



405 932

PATENTE DE INVENCION
540/72

405932

Int. Cl.: CO7D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE BIGUANIDA.

=====

Solicitante: JAN MARCEL DIDIER ARON-SAMUEL, de nacionalidad
francesa, residente en 116 Rue Carnot, 92
SURESNES, Francia.

=====

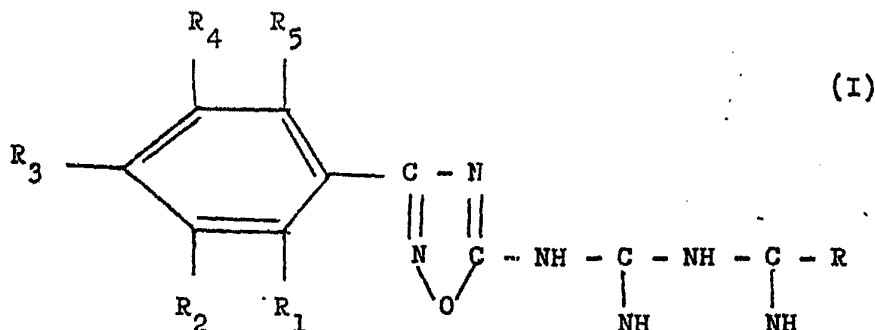
La presente invención se refiere
a un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de biguanida que presentan interesantes
propiedades terapéuticas.

5

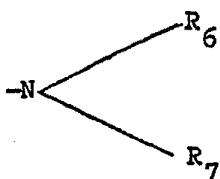
Los nuevos derivados obtenidos se-



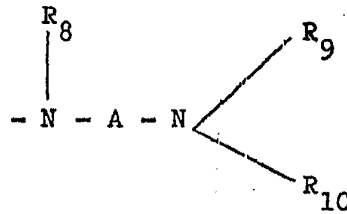
gún la invención responden a la fórmula:



15 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen de entre el hidrógeno, los halógenos y los grupos alquilo, alcoxi, monohaloalquilo y polihaloalquilo (en particular trifluormetrilo) o bien, considerados dos a dos, forman un puente alquilendioxi (principalmente metilen-dioxi); y R es (a) un grupo:



25 en la que R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un hidrógeno o un grupo alquilo o alilo o un heterociclo (principalmente piperidino o morfolino) eventualmente sustituido por al menos un grupo alquilo, o bien R_6 y R_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno, al cual están fijados, un heterociclo con cinco o seis eslabones que pueden contener eventualmente otro hetroátomo y, eventual-
 30 mente, sustituido por al menos un grupo alquilo, alilo, hidroxi, alcoxi, fenilo, alquilfenilo o halofenilo; o (b) un grupo



5

10

en el que R_8 es el hidrógeno o un grupo alquilo, A es un grupo alquileno lineal o ramificado y R_9 y R_{10} , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo lineal o ramificado o bien forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un heterociclo con 5, 6 ó 7 eslabones eventualmente sustituido por al menos un grupo alquilo y que puede contener eventualmente otro heteroátomo.

15

La invención comprende igualmente la preparación de los derivados de amonio cuaternarios de los derivados de fórmula (I) así como las sales de adición formadas con éstos y los ácidos minerales y orgánicos.

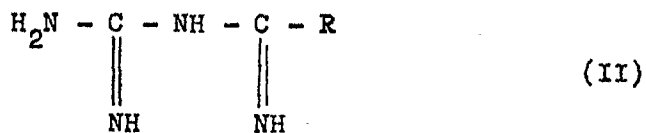
20

En los derivados de fórmula (I) los grupos o fragmentos alquilo y alcoxi contienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono.

Los grupos alquileno contienen preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono.

