

370007



PATENTE DE INVENCION

Case 2385/I.

37/KU/MK.

339 127

Memoria Descriptiva

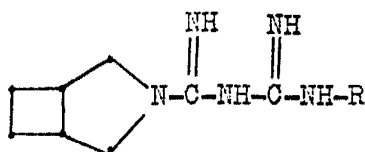
sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados de biguanida".

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de biguanida y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona -
5. derivados heterocíclicos de biguanida de fórmula I,



I



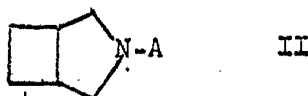
339 127

en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior,

y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

La expresión "inferior" tal como se usa aquí designa radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

La presente invención proporciona además el procedimiento siguiente para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se calientan juntamente un compuesto de fórmula II,



10 y un compuesto de fórmula III,



en la que R tiene el significado arriba indicado, y uno de los símbolos

A y B significa un átomo de hidrógeno, y el otro símbolo significa el radical N-ciano-carboxamidina,

15 en presencia de por lo menos un equivalente de un ácido, y cuando se desea la base libre, se libera el compuesto de fórmula I de la sal de adición de ácido resultante con un álcali, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

20 Debe tenerse presente que el equivalente de un ácido puede introducirse en el sistema como sal de adición de ácido de uno de los componentes de la reacción.

Debe además tenerse presente que en algunos casos el anion de una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I puede ser



339 127

cambiado por otros aniones mediante una doble reacción de descomposición.

El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse calentando una sal de adición de ácido, preferentemente el clorhidrato, del componente amínico [compuestos II en los que A = hidrógeno o compuestos III en los que B = hidrógeno] junto con el componente ciano [compuestos III en los que B = el radical N-ciano-carboxamidina o compuestos II en los que A = el radical N-ciano-carboxamidina] hasta una temperatura elevada hasta que la mezcla funde completamente. La reacción en el material fundido resultante tiene lugar entre 140° y 200°C y tiene una duración de 1 a 5 horas. La mezcla de la reacción generalmente cristaliza completamente o se solidifica formando una masa vítrea al enfriar.

De acuerdo con otro método de este procedimiento se calienta el componente amino y el componente ciano al reflujo durante varias horas en una solución ácida acuosa, por ejemplo ácido clorhídrico 3 N, y seguidamente se concentra la mezcla de la reacción mediante evaporación en un vacío.

El procedimiento del invento arriba indicado proporciona compuestos de fórmula I en la forma de sus sales de adición de ácido, las que pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización de disolventes adecuados, por ejemplo etanol/éter, metanol o agua. Las bases libres correspondientes de fórmula I pueden obtenerse de las sales resultantes mediante tratamiento con un álcali, preferentemente una resina intercambiadora de aniones que ha sido tratada previamente con un álcali. Estas bases libres pueden con-



339 127

vertirse en sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u
orgánicos. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de
sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,
nitríco, fumárico, maleico, tartárico, bencenosulfónico y N-ciclohexil-
5 sulfámico.

Sin embargo, también es posible cambiar el anion de las sales
resultantes mediante una doble reacción de descomposición. Así, por
ejemplo, tratando los clorhidratos con solución acuosa de sulfato de
plata o nitrato de plata se obtienen los sulfatos o nitratos correspon-
10 dientes, en cuyo caso el cloruro de plata de difícil solubilidad resulta
como producto lateral. La reacción de los sulfatos con solución acuosa
de cloruro de bario proporciona en forma análoga los clorhidratos
correspondientes y el sulfato de bario de difícil solubilidad.

Los compuestos de fórmulas II y III usados como materiales
15 iniciales en el procedimiento del invento son conocidos, con la
excepción de la N¹-ciano-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxamida, la
que puede producirse de 3-azabicyclo[3,2,0]heptano y dicianimida como
sigue: Se calientan dicianimida de sodio y clorhidrato de 3-azabicyclo-
[3,2,0]heptano, por ejemplo, hasta ebullición al reflujo durante
20 aproximadamente 5 horas en un disolvente adecuado, por ejemplo n-butanol.

Los derivados de biguanida de fórmula I no han sido
descritos hasta ahora en la literatura. Se caracterizan por valiosas

339 127

- 5 -

11



2385/I

propiedades farmacodinámicas. Así en ensayos efectuados con animales diabéticos exhiben un pronunciado efecto de reducción del azúcar de la sangre que es de larga duración y que se produce aún cuando se aplican dosis bajas. Su toxicidad es relativamente baja en comparación con otros compuestos de guanidina. Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus en seres humanos, en cuyo caso pueden usarse por sí mismos o en mezcla con otros medicamentos que tienen un efecto antidiabético, por ejemplo ureas sulfonílicas, y se aplican preferentemente per os. Una dosificación diaria de promedio adecuada es de 50 a 1000 mg.

