

Int. Cl.: C07C11/061B



1072

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

401124

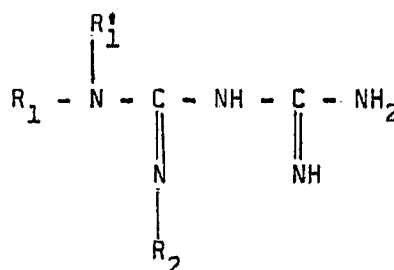
MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona
lidad alemana, domiciliada en l Berlin
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14 (Alemania); por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BI
GUANIDAS SUSTITUIDAS".

....._o000_o.....

De la clase de sustancias de las biguanidas sutitui-
das se utilizan tres compuestos para el tratamiento de la Dia-
betes mellitus. Estos son 1-butilbiguanida, 1-β-fenetilbigua-
nida (Phenformin) y 1,1-dimetilbiguanida (Metformin). Es ca-
racterística de los tres compuestos citados su pequeña ampli-
tud terapéutica y su incompatibilidad gastrointestinal.

Se ha encontrado ahora que biguanidas sustituidas
en posiciones 1,2 de la fórmula general I

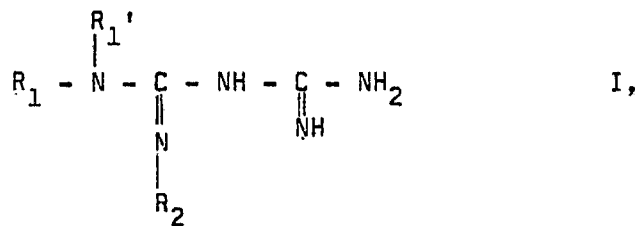
10





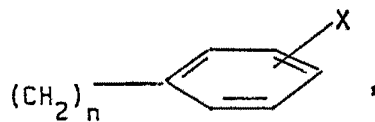
muestran una disminución en la sangre igualmente buena o mejor que la de los productos comerciales arriba citados, pero los superan en un valor varias veces mayor en cuanto a la amplitud terapéutica. Así, por ejemplo, para la 1-butylbiguanida la DL₅₀ en el ratón es de 346 mg/kg, mientras que las nuevas 1,2-biguanidas son soportadas sin ningún daño en dosis de 2 g/kg.

Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de biguanidas sustituidas de la fórmula general I



en que

R₁ significa un grupo hidrocarbonado con 1 a 12 átomos de carbono de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado, que puede estar sustituido por uno o varios átomos de flúor, un grupo cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono o un radical arilo o aralcohilo del tipo

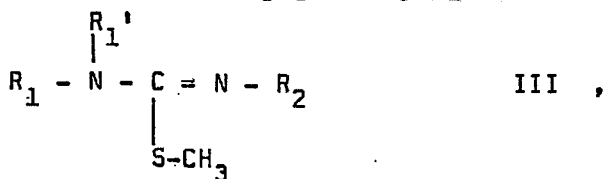


en que n es 0, 1, ó 2, y X es hidrógeno o halógeno;

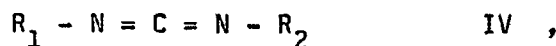
R₁' significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado con 1 a 12 átomos de carbono de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado; o



401124

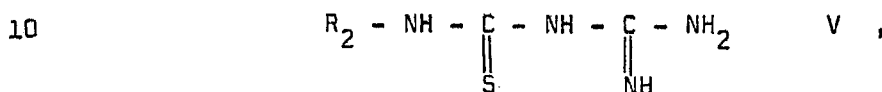


5 en que R_1 , R_1' y R_2 tienen los significados anteriores, en presencia de una amina terciaria, o una carbodiimida de la fórmula general IV

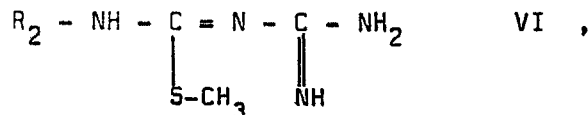


en que R_1 y R_2 tienen los significados anteriores, o

b) haciendo reaccionar una guaniltiourea de la fórmula general V



10 en que R_2 tiene los significados anteriores, o una de sus sales, en presencia de una sal de metal pesado así como en caso deseado en presencia de una amina terciaria; o una
 15 guanilisotiourea de la fórmula general VI



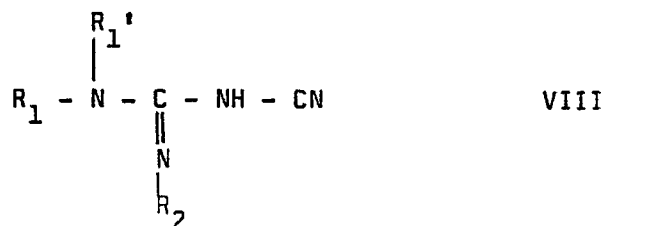
en que R_2 tiene los significados anteriores, o una de sus sales, con una amina de la fórmula general VII



20 en que R_1 y R_1' tienen los significados anteriores; o



c) haciendo reaccionar una cianguanidina de la fórmula general VIII



5

en que R₁, R₁' y R₂ tienen los significados anteriores, con una sal amónica en un disolvente de elevado punto de ebullición a temperatura elevada;

10

y eventualmente liberando desde las sales por adición de ácido obtenidas según los modos a) hasta c), con una base fuerte, la base libre de la fórmula I y/o eventualmente transformando la base libre con ácidos orgánicos o inorgánicos en las sales por adición de ácido.