25

El procedimiento de preparación de los derivados de fórmula (I), sus sales y sus derivados de amonio cuaternarios, según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar una biguanida de fórmula

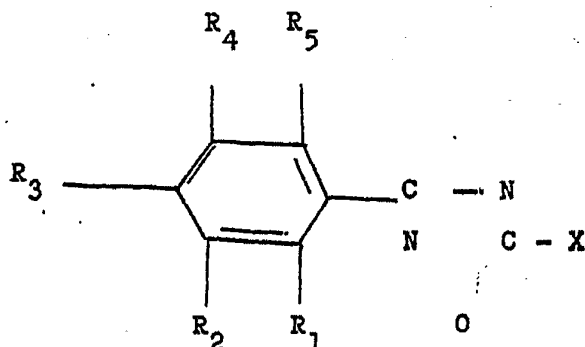


30

en la que R tiene el significado anteriormente indicado con



un derivado de oxadiazol de fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen los significados anteriormente indicados y X es un halógeno o un radical trihalometilo.

A título de halógeno de X o del grupo trihalometilo, se citarán principalmente el cloro, el bromo y el yodo, siendo preferible el cloro.

Esta reacción puede efectuarse en medio básico (sosa, potasa, carbonato sódico o potásico, etc.) en el agua o los alcoholes, o, preferentemente, en presencia de un disolvente aromático (benceno, tolueno...) o de un disolvente alifático halogenado (cloruro de metileno, cloroformo...).

La biguanida (II) puede introducirse en forma de sal (principalmente el clorhidrato). La reacción tiene lugar a temperatura moderada.

Las bases obtenidas son, en general, sólidos que pueden recristalizarse en disolventes tales como los alcoholes, los éteres y los nitrilos. Los productos dan fácilmente sales con ácidos minerales y orgánicos, recristalizables en los alcoholes por métodos operatorios clásicos bien conocidos de los especialistas.



Cuando los derivados de fórmula (I) pueden formar derivados de amonio cuaternario, estos serán obtenidos a partir de los derivados de fórmula (I) por métodos operatorios clásicos igualmente bien conocidos.

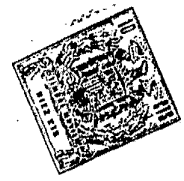
5 Los compuestos de partida de fórmulas (II) y (III) son productos conocidos o bien pueden prepararse por procedimientos conocidos, por ejemplo por los procedimientos descritos en el artículo de M. Noël E. Prognard y G. Pate-reau en C. R. Acad. Sc. Paris 268, 1407-1409, 1969.

10 Los ejemplos siguientes, no limitativos, ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

La tabla I, dada a continuación de los ejemplos, proporciona una lista no limitativa de derivados de la invención preparados por el procedimiento precitado, con sus puntos de fusión en tubo capilar. En la segunda 15 columna, no se da para simplificar, mas que la naturaleza de los sustituyentes de núcleo fenilo del derivado de oxadiazol cuando estos están presentes.

EJEMPLO 1

20 En un reactor se cargan 100 ml. de agua destilada, 35 g. de dibutilaminopropilo-3 biguanida y 30 ml. de cloruro de metileno. Manteniendo la temperatura a 15°C, se vierten 30 ml. de lejía de sosa pura (d=1,33). Se añade a continuación en 10 minutos, una solución de 18 g. 25 de cloro-5 fenil-3 oxadiazol-1,2,4 en 70 ml. de cloruro de metileno. La temperatura de la mezcla asciende a 35°C. Se agita durante 1 hora. La fase orgánica se decanta y se lava por 15 ml. de agua. Tras secado sobre sulfato sódico y evaporación del disolvente, se obtienen 49 g. de aceite 30 anaranjado que se disuelve en 100 ml. de acetonitrilo. Esta



solución filtrada en caliente da, por refrigeración, un precipitado cristalino. Se obtienen así 18,9 g. de (dibutilaminopropil-3)-1 (fenil-3 oxadiazolil-5)-5 biguanida (derivado LA 2244). Fusión: 112-114°C en tubo capilar.

