C.

Ejemplo nº 2

El clorhidrato de n-butilamina y la diciandiamida se funden al igual que se describe en el ejemplo nº 1. Se enfría la masa a 100 - 110° C y se agrega, batiendo, metiliso butilcetona caliente. La mezcla se enfría a continuación con rapidez, se aspira el precipitado y se lava con acetona. El rendimiento es de 175 grs. = 39% del valor teórico. Punto de fusión 177° C.

85

N O T A

90 Se declaran de novedad y propia invención, con prioridad de 20 de Agosto de 1.958, las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento para la preparación de la n-butilbiguanida y sus sales, caracterizado por fusión de la diciandiamida y sales de la n-butilamina.

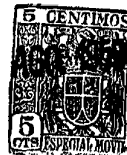
100

2ª.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado por el tratamiento de la masa de fusión obtenida con cetonas alifáticas bajas de 3-9 átomos de carbono.

105 3ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se trata la masa de fusión, aún caliente, con cetonas alifáticas bajas de 3-9 átomos de carbono.

251423

13



110 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado por la fusión de la dicianidamida y sales de la n-butilamina en presencia de sales de cobre y por la precipitación del cobre en estado de sulfito a partir de las sales complejas de cobre de la n-butylbiguanida obtenida.

115 5ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-BUTIBIGUANIDA Y SUS SALES.

Todo ello según se describe en la presente memoria que consta de cinco hojas mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 13 de Agosto de 1.959.-

VICENTE GONSA