15

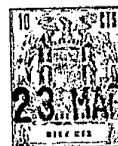
Las reacciones de acuerdo con a) y b) se llevan a cabo en general en disolventes. En calidad de disolventes entran en consideración por ejemplo: alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o etilenglicol; éteres cíclicos, tales como tetrahydrofurano o dioxano; hidrocarburos, tales como nitrobenzeno o anisol; además dimetilformamida y dimetilsulfóxido; y también agua. Se pueden utilizar asimismo mezclas de disolventes.

20

25

En calidad de metales u óxidos metálicos en la reacción de una tiourea con guanidina de acuerdo con el modo a) entran en consideración, por ejemplo, níquel Raney, óxido de plomo y óxido de mercurio. La duración de la reacción depende de la temperatura de reacción. La temperatura puede ser hecha

- 6 - 401124



1972

variar ampliamente. Así, por ejemplo, se puede trabajar a la temperatura ambiente, pero también a temperatura más elevada, por ejemplo a 30 hasta 180°C.

5 La reacción de una isotiourea con guanidina de acuerdo con el modo a) se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria a temperaturas elevadas, especialmente a 100 hasta 150°C.

10 Con una amina terciaria se deben entender todas las aminas terciarias conocidas, tales como por ejemplo trietilamina, trimetilamina, etildisopropilamina, azabicyclononano, piridina, quinoleína, etc.

También en el caso de la reacción de una guaniltio urea con una amina de acuerdo con el modo b) se ha mostrado como favorable la adición de una amina terciaria.

15 Como sal de metal pesado en la reacción de una guaniltiourea de acuerdo con el modo b) entra en consideración por ejemplo nitrato de plata o cloruro de mercurio divalente. La reacción se hace posible dentro del margen de temperaturas de -50 hasta +100°C, preferiblemente a aproximadamente 20 -20 hasta +50°C.

Cuando se debe hacer reaccionar una carbodiimida con guanidina de acuerdo con el modo a) o una guanilisotiourea con una amina de acuerdo con el modo b), se deben utilizar temperaturas más elevadas, preferiblemente temperaturas hasta 25 del punto de ebullición del correspondiente disolvente o de la correspondiente mezcla de disolventes. Partiendo de la carbodiimida, sólo se pueden preparar biguanidas disustituídas en

23 MAR 1972

401124

posiciones 1,2.

Una cianguanidina de la fórmula general VIII se ha-
ce reaccionar de acuerdo con el invento según el modo c) con
una sal amónica en un disolvente de elevado punto de ebulli-
ción a temperatura elevada. En calidad de sales amónicas en-
5 tran en consideración, por ejemplo, cloruro amónico, nitrato
amónico, sulfato amónico, fosfato amónico y otras sales de
amonio. Como disolventes de elevado punto de ebullición son
apropiados, por ejemplo, nitrobenzeno, anisol, dimetilsulfó-
10 xido, orto-diclorobenceno y triamida de ácido hexametilfosfó-
rico. La reacción se efectúa a temperaturas por encima de
100°C, de modo preferible entre 110 y 150°C.

Las nuevas biguanidas sustituidas en posiciones 1, 2
poseen una actividad de disminución del azúcar en la sangre
15 al menos tan buena como la de las biguanidas sustituidas en
posición 1 conocidas. Las nuevas sustancias, no obstante, son
superiores a las sustancias conocidas por el hecho de que son
menos tóxicas.

Para la determinación de la toxicidad de acuerdo
20 con Kärber (L. Ther. Grundlagen der experimentellen Arzneimi-
ttelforschung, Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1965)
77 -79) las sales por adición de ácido fueron disueltas en
agua y fueron administradas por vía oral en diferentes dosis
a grupos, cada uno de tres ratones. Cinco días después de la
25 administración de la sustancia se determinó el número de los
animales supervivientes. En la siguiente tabla se comparan los
valores de DL₅₀ de algunos compuestos de acuerdo con el inven-

- 8 401124



to con los valores de DL_{50} de Phenformin y de l-butilbiguanida. Los valores de DL_{50} se referían en cada caso a la base libre.

	<u>Sustancia</u>	<u>DL_{50} $\frac{\mu\text{g}}{\text{kg}}$</u>
	1,2-di-isopropilbiguanida	>2
5	1-etil-2-n-butilbiguanida	>2
	1-metil-2- β -fenetilbiguanida	2,834
	1,1,2-trietilbiguanida	>2
	1-metil-2-n-propilbiguanida	>2
	Phenformin	0,55
10	l-butilbiguanida	0,346

Las nuevas sustancias activas o las sales farmacéu-
ticamente aceptables de las mismas pueden ser administradas
por vía oral. Para la formación de sales se pueden utilizar
ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente inocuos, tales
15 como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci-
do nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansul-
fónico, ácido para-toluensulfónico, ácido naftalén-1,5-di-
sulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, áci-
do tartárico, ácido maleico y ácido nicotínico.