5

El clorhidrato funde a 163°C.- 165°C.

El fumarato funde a 134°C.-135°C

EJEMPLO 2

En un reactor, se cargan 31 g. de dibutilaminopropil-3 biguanida y 60 ml. de acetonitrilo. Se entibia a 30°C y se añade a la solución obtenida, 29,7 g. de m. clorofenil-3 triclorometil-5 oxadiazol-1,2,4 disueltos en 40 ml. de acetonitrilo. Se mantiene la agitación durante 4 horas. El disolvente se elimina bajo vacío y el aceite obtenido se solidifica en 100 ml. de alcohol absoluto. El sólido resultado se recrystaliza en 100 ml. de acetronitrilo y se obtienen 27 g. de (dibutilaminopropil-3)-1 (m.clorofenil-3-oxadiazolil-5)-5 biguanida (Derivado LA 2258): Fusión 101°C - 103°C.

10

15

EJEMPLO 3

En un reactor se cargan 8,3 g. de (dibutilaminopropil-3)-1 (fenil-3-oxadiazolil-5)-5 biguanida y 25 ml. de acetona. Se entibia hasta disolución y a continuación se añaden 2,8 g. de yoduro de metilo. Por concentración y recogida en 15 ml. de acetona, se obtienen 6 g. de yorudo de (dibutil-metil-amonio-1-propil-3)-1 (fenil-3-oxadiazolil-5)-5 biguanida (Derivado LA 2100). La fusión 105°C.

20

25

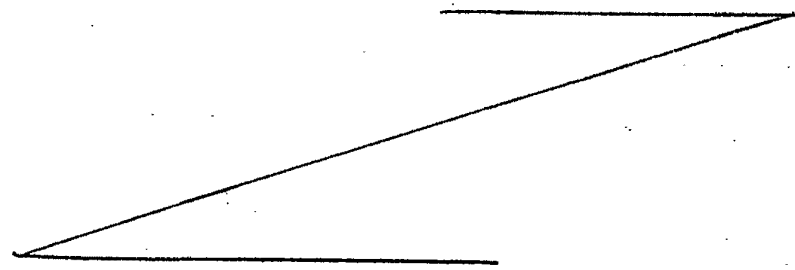

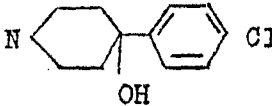

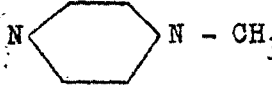
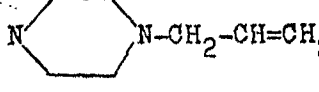




TABLA I

| Nº del compuesto | Sustituyente del grupo fenilo | R | Forma | Fusión 2C tubo capilar | |
|------------------|-------------------------------|---------|--|------------------------|---------|
| 5. | LA 2241 | ninguno | - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | base | 226-227 |
| | LA 2263 | ninguno | - N  | base | 173-174 |
| 10. | LA 2261 | ninguno | - N  | base | 251 |
| | LA 2255 | ninguno | - N  | base | 223-224 |
| 15. | LA 2240 | ninguno | - N  | base | 216-219 |
| | LA 2246 | ninguno | - N  | base | 176-177 |
| 20. | LA 2248 | ninguno | - N $-(\text{CH}_2)_2$ - N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ CH ₃ | base | 136-137 |
| | LA 2242 | ninguno | - NH - C ₄ H ₉ | base | 167 |
| | LA 2253 | ninguno | - NH - CH ₂ - CH = CH ₂ | base | 168-169 |
| 25. | LA 2256 | ninguno | - NH $-(\text{CH}_2)_2$ - N $\begin{matrix} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$ | base | 94-96 |

