

352670



352,670

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET  
CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad  
francesa, domiciliada en 14, rue du Val d'Or , SURESNES  
5 ( Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO PARA LA  
PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BIGUANIDA "

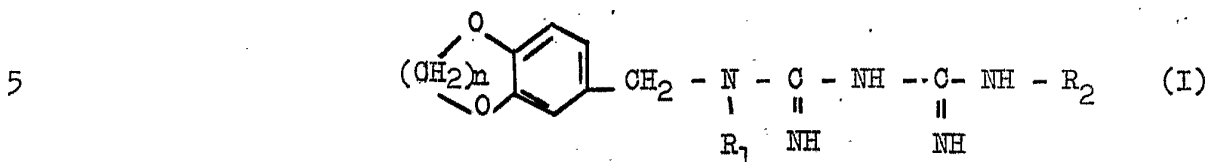
=====

Memoria descriptiva

El registro de la patente de invención que se solicita  
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo  
10 el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento  
para la preparación de nuevos derivados de la biguanida ,  
conforme se describe a continuación.



La presente invención tiene por objeto el procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la biguanida de fórmula general I:



en la cual:

10  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo inferior hasta en 4 átomos de carbono, y  $n$  es un número entero igual a 1 o 2, y de sales de adición ácidas, más especialmente las sales fisiológicamente tolerables, de estos compuestos.

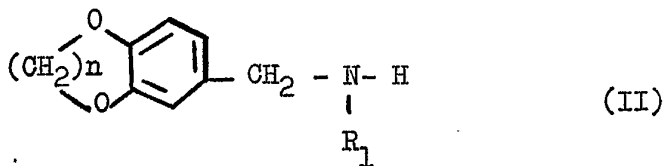
15 Los compuestos de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente tolerables son productos hipoglicemiantes que bajan eficazmente el contenido de glucosa en la sangre, en los mamíferos. Las propiedades antidiabéticas de ciertos compuestos de la biguanida son conocidos [cf, por ejemplo, "Archiv. F. Exp. Pathol. Pharmacol.", 142 (1929), 20 290] y la patente inglesa nº 852.584. Ahora hemos hallado que los derivados metilenedioxi y etilenedioxi tienen una toxicidad más débil y un grado de actividad hipoglicemiante más elevada que aquellos compuestos conocidos de la biguanida; igualmente poseen una actividad reguladora del metabolismo de los lípidos.

25

Los compuestos de esta invención están preparados por métodos conocidos en si mismos. El clorhidrato de una



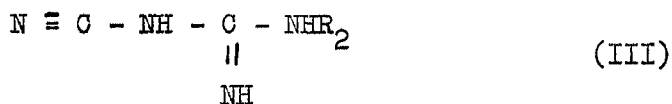
amina de fórmula general II:



5

en la cual n y R<sub>1</sub> tienen las significaciones precedentemente definidas,

se condensa con una dicianidamida de fórmula general III:



10

en la cual R<sub>2</sub> toma uno de los valores que le han sido atribuidos precedentemente, y el clorhidrato de la biguanida de fórmula (I) se recupera de la mezcla reactiva.

15

Las bases de fórmula I dan sales de adición con los ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, lo mismo que con los ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tártrico, cítrico, benzóico, salicílico, metano sulfónico.

20

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran la invención. Todas las partes están expresadas en peso y los puntos de fusión están determinados por el método de Kofler.

25

EJEMPLO 1

Clorhidrato de la N<sub>1</sub> -(metilendioxi-3,4 bencil)  
biguanida



Una mezcla de 56 partes de clorhidrato de piperonilamina y 25 partes de dicianidamida se calientan gradualmente en un baño de aceite, bajo agitación, a 150-160° C y se mantiene a esta temperatura durante una hora aproximadamente, y luego se enfría. El producto de la reacción obtenido se calienta a ebullición con 300 partes de isopropanol. Después del enfriamiento, el producto cristalizado se filtra y se recristaliza en el isopropanol. Se obtienen 15 partes de clorhidrato de N<sub>1</sub>-(metilenodioxo-3,4 bencil) biguanidá, P.F. 172-173° C.

10 EJEMPLOS 2 y 3

Por un procedimiento idéntico al descrito en el ejemplo 1, se han obtenido los compuestos siguientes:

2. El clorhidrato de la N<sub>1</sub>-metil N<sub>1</sub>-(metilenodioxo-3,4 bencil) biguanida, P.F. 199-201° C (alcohol etílico), a partir del clorhidrato de N-metilpiperonilamina y de dicianidamida.