20 La formulacion o transformación de las sustancias
se puede efectuar sin aditivos o con los aditivos, sustancias
excipientes, agentes correctores del sabor, etc., usuales en
la farmacia galénica, a saber, por ejemplo, en forma de polvo,
en forma de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, en forma de
25 suspensiones o de soluciones.

7
23 MAR 1972
BIBLIOTECA
NACIONAL
MEXICO

- 9 -

401124

Formas de unidad de dosificación apropiadas, tales como grageas o tabletas, contienen preferiblemente de 5 a 200 mg de la sustancia activa de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1

5 Bromhidrato de 1,2-di-isopropilbiguanida.

22,9 g (240 milimoles) de clorhidrato de guanidina en 240 ml de etanol absoluto son añadidos a una solución de 5,52 g (240 milimoles) de sodio en 240 ml de etanol absoluto. El cloruro de sodio precipitado es centrifugado, la solución
10 de guanidina es decantada y es mezclada bajo agitación con 38,4 g (240 milimoles) de di-isopropiltiourea y 110 g (500 milimoles) de óxido de mercurio amarillo. Se agita durante 60 horas, se filtra, se mezcla con ácido bromhídrico al 64% hasta

15 El producto bruto cristalino es lavado con etanol frío y es recristalizado una vez en etanol caliente.

Rendimiento: 17,6 g = 28% de la teoría.

Punto de fusión: 247-248°C.

EJEMPLO 2

20 Bromhidrato de 1,2-dietilbiguanida.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 1, con dietiltiourea.

Rendimiento: 32% de la teoría.

Punto de fusión: 204°C (en etanol).



401124

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 1,2-di-n-butilbiguanida.

0,715 g (7,5 milimoles) de clorhidrato de guanidina, 1,54 g (10 milimoles) de di-n-butilcarbodiimida, 5 ml
5 de agua y 15 ml de metanol son calentados bajo reflujo durante 16 horas. Después de la concentración por evaporación, el residuo oleoso es recogido en 15 ml de agua y es extraído tres veces, cada vez con 20 ml de éter, con el fin de eliminar la 1,2-di-n-butilurea formada como subproducto. La fase acuosa es
10 mezclada con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4 y cristaliza al concentrar por evaporación. El producto bruto, de punto de fusión 102-105°C, todavía está impurificado con clorhidrato de guanidina y pequeñas cantidades de 1,2-di-n-butilurea. Se suspende en cloroformo anhidro, se separa por
15 filtración el clorhidrato de guanidina remanente, se concentra por evaporación la solución en cloroformo y se recristaliza en acetonitrilo el residuo sólido.

Rendimiento: 0,42 g = 23% de la teoría.

Punto de fusión: 131-133°C.

20 EJEMPLO 4

Clorhidrato de 1,2-di-n-butilbiguanida.

1,88 g (10 milimoles) de 1,2-di-n-butiltiourea son disueltos en 10 ml de etanol absoluto y son calentados a 90°C en autoclave durante 12 horas con un exceso (4,7 g) de cloruro de metilo. Después del enfriamiento, se concentra por eva-
25 poración hasta sequedad y se mezcla el clorhidrato, de 1,2-di-n-



401124

butil-S-metilisotiourea resultante con 0,95 g (10 milimoles) de clorhidrato de guanidina y 20 ml de trietilamina y se calienta en autoclave durante 6 horas a 120°C. El producto bruto es concentrado por evaporación hasta sequedad y el residuo sólido es extraído por agitación tres veces, cada vez con 20 ml de cloroformo anhidro. Los extractos en cloroformo son concentrados por evaporación y el residuo sólido es recristalizado en acetonitrilo.

Rendimiento: 1,13 g = 45% de la teoría.
Punto de fusión: 131-132°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 5

Nitrato de 1-etil-2-(2-metilbutil)-biguanida.

17,7 g (100 milimoles) de carbonato de 1-etil-3-guaniltiourea son disueltos en caliente en 400 ml de etanol, son mezclados a 10°C con 19,2 g (220 milimoles) de 2-metilbutilamina y son enfriados a 0-5°C. A 15°C, en el espacio de una hora, se agregan 38 g (220 milimoles) de nitrato de plata en 1400 de etanol y se agita posteriormente durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Iones plata en exceso son eliminados en forma de sulfuro por medio de sulfuro de hidrógeno, y se concentra el producto filtrado hasta sequedad. El producto bruto es recristalizado en un poco de agua y luego en acetonitrilo.

Rendimiento: 8,7 g = 33% de la teoría.
Punto de fusión: 133,5-134,5°C.

EJEMPLO 6

Nitrato de 1,1-dimetil-2-etilbiguanida



El compuesto se prepara análogamente al Ejemplo 5, con dimetilamina.

Rendimiento: 36% de la teoría.

Punto de fusión: 159 - 160°C (en etanol).

5 EJEMPLO 7

Nitrato de 2-metil-1,1-dietilbiguanida.

El compuesto se prepara de modo análogo al Ejemplo 5, a partir de 1-metil-3-guaniltiourea y dietilamina.

