

368589

RAN 4060/40

SECCION TECNICA	
ASOCIACION I. P. C.	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE C	H

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

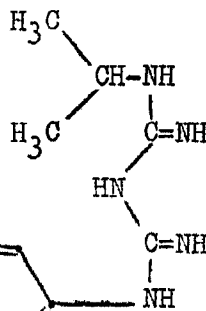
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BIGUANIDA", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

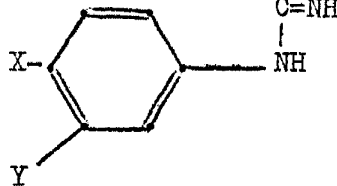
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparacion de complejos con acido bórico de derivados de biguanida. El procedimiento implica la reaccion de derivados de biguanida de la fórmula general

5.



10.

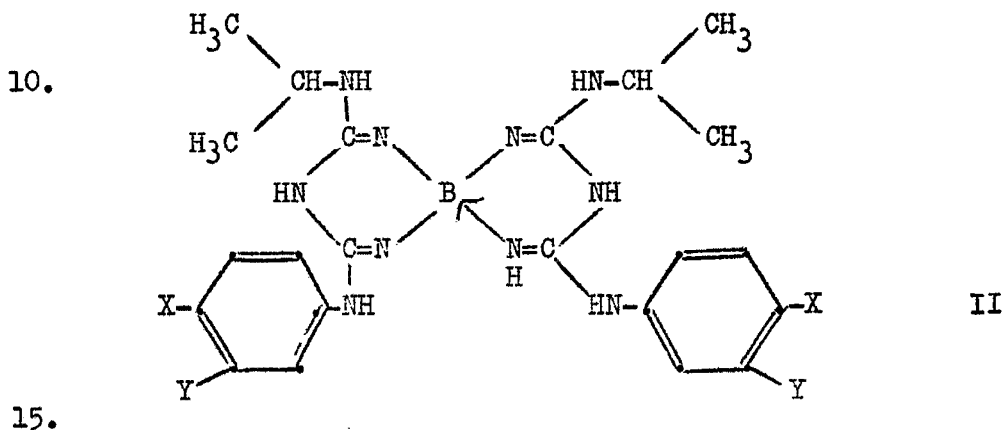


POOR
QUALITY

en la que

X e Y son cada una cloro o bromo,
con ácido bórico, con un éster de ácido bórico, con una
amida de ácido bórico o con un haluro de boro.

5. Los complejos de ácido bórico resultantes
son compuestos nuevos y como tales se consideran parte
del invento. Estos complejos nuevos de ácido bórico pueden re-
presentarse por la fórmula general:



en la que X e Y tienen el mismo significado
que antes.

20. Un grupo preferido de los compuestos englobados
en el ámbito de la fórmula II es la de aquellos en los que
X e Y son iguales. Se prefieren en particular los compues-
tos de la fórmula II en que tanto X como Y son cloro.

- En la forma como aquí se usa, la expresión "ésteres de ácido bórico" denota ésteres de ácido bórico con alcoholes alifáticos de cadena lineal o ramificada, en especial los de 1 a 7 átomos de carbono, como por ejemplo los ésteres
5. metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, butílico terciario, pentílico, etc., lo mismo que los ésteres aralquílicos; en especial los de 1 a 7 átomos de carbono en la porción alquílica y a lo sumo 10 átomos de carbono en la porción
10. arílica, como, por ejemplo, los ésteres bencílicos. Ilustraciones de estos ésteres de ácido bórico son el borato de trianilo, el borato de tributilo, el borato de trietilo y el borato de tribencilo.

- La expresión "haluros de boro" denota los compuestos de cloruro y bromuro, de los que se prefiere particularmente el tricloruro de boro.
- 15.

- La expresión "amidas de ácido bórico" denota derivados triaminoboránicos en los que cada componente de nitrógeno está disubstituido con grupos de alquilo inferior y/o aralquilo, como, por ejemplo, tri-(N-dimetilamino)-
20. -borano, tri-(N-bencilamino)-borano y tri-(N-dietilamino)-borano. En este caso se entiende que la expresión "alquilo inferior" denota una cadena de carbono lineal o ramificada constituida por 1 a 7 átomos de carbono, mientras
25. que la expresión "aralquilo inferior" denota grupos aral-

quílicos con 1 a 7 átomos de carbono en la porción alquílica y a lo sumo 10 átomos de carbono en la porción arílica del grupo.

- La condensación de los compuestos de la fórmula I
5. con el ácido bórico, con los derivados de ácido bórico o con un haluro de boro puede efectuarse en presencia de un disolvente orgánico inerte, a la temperatura ambiente o con calentamiento. Según la naturaleza del compuesto de boro empleado y según las condiciones específicas de reacción
10. establecidas, el tiempo de reacción puede abarcar desde 2 horas hasta 25 horas.