405932





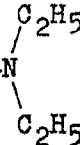
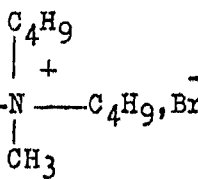
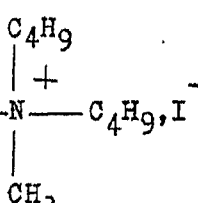
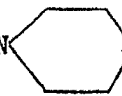

TABLA I (cont.)

| Nº del compuesto | Sustituyente del grupo fenilo | R | Forma | Fusión en tubo capilar |
|------------------|-------------------------------|---|-------------------------|------------------------|
| 5. LA 2247 | ninguno | $- \text{NH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$ | base | 147-148 |
| 10. LA 2254 | ninguno | $- \text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_{11}$ | base | 153-154 |
| LA 2243 | ninguno | $- \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$ | base | 110-112 |
| 15. LA 2252 | ninguno | $- \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{cases} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{cases}$ | base | 100-102 |
| 20. LA 2244 | ninguno | $- \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{cases} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$ | base | 112-114 |
| LA 2259 | $\text{R}_3=\text{F}$ | $- \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{cases} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$ | clorhidrato fumarato | 163-165 134-135 |
| 25. LA 2258 | $\text{R}_2=\text{Cl}$ | $- \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{cases} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$ | base | 120 |
| LA 2258 | $\text{R}_2=\text{Cl}$ | $- \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{cases} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$ | base | 101-103 |

405932



TABLA I (cont.)

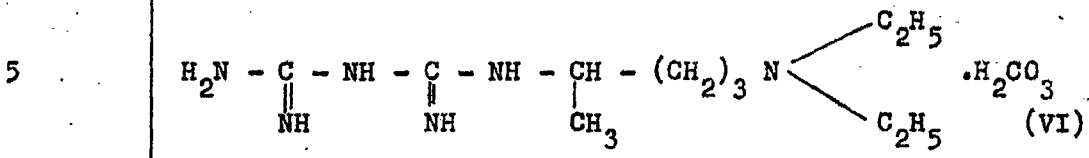
| Nº del compuesto | Sustituyente del grupo fenilo | R | Forma | Fusión °C tubo capilar |
|------------------|---------------------------------|--|---------------------------|------------------------|
| 5. | ninguno | NH-(CH ₂) ₃ -N  | base | 162-164 |
| 10. | ninguno | NH-  | base | 193-195 |
| 15. | ninguno | NH-CH-(CH ₂) ₃ -N  | base | 134-135 |
| LA 2101 | ninguno | NH-(CH ₂) ₃ -N  + C ₄ H ₉ , Br ⁻ | sal de amonio cuaternario | 143-145 |
| 20. | ninguno | NH-(CH ₂) ₃ -N  + C ₄ H ₉ , I ⁻ | sal de amonio cuaternario | 105 |
| 25. | R ₃ =CH ₃ | N  N-CH ₃ | base | 203 |
| 30. | R ₃ =Cl | NH-(CH ₂) ₃ -N  | base | 137-138 |



-11- 405932

Fusión (cap.): 240 - 242°C

3) el (dietilamino-5 pentil-2)-biguanida (carbonato) de fórmula:



Fusión = 125°C (des.)

10 Ahora se darán, a título ilustrativo, algunos resultados de un estudio farmacológico y toxicológico efectuado sobre derivados de fórmula (I).

I- Estudio farmacológico:

1.- Efecto espasmolítico.