Rendimiento: 6% de la teoría.

10 Punto de fusión: 133°C (en acetonitrilo/éter).

EJEMPLO 8

Nitrato de 2-etil-1-metil-1-isopropilbiguanida.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 5, con metil-isopropilamina.

15 Rendimiento: 27% de la teoría.

Punto de fusión: 161-162°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 9

Nitrato de 2-metil-1-metil-1-fenilbiguanida.

16,3 g (100 milimoles) de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea son disueltos en caliente en 400 ml de etanol, son mezclados a 10°C con una mezcla de 10,7 g (100 milimoles) de N-metilanilina y 12,1 g (120 milimoles) de trietilamina y son enfriados a 0-5°C. La adición de 220 milimoles de nitrato de plata y el posterior tratamiento se efectúan tal como se describe en el Ejemplo 5. El nitrato de trietilamonio que re-

20

25



El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de 1-metil-3-guaniltiourea y β -fenetilamina.

Rendimiento: 27% de la teoría.

Punto de fusión: 117-118°C (en etanol)

5 EJEMPLO 14

Nitrato de 1,1,2-trietilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con dietilamina.

Rendimiento: 22% de la teoría.

10 Punto de fusión: 183-184°C (en etanol).

EJEMPLO 15

Nitrato de 2-etil-1,1-di-n-propilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con di-n-propilamina.

15 Rendimiento: 38% de la teoría.

Punto de fusión: 166-167°C (en etanol)

EJEMPLO 16

Nitrato de 2-etil-1,1-di-n-butilbiguanida.

20 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con di-n-butilamina.

Rendimiento: 50% de la teoría.

Punto de fusión: 140°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 17

Nitrato de 1,1-dietil-2-alilbiguanida.



El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de 1-alil-3-guaniltiourea y dietilamina.

Rendimiento: 8% de la teoría.

Punto de fusión: 154°C (en etanol-bencina).

5 EJEMPLO 18

Nitrato de 1-etil-2-n-propilbiguanida.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 5, con n-propilamina.

Rendimiento: 11% de la teoría.

10 Punto de fusión: 134°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 19

Nitrato de 1-etil-2-ciclopropilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con ciclopropilamina.

15 Rendimiento: 29% de la teoría.

Punto de fusión: 118-119°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 20

Nitrato de 1-etil-2-n-butilbiguanida.

20 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con n-butilamina.

Rendimiento: 28% de la teoría.

Punto de fusión: 99°C (en acetato de etilo/etanol).

25 La recristalización en etanol en presencia de un poco de ácido nítrico concentrado proporciona el dinitrato, punto de fusión: 164-165°C.



EJEMPLO 21

Nitrato de 1-etil-2-sec-butilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con sec-butilamina.

5

Rendimiento: 20% de la teoría.

Punto de fusión: 183°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 22

Nitrato de 1-etil-2-isobutilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5 con isobutilamina.

10

Rendimiento: 18% de la teoría.

Punto de fusión: 138-139°C. (en acetonitrilo).

EJEMPLO 23

Nitrato de 1-etil-2-ter-butilbiguanida.

15

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con ter-butilamina.

Rendimiento: 35% de la teoría.

Punto de fusión: 186°C (en etanol).

EJEMPLO 24

20

Nitrato de 1-etil-2-isopentilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con isopentilamina.

Rendimiento: 13% de la teoría.

Punto de fusión: 120-122°C. (en acetonitrilo)



401124

EJEMPLO 25

Nitrato de 1-etil-2-ciclopentilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con ciclopentilamina.

5 Rendimiento: 13% de la teoría.

Punto de fusión: 157-158°C (en agua).

EJEMPLO 26

Nitrato de 1,2-di-n-propilbiguanida.

10 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de 1-n-propil-3-guaniltiourea y n-propilamina.

Rendimiento: 52% de la teoría.

Punto de fusión: 137°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 27

Nitrato de 1-n-propil-2-isopropilbiguanida.

15 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de 1-n-propil-3-guaniltiourea e isopropilamina.

Rendimiento: 26% de la teoría.

Punto de fusión: 178°C (en etanol).

EJEMPLO 28

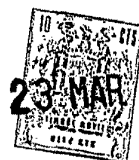
20 Nitrato de 2-etil-1-para-clorofenilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con paracloroanilina.

Rendimiento: 18% de la teoría.

Punto de fusión: 148-149°C (en acetonitrilo)

401124



J2

EJEMPLO 29

Nitrato de 2-etil-1-para-clorobencilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con para-clorobencilamina.

5 Rendimiento: 25% de la teoría.

Punto de fusión: 157-158°C (en etanol)

EJEMPLO 30

Nitrato de 2-etil-1-β-fenetilbiguanida.

10 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con β-fenetilamina.

Rendimiento: 14% de la teoría.

Punto de fusión: 118-119°C (en etanol).

EJEMPLO 31

Clorhidrato de 1-etil-2-n-butilbiguanida.