3. El clorhidrato de la N<sub>1</sub>-(metilenodioxo-3,4 bencil) N<sub>5</sub>-metil biguanida, P.F. 190-195° C (alcohol etílico), a partir del clorhidrato de piperonilamina y de N-metil dicianidamida.

20 La toxicidad aguda de los nuevos derivados se ha estudiado en el ratón por vía intraperitoneal y se ha hallado que la DL<sub>50</sub> se sitúa entre 130 y 210 mg/kg.

25 La acción sobre la glicemia se ha puesto en evidencia en la cobaya después de administración subcutánea y oral. Se ha comprobado que la dosis mínima activa varía de 10 a 20 mg/kg por la vía subcutánea y de 25 a 40 mg/kg por la vía oral. La dosis que provoca un descenso de 50% de la glicemia es de 30 a 40 mg/kg por vía subcutánea y de 60 a 80 mg/kg por vía oral. La duración de acción de estos nuevos derivados es par-



5

10

15

20

25

ticularmente larga, el descenso de glicemia alcanza su máximo 5 a 6 horas después de la administración por vía oral y se mantiene durante 8 a 10 horas. Se ha podido observar, igualmente, una actividad interesante de los nuevos derivados sobre el metabolismo de los lípidos. Administrados a dosis de 50 a 100 mg/kg por día durante 10 días en la rata, provoca una disminución en la toma de peso que llega hasta el 50 % respecto a los animales testigos no tratados. Al mismo tiempo se comprueba una disminución significativa de 25 a 35 % de las grasas epididimarias en los animales tratados, que revela la actividad de los nuevos derivados sobre los lípidos de reserva.

Los derivados pueden administrarse para el tratamiento de la diabetes, en el hombre, de preferencia por vía bucal y utilizando dosis de 20 a 200 mg. Pueden asociarse con soportes farmacéuticos apropiados, como por ejemplo, el talco, el almidón, la etilcelulosa o el estearato de magnesio y pueden tomar diversas formas farmacéuticas, como por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, etc.

La presente invención se refiere, igualmente, a los compuestos farmacéuticos destinados al tratamiento de la diabetes y de los trastornos del metabolismo de los lípidos, comprendiendo como principio activo un derivado de fórmula general I o una de sus sales fisiológicamente compatibles, asociado o mezclado a excipientes farmacéuticos apropiados.

#### NOTA DE REIVINDICACIONES

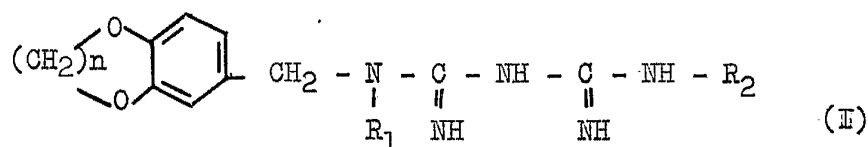
Se reivindica como propio y nuevo a favor de  
SCIENCE UNION ET CIE. SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE,



domiciliada en SURESMES ( Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la biguanida de fórmula general I:

5



en la cual:

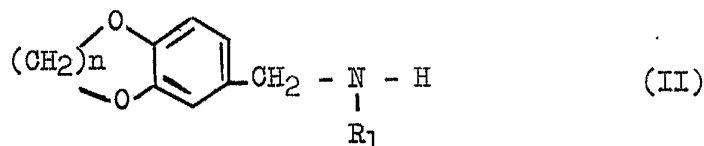
10

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo inferior hasta en 4 átomos de carbono, y

- n es un número entero igual a 1 o 2 ,

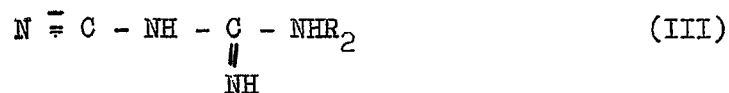
asi como de sus sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos, caracterizado en que se condensa el clorhidrato de una amina de fórmula general II:

15



20

en la cual R<sub>1</sub> y n tienen los significados precedentemente definidos, sobre una dicianidamida de fórmula general III :



25

en la cual R<sub>2</sub> toma uno de los valores precedentemente definidos.

SEGUNDA.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BIGUANIDA "

Tal y como se deja descrito en la memoria preceden-



te que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 10 Abril 1968

P.A. de Science Union et Cie., Sté  
Française de Recherche Médicale

5

Victor Gil Vega

p.p.