15 Este efecto se ha puesto en evidencia por las técnicas siguientes:

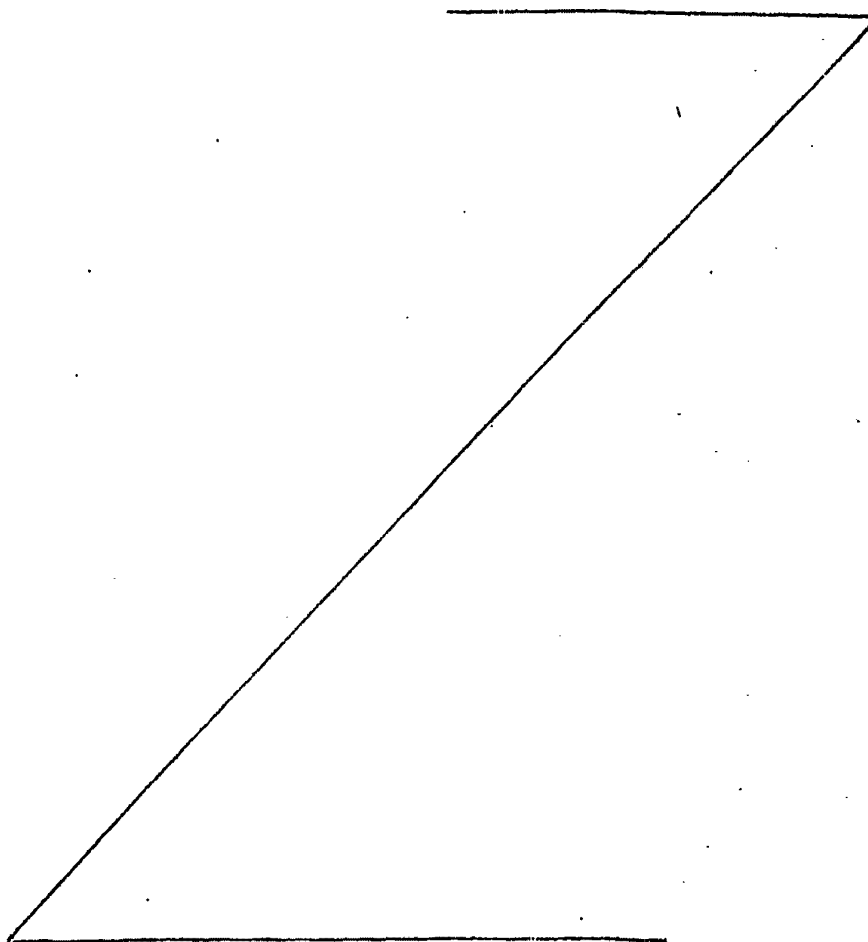
20 a) Sobre el duodeno aislado de la rata: A título de ejemplo, 0,5 γ/ml de LA 2244 se opone a la contracción del duodeno de la rata producida por 50 γ/ml de baño de cloruro de bario, mientras que son precisos 3 γ/ml de papaverina para provocar esta acción. Todos los productos restantes de esta serie presentan esta propiedad a diversos grados.

25 Igualmente 0,5 γ/ml de LA 2244, de LA 2259, de LA 2265, de LA 2100 o de LA 2101 se oponen a la contracción del duodeno de la rata producida por 0,1 γ/ml de acetilcolina, mientras que son precisos 7,5 γ/ml de papaverina para provocar esta acción. Todos los restantes productos de la serie presentan esta propiedad en diversos grados.