15 29,3 g (165 milimoles) de carbonato de 1-etil-3-guaniltiourrea son disueltos en caliente en 300 ml de etanol y son enfriados a la temperatura ambiente. Se añaden de una sola vez 33 ml (330 milimoles) de n-butilamina y se añade luego gota a gota en el espacio de media hora, a como máximo
20 30°C, una solución de 45 g (165 milimoles) de sublimado en 150 ml de etanol. Se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se separa por centrifugación el sulfuro de mercurio y se concentra hasta consistencia siruposa la solución alcohólica.

25 Con adición de carbón se recristaliza en 100 ml de acetonitrilo hirviendo.

Rendimiento: 37% de la teoría.

401124



Punto de fusión: 132-133°C (en acetonitrilo)

EJEMPLO 32

Nitrato de 2-n-butil-1-para-clorofenilbiguanida:

5 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de carbonato de 1-n-butil-3-guaniltiourea y para-clorofenilalanilina.

Rendimiento: 50% de la teoría.

Punto de fusión: 156-157°C. (en acetonitrilo)

10 El carbonato de 1-n-butil-3-guaniltiourea fue preparado de acuerdo con un procedimiento conocido en la bibliografía, a partir de isotiocianato de butilo y clorhidrato de guanidina..

Rendimiento: 33% de la teoría.

Punto de fusión: 82-83°C

15 EJEMPLO 33

Clorhidrato de 1-etil-2-n-hexilbiguanida.

20 17,7 g (100 milimoles) de carbonato de 1-etil-3-guaniltiourea son disueltos en caliente en 400 ml de etanol, son mezclados a 10°C con 22,2 g (220 milimoles) de n-hexilamina y son enfriados a 0-5°C. A una temperatura de como máximo 15°C se añaden, en el espacio de una hora, 38 g (220 milimoles) de nitrato de plata en 1400 ml de etanol y se agita posteriormente durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Iones plata en exceso son eliminados en forma de sulfuro de plata por medio de



sulfuro de hidrógeno; el producto filtrado es concentrado hasta consistencia oleosa, es disuelto en un poco de agua y es vertido sobre una columna con 220 g de un intercambiador de aniones fuertemente básico (intercambiador de iones III, Merck AG) en la forma OH^- . Se eluye con 500 ml de agua, se concentra hasta sequedad y se concentra hasta sequedad varias veces en presencia de 100 ml de ciclohexano, con el fin de eliminar la n-hexilamina en exceso. La base libre pura resultante de la 1-etil-2-n-hexilbiguanida es transformada, con la cantidad calculada de ácido clorhídrico 1 N, en el clorhidrato, que cristaliza al concentrar por evaporación la solución acuosa.

Rendimiento: 23% de la teoría.

Punto de fusión: 124-125°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 34

Clorhidrato de 1-metil-2-n-propilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourrea y n-propilamina.

Rendimiento: 29% de la teoría.

Punto de fusión: 178-179°C (en etanol).

EJEMPLO 35

Clorhidrato de 1-metil-2-n-butilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourrea y n-butilamina.

Rendimiento: 70% de la teoría.

Punto de fusión: 134°C (en isopropanol)



EJEMPLO 36

Clorhidrato de 1-metil-2-n-hexilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y n-hexilamina.

5 Rendimiento: 13% de la teoría.

Punto de fusión: 112-113°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 37

Clorhidrato de 1-etil-2-alilbiguanida.

10 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, con alilamina.

Rendimiento: 34% de la teoría.

Punto de fusión: 155-156°C. (en isopropanol).

EJEMPLO 38

Clorhidrato de 1-alil-2-ciclopropilbiguanida.

15 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33 a partir de carbonato de 1-alil-3-guaniltiourea y ciclopropilamina.

Rendimiento: 28% de la teoría.

Punto de fusión: 164-165°C (en acetonitrilo).

20 EJEMPLO 39

Yodhidrato de 1-etil-2-isopropilbiguanida

9,2 g (30 milimoles) de yodhidrato de 2-metil-1-etil-guanilisotiourea son agitados con 30 ml de agua y 11,8 g (200 milimoles) de isopropilamina durante 48 horas a 30°C y luego durante 2 horas a la temperatura de ebullición. Se eliminan la

25



isopropilamina en exceso, metilmercaptano y agua. Al residuo oleoso se añaden 2 ml de solución acuosa concentrada de yoduro de sodio, y luego hasta tanto que resulta una solución transparente. El producto cristaliza al reposar en la nevera y es recrystalizado en acetona-bencina.

5

Rendimiento: 3,05 g = 32% de la teoría.

Punto de fusión: 167-168°C.

EJEMPLO 40

Nitrato de 1-metil-2-etilbiguanida.

10

2,52 g (20 milimoles) de 1-metil-2-etil-3-cianguanidina, 1,76 g (22 milimoles) de nitrato de amonio y 25 mg de ácido para-toluensulfónico son calentados a 130°C durante 48 horas, bajo agitación, en 15 ml de nitrobenzono anhidro. La solución enfriada es extraída por agitación dos veces, cada vez con 25 ml de agua. Las fases acuosas reunidas son extraídas por agitación con éter, con el fin de eliminar nitrobenzono conjuntamente arrastrado. La fase acuosa es concentrada por evaporación hasta sequedad y el aceite resultante es disuelto en un poco de etanol caliente. Después de reposar durante varios días a la temperatura ambiente cristaliza el nitrato de 1-metil-2-etilbiguanida.