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los derivados de biguanida del invento o sus sales de adición de ácido hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, con los adyuvantes inorgánicos u orgánicos usuales que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Son preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Aparte de adyuvantes, por ejemplo pirrolidona polivinílica, celulosa metílica, talco, almidón de maíz, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, las preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.



1964

2385/I

- 6 -
339 127

EJEMPLO 1: N-guanil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxamida.

Se trituran 13.3 g de clorhidrato de 3-azabicyclo[3,2,0]-
heptano (P.F. 200°) con 8.4 g de dicianidamida y se calienta la mezcla
hasta 160-180° en un baño de aceite durante 2 horas. Después de enfriar
5 se pulveriza el material fundido solidificado y se recrystaliza de
etanol/éter. El clorhidrato del compuesto indicado en el título tiene
un P.F. de 220°.

EJEMPLO 2: N-(N¹-metilguanil)-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxamida.

Se funde mediante calentamiento una mezcla de 3.3 g de
10 clorhidrato de 3-azabicyclo[3,2,0]heptano y 2.5 g de metil-dicianidamida
(P.F. 93-94°) y se calienta hasta 160° durante 3 horas. El material
fundido se solidifica gradualmente en forma cristalina y es recrystalizado
de etanol/éter después de enfriar. El clorhidrato del compuesto indicado
en el título tiene un P.F. de 223-225°.

15 EJEMPLO 3: N-(N¹-metilguanil)-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxamida.

Se mezclan bien 3.0 g de clorhidrato de metilamina con 7.0 g
de N¹-ciano-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxamida y se calienta la
mezcla hasta 190° durante 3 horas, con lo cual el material queda
completamente fundido. Después de enfriar, se pulveriza la masa vítrea
20 solidificada y se recrystaliza de etanol/éter. El clorhidrato del com-
puesto indicado en el título tiene un P.F. de 223-225°.

La N¹-ciano-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxamida usada
como material inicial se produce como sigue:

Se calientan al reflujo 13.0 g de dicianimida sódica y
25 19.4 g de clorhidrato de 3-azabicyclo[3,2,0]heptano en 200 cc de

- 7 -
339 127



2385/I

n-butanol mientras se agita durante 5 horas. Después de enfriar, se filtra la mezcla de la reacción y se extrae el residuo del filtro con etanol caliente. La N¹-ciano-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxamida, con un P.F. de 215-217°, cristaliza al enfriar el filtrado.

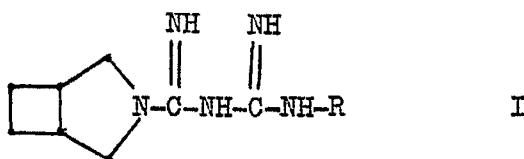
	<u>EJEMPLO 4: Preparación galénica:</u>	<u>Tabletas</u>
5	Clorhidrato de N-guanil-3-azabicyclo[3,2,0]- heptano-3-carboxamida (compuesto del Ejemplo 1)	0.120 g [†])
	aceite de dimetil-silicona	0.0005 g
	estearato magnésico	0.0010 g
10	glicol polietilénico 6000	0.0015 g
	pirrolidona polivinílica	0.0040 g
	talco	0.0050 g
	almidón de maíz	0.010 g
	lactosa	0.0380 g
15		<hr/>
	para una tableta de	0.180 g

[†]) corresponde a 0.10 g de la base libre

339.127
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de -
5. modificaciones de detalle en cuanto no alteren su - principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente - presentada en Suiza, con fecha 13 de abril de 1.966,
10. bajo el número 5343/66, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del re - ferido Invento y por lo que se solicita Patente de - Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIEN -
15. TO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE BIGUANIDA"; ca racterizándose por lo siguiente:

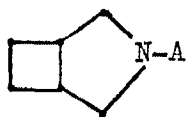
1ª.- Procedimiento para la produc ción de derivados de biguanida de fórmula I,



339 127



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, caracterizado porque se calientan juntamente un compuesto de fórmula II,



II

y un compuesto de fórmula III,

B-NH-R

III

5. en la que R tiene el significado arriba indicado, y uno de los símbolos A y B significa un átomo de hidrógeno, y el otro símbolo significa el radical N-ciano-carboxamídina, en presencia de por lo menos un equivalente de un ácido, y cuando se desea la base libre, se libera el compuesto de fórmula I de la sal de adición de ácido resultante con un álcali.
- 10.

- 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción calentando una sal de adición de ácido del componente amino junto con el componente ciano, hasta una temperatura entre 140° y 200°C.
- 15.

- 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos II con los compuestos III se efectúa a la temperatura de reflujo en una solución acuosa de ácido.
- 20.

339 127

- 10 -

11 ABR. 1931



4ª.- Procedimiento para la producción de derivados de biguanida; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de diez hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.,

11 ABR. 1931

GOMEZ ACEBO Y MODET

Firmado: F. Hernández Ruiz