30 b) Sobre vesícula biliar de cobaya anes-



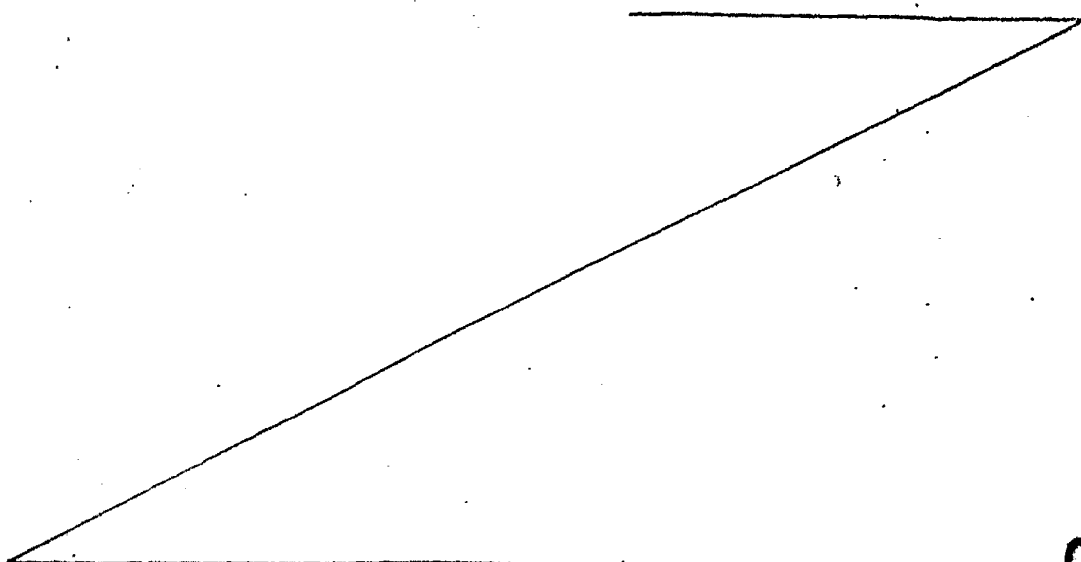
5 tesiada, se ha observado por el método de J.R. Boissier y
J.J. Chivot (J. Physiol. Paris 51, 408-409 (1959) que los
productos de la invención inyectados por vía intraduodenal
eliminan el espasmo provocado por una dosis de 10 μ /kg
de carbacol, inyectada por vía intravenosa. Los resultados
están consignados en la Tabla II siguiente. Los efectos so-
bre la esfera biliar no se limitan por otra parte a una ac-
ción antiespasmódica. Existe al mismo tiempo un aumento ver-
dadero del caudal biliar, por tanto una estimulación de la
10 coloeresis.



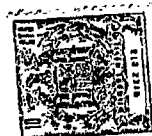
405932



| | Tes- tigo | LA 2244 50mg/kg intra- duode- nal | LA 2257s 100mg/kg intra- duode- nal | LA 2258 100mg/kg intra- duode- nal | LA 2259 100mg/kg intra- duode- nal | LA 2261 100mg/kg intra- duode- nal | LA 2261 100mg/kg via oral | LA 2100 100mg/kg intra- duode- nal |
|--|-----------------------|---|---|---|--|---|---------------------------------|--|
| empos apa- ción la ten- ón de per- sión | 4 a 7 min. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ra- ón de ta de nción | 4 a 9 min. | Disminu- ción del cau- dal pe- ro sin deten- ción | Idem en el caso de 2/4 solamen- te | Idem en el caso de todos los ani- males | Pequeña disminu- ción del caudal | 0 | 0 | Disminu- ción del caudal pero sin deten- ción |
| azao ca la anuda ón to- del udal | 10 a 16 min. | 5 min. | 8 min. | 14 min. | 11 min. | caudal ligera- mente superior despues | - | 8 min. |



POOR
QUALITY



c) Sobre las contracciones espontáneas del útero de rata, in situ, el LA 2244 a 2 mg/Kg i.v. entraña una disminución del 70 % de la amplitud de las contracciones espontáneas durante 30 minutos.

5 Método Langenhorn y Schmidt:

Sobre las contracciones del útero de rata, in situ, provocadas por una inyección i.v. de 40 γ /Kg de metergina, el LA 2244 a 2 mg/Kg i.v. entraña una disminución del 70 % de la amplitud de las contracciones durante una duración de 90 minutos.

10

d) Sobre el corazón aislado de conejo o de cobaya, perfusado a través de la aorta por vía retrógrada según la técnica de Langendorff, se observa con estos compuestos un aumento del caudal coronario elevado, prolongado, y muy superior al de los productos de referencia.

15

El LA 2244 a 1 γ /ml se opone así totalmente a la acción coronario-constrictiva de 100 γ /ml de cloruro de bario, e invierte esta acción a 10 γ /ml.