15

20

Rendimiento: 0,9 g = 22% de la teoría.

Punto de fusión: 140°C (en metanol).

EJEMPLO 41

25

Clorhidrato de 1,2-dialilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de carbonato de 1-alil-3-guaniltiourea y alilamina.



Rendimiento: 37% de la teoría.

Punto de fusión: 147-148°C. (en isopropanol)

EJEMPLO 42

Nitrato de 2-metil-1,1-di-n-propilbiguanida.

5 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y di-n-propilamina.

Rendimiento: 40% de la teoría.

Punto de fusión: 161-162°C. (en acetonitrilo).

10 EJEMPLO 43

Nitrato de 1,1-dietil-2-n-propilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de carbonato de 1-n-propil-3-guaniltiourea y dietilamina.

15 Rendimiento: 17% de la teoría.

Punto de fusión: 178-179°C. (en etanol).

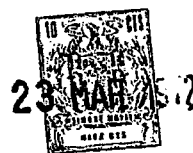
EJEMPLO 44

Clorhidrato de 1-etil-2-n-heptilbiguanida.

20 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, con n-heptilamina.

Rendimiento: 57% de la teoría.

Punto de fusión: 122-123°C. (en acetonitrilo).



EJEMPLO 45

Clorhidrato de 1-metil-2-n-heptilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y n-heptilamina.

5

Rendimiento: 65% de la teoría.

Punto de fusión: 111-112°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 46

Clorhidrato de 1-etil-2-n-pentilbiguanida.

10

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, con n-pentilamina.

Rendimiento: 15% de la teoría.

Punto de fusión: 120-121°C. (en acetonitrilo).

EJEMPLO 47

15

Clorhidrato de 1-metil-2-n-pentilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y n-pentilamina.

Rendimiento: 30% de la teoría.

20

Punto de fusión: 117-118°C (en acetonitrilo: etanol = 5:1).

EJEMPLO 48

Nitrato de 2-etil-1,1-pentametenbiguanida.

25

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con piperidina,



Rendimiento: 33% de la teoría.

Punto de fusión: 172°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 49

Clorhidrato de 1-metil-2-ciclopropilbiguanida.

5 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y ciclopropilamina.

Rendimiento: 52% de la teoría.

Punto de fusión: 183-184°C (en acetonitrilo).

10 EJEMPLO 50

Clorhidrato de 1-metil-2-alilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y alilamina.

Rendimiento: 61% de la teoría.

15 Punto de fusión: 172-173°C (en isopropanol).

EJEMPLO 51

Clorhidrato de 1-propil-2-alilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, a partir de 1-n-propil-3-guaniltiourea y alilamina.

20 Rendimiento: 51% de la teoría.

Punto de fusión: 164-166°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 52

Nitrato de 2-etil-1,1-di-n-pentilbiguanida.

- 26 - 401124



El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5,
con di-n-pentilamina.

Rendimiento: 58% de la teoría.

Punto de fusión: 122-123°C (en agua: isopropanol=95:5).

5 EJEMPLO 53

Clorhidrato de 1-etil-2-n-octilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33,
con n-octilamina.

Rendimiento: 35% de la teoría.

10 Punto de fusión: 115-116°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 54

Nitrato de 2-metil-1,1-di-n-butilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5,
con di-n-butilamina.

15 Rendimiento: 41% de la teoría.

Punto de fusión: 122°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 55

Nitrato de 1-n-propil-2-n-butilbiguanida.

20 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5,
a partir de carbonato de 1-n-propil-3-guaniltiourea y n-buti-
lamina.

Rendimiento: 21% de la teoría.

Punto de fusión: 122-123°C (en acetonitrilo).

401124



EJEMPLO 56

Nitrato de 2-metil-1,1-di-n-pentilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5,
a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y di-n-pen-
5 tilamina.

Rendimiento: 39% de la teoría.

Punto de fusión: 137-138°C (en agua).

EJEMPLO 57

Nitrato de 1-metil-2-isopropilbiguanida.

10 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5,
a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea e isopropilamina.

Rendimiento: 48% de la teoría.

Punto de fusión: 137-138°C (en acetonitrilo: isopro-
panol = 70:30).

15 EJEMPLO 58

Nitrato de 2-etil-1,1-tetrametilenbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5,
con pirrolidina.

Rendimiento: 28% de la teoría.

20 Punto de fusión: 146-147°C (en etanol).

EJEMPLO 59

Nitrato de 2-etil-1,1-dimetilenbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 3,

401124



con aziridina.

Rendimiento: 18% de la teoría.

Punto de fusión: 161-162°C (en etanol).

EJEMPLO 60

5 Clorhidrato de 1-etil-2-(2-metoxietil)-biguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, con 2-metoxietilamina.

Rendimiento: 38% de la teoría.

Punto de fusión: 124-125°C (en acetonitrilo)

10 EJEMPLO 61

Clorhidrato de 1-etil-2-(3-metoxipropil)-biguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, con 3-metoxipropilamina.