- En el caso de usarse ácido bórico, la reacción se efectúa convenientemente a temperaturas elevadas (de preferencia, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional) y en un disolvente que se destile azeotrópicamente con el agua. Del mismo modo, cuando se usan ésteres de ácido bórico o amidas de ácido bórico, la reacción se efectúa convenientemente con calentamiento (de preferencia, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional).

20. Cuando se utiliza un haluro de boro, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de cualquier agente aceptor de ácido apropiado que sea soluble en el disolvente orgánico utilizado como medio de reacción. En calidad de agentes aceptores de ácido preferidos figuran
25. las aminas terciarias, y se da la máxima preferencia a la

piridina. Se enfría (de preferencia, hasta unos -5°C) una mezcla del disolvente y el agente aceptor de ácido y se añade el haluro de boro. A continuación se calienta despacio la mezcla hasta la temperatura ambiente, se agrega el compues-

5. to de la fórmula I y se hierve la mezcla a temperatura de reflujo por un período de tiempo que se determina según los requerimientos de los materiales de reacción específicos que se empleen.

10. Para los fines de este invento, pueden usarse disolventes orgánicos inertes, como por ejemplo hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.).

15. Los compuestos de la fórmula I que se utilizan como materiales de partida en el procedimiento de este invento son compuestos conocidos y pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de una anilina que esté substituido en la posición 3,4- por cloro y/o bromo con omega-ciano-omega'-isopropilguanidina.

20. Los compuestos de la fórmula II son sustancias de actividad citostática. Se ha comprobado que estos compuestos inhiben la proliferación del tejido hematopoyético en los gatos y los cobayos.

25. El mecanismo leucopoyético del cobayo y del gato reacciona muy sensiblemente a la aplicación de los derivados de biguanida por vía parenteral, conduciendo a una disminución más rápida de la formación leucocitaria que la

administración oral. Las funciones mielopoyéticas y linfopoyéticas se inhiben aproximadamente en la misma extensión. La trombopoyetis no es afectada, y la eritropoyétis solo lo es ligeramente.

5. Los compuestos de la fórmula II obtenidos según el procedimiento de este invento muestran también actividad como antagonistas del ácido fólico. La acción de estos... compuestos sobre la función hematopoyética del cobayo queda neutralizada por cantidades correspondientes de leucoborina (ácido formiltetrahidroftálico).
10. Así, por ejemplo, 10 mg/kg del compuesto de la fórmula II en que X e Y significan cloro, administrados diariamente por vía bucal conducen a una disminución muy rápida de los leucocitos en la sangre periférica. Si cada vez, 30 minutos antes de la administración
15. peroral del complejo anterior de ácido bórico se inyecta una dosis de 20 mg/kg de leucoborina por vía intraperitoneal, se puede evitar por complejo el descenso de los leucocitos. En el caso de la aplicación parenteral, 5 mg/kg por vía intraperitoneal del mismo complejo de ácido bórico conducen
20. a una caída de los leucocitos. La leucoborina, en dosis de 20 mg/kg por vía intraperitoneal neutraliza por completo este efecto.

- Los compuestos producidos valiéndose del procedimiento de este invento manifiestan también actividad anti-malárica.
25. Así, el compuesto de la fórmula II en que X e Y

son cloro mostró, en una prueba de 3 días sobre ratones, utilizando dosis diarias de 50 mg/kg por via bucal, actividad contra el Plasmodium berghei.

5. La toxicidad aguda del compuesto de la fórmula II en que X e Y significan cloro se ensayó en el ratón, la rata y el cobayo. La tabla que sigue registra los resultados de estas pruebas:

	<u>Especies</u>	DL ₅₀ mg/kg (24h)
10.	ratón i.p.	500
	p.o.	240
	rata i.p.	> 2000
	p.o.	1400
	cobayo i.p.	1000
	p.o.	250

15. Los resultados de las pruebas de toxicidad demuestran que en el ensayo agudo, en el cual los resultados se registran 24 horas después de la administración del compuesto en examen, el compuesto de la fórmula II en que X e Y son cloro resulta una substancia solo ligeramente tóxica.

20. Los compuestos de la fórmula II pueden usarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos en los que el nuevo derivado de biguanida esté combinado con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, orgánico o inorgánico, que sea apto para aplicación enteral o parenteral.

25. Para la finalidad de este invento, pueden usarse vehículos

inertes como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábica, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden formularse en forma sólida (por ejemplo,

5. de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y/o contener aditivos... tales como agentes de conservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados farmacéuticos que contienen los compuestos de la fórmula II pueden contener también otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 10.