Los resultados están consignados en la Tabla III

20

Tabla III

| | |
|---|-------|
| Acción del Cl_2Ba 100 γ /ml de baño sobre el caudal coronario | -40 % |
| Acción de una mezcla de Cl_2Ba 100 γ /ml y LA 2244 a 1 γ /ml sobre el caudal coronario | 0 |
| Acción sobre una mezcla de Cl_2Ba 100 γ /ml y de LA 2244 a 10 γ /ml sobre el caudal coronario | +50 % |
| Acción de una mezcla de Cl_2Ba 100 γ /ml y de papaverina a 1 γ /ml sobre el caudal coronario | -20 % |
| Acción de una mezcla de Cl_2Ba a 100 γ /ml y de papaverina a 10 γ /ml sobre el caudal coronario | +25 % |

30

405932



-15-

Igualmente el LA 2265 en las experiencias de perfusión coronaria, muestra una actividad vasodilatadora superior a la de la papaverina.

2.- Efecto analgésico y anti-inflamatorio

5

Se ha puesto en evidencia por los ensayos

siguientes:

10

a) Sobre el dolor provocado en el caso del ratón por una inyección i.p. de ácido acético al 3 %, los productos de fórmula (I) provocan una analgesia al menos igual y frecuentemente superior a la de la aspirina a dosis equivalente. De este modo el LA 2247, el LA 2248, el LA 2251 y el LA 2265 tienen un efecto comparable al de la aspirina a dosis de 2 a 5 veces inferiores.

15

b) Sobre la exudación provocada en el caso del ratón por inyección intra-pleural de una solución acuosa de Blue Evans al 5 o/oo (método de Weisbach, J. Med. Chem. 6, 91 (1963), la inyección sub-cutánea de los productos de la invención va seguida de una disminución de volumen del exudato.

20

c) Sobre el edema provocado por la inyección en la pata de la rata por una suspensión de carragenato al 1 %, la ingestión de 100 mg/Kg de LA 2244 va seguida de una disminución del 52 % del edema.

25

Los restantes productos de fórmula (I) producen efectos análogos a diversos grados.

A la misma dosis, la disminución del edema provocado por la fenil-butazona no es más que del 40 %.

3.- Acción antipalúdica.

30

Los LA 2244, 2258, 2259 administrados por os a la dosis de 200 mg/Kg, impiden la muerte de ratones



parasitados por el Plasmodium berghei (A. Quevauviller y J.W. Louw. Ann. Pharm. Fr. 13, 20 (1955)).

4.- Acción protectora frente a la estricnina.

Los compuestos LA 2241 y LA 2255 ejercen frente a las convulsiones y la muerte provocada por la inyección de estricnina una importante acción protectora. A título de ejemplo: sobre lotes de 10 ratones testigos que reciben 1,5 mg/kg de estricnina por vía intraperitoneal, los resultados son los siguientes:

| | Convulsiones | Muertes |
|---------------------------------|--------------|---------|
| TESTIGOS | 10 | 6 |
| LA 2241 (100 mg/kg V. bucal) | 3 | 1 |
| LA 2241 (200 mg/kg V. Bucal) | 1 | 0 |
| TESTIGOS | 9 | 9 |
| LA 2255 (100 mg/kg V. bucal) | 7 | 7 |
| LA 2255 (200 mg/kg V. bucal) | 1 | 1 |

Se trata de un efecto al nivel de la contractabilidad muscular ya que las convulsiones al carbazol (pentilen tetrazol), el sueño provocado por el cloral y el hexobarbital, la actividad, el equilibrio sobre el vástago giratorio, no son influenciados por estos compuestos.

405932



-17-

La rigidez descerebrada provocada en el caso de la rata por la sección del sistema nervioso entre el bulbo y el mesocéfalo se suprime durante una hora por el LA 2255 (200 mg/Kg V.B.).