Rendimiento: 52% de la teoría.

15 Punto de fusión: 119-120°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 62

Nitrato de 1-metil-2-(3-butoxipropil)-biguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y 3-n-butoxi-n-propilamina.

20

Rendimiento: 65% de la teoría.

Punto de fusión: 116-117°C (en acetonitrilo).

401124



EJEMPLO 63

Clorhidrato de 1-etil-2-(2-etoxietil)-biguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, con 2-etoxietilamina.

5 Rendimiento: 73% de la teoría.

Punto de fusión: 84°C (en acetonitrilo-éter).

EJEMPLO 64

Clorhidrato de 1-etil-2-(6-metoxihexil)-biguanida.

10 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, con 6-metoxihexilamina.

Rendimiento: 60% de la teoría.

EJEMPLO 65

2-etil-1,1-di-etoxietilbiguanida, base libre.

15 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33, con di-etoxietilamina. La solución acuosa de la base libre, eluida desde el intercambiador de iones, cristaliza al concentrar.

Rendimiento: 37% de la teoría.

Punto de fusión: 64-68°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 66

20 Nitrate de 1-etil-2-n-butoxibiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, con O-butilhidroxilamina.

Rendimiento: 9% de la teoría.

Punto de fusión: 174-176°C (en solución acuosa de

25

NaNO₃)



401124

EJEMPLO 67

Clorhidrato de 1-etil-2-trifluoroetilbiguanida.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33,
con clorhidrato de trifluoroetilamina.

5 Rendimiento: 29% de la teoría.

Punto de fusión: 184-185°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 68

Nitrato de 1-etil-2-heptafluorobutilbiguanida.

10 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5,
con heptafluorobutilamina.

Rendimiento: 45% de la teoría.

Punto de fusión: 136-139°C (en acetonitrilo).

EJEMPLO 69

Clorhidrato de 2-etil-1-metil-1-trifluoroetilbiguanida.

15 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33,
con metil-trifluoroetilamina.

Rendimiento: 17% de la teoría.

EJEMPLO 70

Clorhidrato de 1-butil-2-trifluoroetilbiguanida.

20 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 33,
a partir de carbonato de 1-butil-3-guaniltiourea y trifluorog
tilamina.



401124

Rendimiento: 37% de la teoría.

Punto de fusión: 144-146°C (en acetonitrilo).

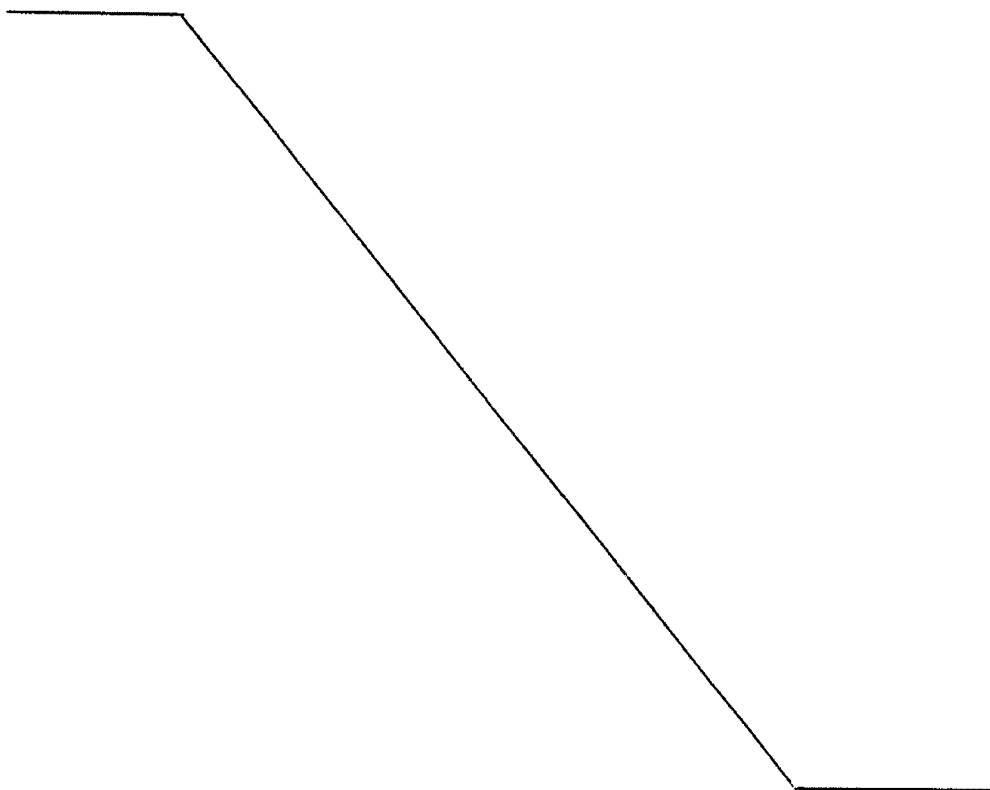
EJEMPLO 71

Nitrato de 1-metil-2-heptafluorobutilbiguanida.

5 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5, a partir de carbonato de 1-metil-3-guaniltiourea y heptafluorobutilamina.