- Las formas adecuadas de dosificación farmacéutica
15. contienen alrededor de 20 mg del material activo. Los preparados pueden administrarse por vía enteral o parenteral, con una gama de dosificación individual de 0,2 mg a 2 mg aproximadamente por kg de peso corporal y por día. En el caso de la aplicación oral, las cantidades de sustancia activa indicadas pueden administrarse varias veces al día.
 20. No obstante, las gamas de dosificación que aquí se indican son solo demostrativas y pueden variarse en más o en menos según las circunstancias particulares de cada caso.

EJEMPLO 1

- En un matraz redondo de 750 cc que lleve un aparato Soxhlet cargado de cloruro cálcico, se hierven en reflujo durante 7 horas (temperatura del baño, 115° C) 144,1 g de N¹-(3,4-diclorofenil)-N⁵-isopropilbiguanida con 7,73 g de ácido bórico en 350 cc de benceno absoluto. Al cabo de unos 15 minutos el ácido bórico entra en disolución y después de 3½ a 4 horas cristaliza el complejo de ácido bórico. Se añaden 3,865 g más de ácido bórico y se hierve el conjunto en reflujo durante una noche. Por último se agregan todavía 3,865 g de ácido bórico y se hierve por 7 horas más. Separando por succión el precipitado cristalino, se obtienen, después de recristalización en dimetilformamida y acetona, 106,3 g del complejo con ácido bórico de N¹-(3,4-diclorofenil)-N⁵-isopropilbiguanida.
- 10.
- 15.
- 20.

Espectro ultravioleta = $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 270$ milimicras; $\epsilon = 64\ 800$.

- La N¹-(3,4-diclorofenil)-N⁵-isopropilbiguanida utilizada como material de partida puede prepararse así:
- 25.

- Se mezclan 110 g de 3,4-dicloroanilina con 70 g de omega-ciano-omega'-isopropilguanidina y, después de añadir 500 cc de 2-etoxi-etanol, se calienta a 150° C en baño de aceite durante 12 horas. La N¹-(3,4-diclorofenil)-N⁵-isopropilbiguanida que se precipita en forma cristalina con el enfriamiento de la mezcla reaccional, funde, después de recristalización en etanol acuoso, 120-121°C.
- 5.

EJEMPLO 2

- De manera análoga a la del Ejemplo 1 puede prepararse, a partir de N¹-(3,4-dibromofenil)-N⁵-isopropilbiguanida y ácido bórico, el respectivo complejo de ácido bórico, con punto de fusión de 230°C. La N¹-(3,4-dibromofenil)-N⁵-isopropilbiguanida utilizada como material de partida puede obtenerse tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.
- 10.

15. EJEMPLO 3

- Se disuelven en 80 cc de tolueno absoluto 11,52 g de N¹-(3,4-diclorofenil)-N⁵-isopropilbiguanida y se trata la solución con 4,6 g de borato de tributilo. A continuación se hierve en reflujo por 15 horas la solución límpida. El butano originado se absorbe por medio de cloruro cálcico anhidro en un aparato Soxhlet. Después de una noche de reposo, se separa el precipitado por succión, con lo que se obtienen 8,9 g del complejo de ácido bórico.
- 20.

Espectro ultravioleta = $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 270$

milimicras; $\epsilon = 64\ 800$.

La N^1 -(3,4-diclorofenil)- N^5 -isopropilbiguanida utilizada como material de partida puede obtenerse del modo que está descrito en el Ejemplo 1.

5.

EJEMPLO 4

Se hierven en reflujo 5,76 g de N^1 -(3,4-diclorofenil)- N^5 -isopropilbiguanida con 50 cc de benceno absoluto y 1,43 g de tris-N-dimetilaminoborano hasta que ya no se origina más dimetilamina (3 horas). Luego se concentra la solución en vacío y se recristaliza el residuo en metanol/acetona.

10.

Espectro ultravioleta = $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 270$
milimicras; $\epsilon = 64800$.

15.

La N^1 -(3,4-diclorofenil)- N^5 -isopropilbiguanida puede obtenerse como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

Se disuelven en 10 cc de tolueno absoluto 1,17 g de tricloruro bórico y se instila una mezcla, enfriada hasta -20°C , de 10 cc de piridina y 40 cc de tolueno absoluto. Se calienta despacio la solución límpida hasta la temperatura ambiente, se la trata con 5,76 g de N^1 -

20.

(3,4-diclorofenil)-N⁵-isopropilbiguanida y se hierve en reflujo por 2 horas. Se recoge con acetato de etilo el precipitado resultante, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo se re-cristaliza en alcohol/agua.

5.

Espectro ultravioleta = $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 270$
milimicras; $\epsilon = 64800$.

EJEMPLO 6

10. Se preparan pastillas de la composición siguiente:

Complejo de ácido bórico según el

Ejemplo 2	20 mg
Avicel	110 mg
Almidón de maíz	9 mg
15. Estearato de magnesio	1 mg

EJEMPLO 7

Se preparan grageas resistentes a los jugos gástricos, de la composición siguiente:

20. Complejo de ácido bórico según el	
Ejemplo 2	20 mg
Avicel	129 mg
Ftalato de acetato de celulosa	9,24 mg
Aceite de ricino (endurecido)	4,76 mg

	Azúcar (cristalino)	119,15 mg
	Almidón de Arroz	7 mg
	Talco	7 mg
	Lactosa	2 mg
5.	Goma arábiga	0,85 mg
	Parafina (sólida y flúida)	vestigios.

EJEMPLO 8

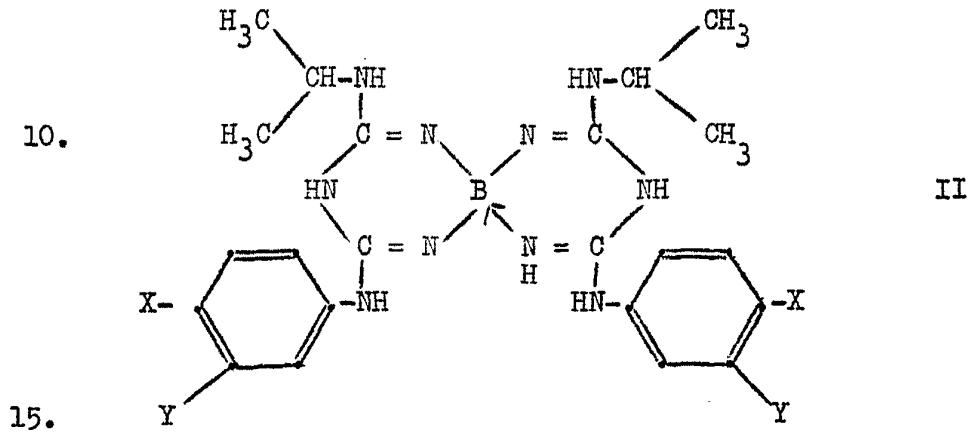
Se prepara una solución para ampollas, de la composición siguiente:

10.	Complejo de ácido bórico según el Ejemplo 2	20 mg
	Propilenglicol	881 mg
	Acido acético (al 100 %)	2,4 mg
	Lejía l-n de sosa cáustica hasta pH 8,0 c.s.	
15.	Alcohol bencílico	15 mg
	Agua destilada hasta	1 cc

REIVINDICACIONES

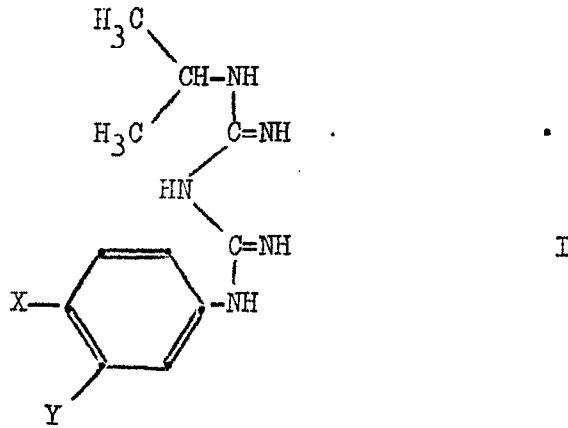
Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 9538/68 del 21.6.68.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de biguanida de la fórmula general



en la que X e Y son cada una cloro o bromo, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



10.

en la que X e Y tienen el mismo significado que antes,
con ácido bórico, un éster de ácido bórico, una amida de ácido bórico o un haluro de boro.

15.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte.

20.

3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula I con ácido bórico en presencia de un disolvente orgánico inerte que destile azeotrópicamente con el agua.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que el disolvente orgánico inerte es el benceno.
5. 5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula I con un éster de ácido bórico en presencia de tolueno.
10. 6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que el éster de ácido bórico es el borato de tributilo.
7. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula I con una amida de ácido bórico, en presencia de benceno.
15. 8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado en que la amida de ácido bórico es el tri-(N-dimetilamino)-borano.
20. 9. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula I con un haluro de boro, en presencia de un disolvente orgánico inerte y de un agente aceptor de ácido que sea soluble en el disolvente.
10. Un procedimiento como se define en la reivindicación

ción 1, caracterizado en que el haluro de boro es el tricloruro de boro.

5. 11. Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado en que el disolvente es el tolueno.

12. Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado en que el agente aceptor de ácido es la piridina.

10. 13. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula I en el que tanto X como Y son cloro.

15. 14. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula I en que tanto X como Y son bromo.

20. 15. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula I en el que X es bromo e Y es cloro.

16. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula I en el que X es cloro e Y es bromo.

17. Un procedimiento para la preparaci3n de derivados de biguanid3a.

Seg3n se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 p3ginas foliadas y escritas a m3quina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Junio de 1969

p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: ROQUE S3NIZ HERRERO