Rendimiento: 22% de la teoría.

Punto de fusión: 78-80°C (en cloroformo).





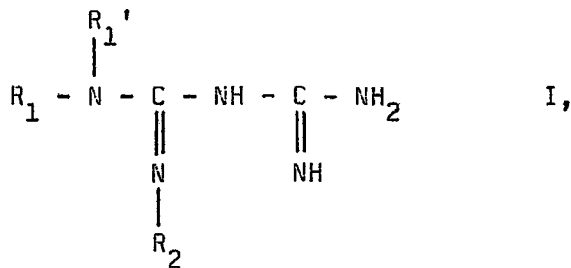
401124

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de biguanidas sustituidas de la fórmula general I

5

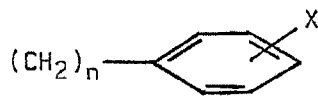


en que

10

R₁ significa un grupo hidrocarbonado con 1 a 12 átomos de carbono de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado, que puede estar sustituido por uno o varios átomos de flúor, un grupo cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono o un radical arilo o aralcohilo del tipo

15



en que

n = 0, 1 ó 2, y X significa hidrógeno o halógeno;

R₁' significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado con 1 a 12 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado; o

20

R₁ y R₁', juntamente con el átomo de nitrógeno, significan un anillo heterocíclico, que puede estar interrumpido por uno



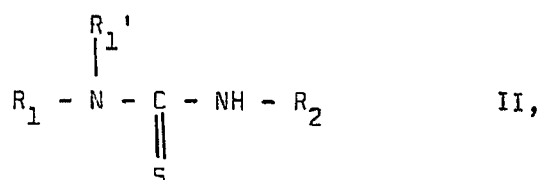
401124

23 MAR 1972



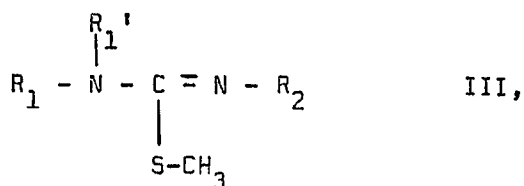
o varios otros heteroátomos; y

R_2 significa un grupo hidrocarbonado con 1 a 12 átomos de carbono, de cadena recta o ramificado, saturado o insaturado, que puede estar sustituido por uno o varios átomos de flúor, o un grupo cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxialcohilo con 2 a 12 átomos de carbono en total, o un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono; y sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque a) se hace reaccionar una tiourea de la fórmula general II



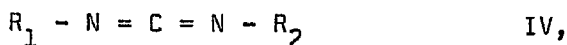
en que

R_1 , R_1' y R_2 tienen los significados anteriores, en presencia de un metal u óxido metálico, o una isotiourea de la fórmula general III



en que

R_1 , R_1' y R_2 tienen los significados anteriores, en presencia de una amina terciaria, o una carbodiimida de la fórmula general IV



23 MAR 1972

401124

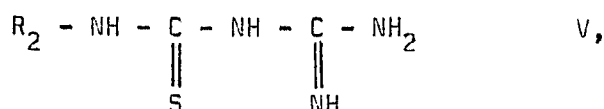
en que

R₁ y R₂ tienen los significados anteriores, con guanidina o una sal de la guanidina; o

b) se hace reaccionar una guaniltiourea de la fórmula general

5

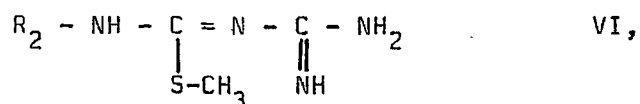
V



en que

R₂ tiene los significados anteriores, o una de sus sales, en presencia de una sal de metal pesado así como en caso deseado en presencia de una amina terciaria, o una guanilisotiourea de la fórmula general VI

10



15

en que

R₂ tiene los significados anteriores, o una de sus sales, con una amina de la fórmula general VII

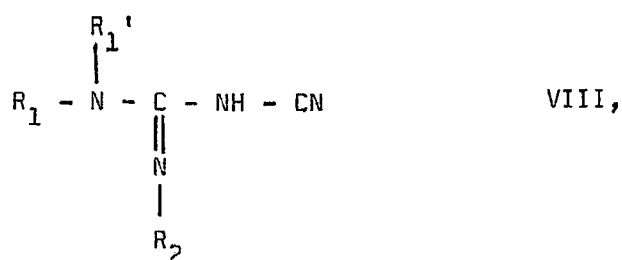


en que

20

R₁ y R₁' tienen los significados anteriores; o

c) se hace reaccionar una cianguanidina de la fórmula general VIII





401124

en que

R_1 , R_1' y R_2 tienen los significados anteriores, con una sal amónica en un disolvente de elevado punto de ebullición e temperatura elevada; y eventualmente, a partir de las sales por adición de ácido obtenidas de acuerdo con los modos a) hasta c), se libera la base libre de la fórmula I por medio de una base fuerte y/o eventualmente se transforma la base libre en sales por adición de ácido por medio de ácidos orgánicos o inorgánicos.

5

10

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIGUANIDAS SUSTITUIDAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 MAR 1972

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.