5 II - Estudio toxicológico.

La toxicidad de los derivados de fórmula (I) es baja y existe un margen importante de seguridad entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas.

10 La DL₅₀, calculada por el método de Kärber y Behrens, está dada por la tabla IV siguiente, en mg/Kg.

TABLA IV

Ratones

| Producto | Vía bucal | Vía sub-cutánea | Vía intraperitoneal |
|------------|-----------|-----------------|---------------------|
| 15 LA 2243 | 1200 | 900 | 320 |
| LA 2244 | 1500 | >4000 | 240 |
| LA 2246 | >1000 | > 500 | 300 |
| LA 2247 | 500 | 300 | - |
| LA 2248 | 200 | 500 | 150 |
| 20 LA 2251 | 800 | 700 | - |
| LA 2252 | 500 | 500 | 160 |
| LA 2253 | 350 | 800 | - |
| LA 2254 | 500 | 180 | - |
| LA 2255 | > 1000 | > 1000 | - |
| 25 LA 2256 | > 100 | > 100 | - |
| LA 2257 | 900 | 500 | - |
| LA 2258 | 1250 | >500 | - |
| LA 2259 | >1000 | 1080 | 75 |
| LA 2260 | >1500 | 1050 | 500 |
| 30 LA 2261 | >2000 | > 500 | 500 |
| LA 2100 | > 2000 | 450 | 35 |
| LA 2241 | >1000 | >1000 | |
| LA 2265 | >100 | >1000 | |



La toxicidad crónica se ha estudiado en el caso de la rata joven con el LA 2244 durante un período de 3 meses, a las dosis de 10 mg/Kg, 50 mg/kg y 200 mg/Kg por vía oral.

5 No se ha observado ningún efecto sobre el crecimiento, sobre el peso de los órganos, sobre la numeración globular y la fórmula sanguínea, sobre la azotemia.

10 Los cortes histológicos del corazón, de los pulmones, del bazo, del hígado, de las suprarrenales, de las glándulas genitales, de los riñones, del estómago, de un segmento de intestino delgado y del intestino grueso, de la tiroides, de la vejiga y del páncreas han mostrado la integridad de estos órganos.

15 Se deduce del estudio anterior que los derivados de fórmula (I) presentan propiedades utilizables en terapéutica.

De este modo son utilizables para eliminar los espasmos de la musculatura lisa, y los síndromes que provocan.

20 El LA 2244 administrado en el caso del hombre en gélulas de 400 mg. y en supositorios de 200 mg. se ha mostrado de una actividad notable en los síndromes dolorosos; colitis, cólico vesicular, hernia hiatal, dolores premenstruales y en los casos atrozmente dolorosos de pancreatitis. Su tolerancia ha sido perfecta y se ha mostrado exento de defectos (resecación de la boca, trastornos de la acomodación, etc.....) de los antiespasmódicos usuales de tipo atropínico.

25 Estos compuestos pueden utilizarse igualmente en el tratamiento del paludismo. Finalmente, su actividad anti-inflamatoria permite una utilización en diferentes
30

405932

-19-



formas de reumatismo.

Además, los ensayos del LA 2255 en el transcurso de contracciones neurológicas diversas han sido satisfactorios.

5 Pueden administrarse en forma de una composición terapéutica que contenga, a título de principio activo, un derivado de fórmula (I) precipitado, o un derivado de amonio cuaternario o una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de fórmula (I), y un vehículo farmacéutico.

10 La composición puede formularse para la administración por vía oral, rectal o parenteral, estando asociado el ingrediente activo a los vehículos o excipientes farmacéuticamente usuales.

15 De este modo, por la vía bucal, la composición puede formularse, por ejemplo, en comprimidos, geles, granulados, cápsulas, jarabes y soluciones bebibles. Puede ser interesante recubrir los comprimidos con un revestimiento, enterico o no.

20 Para la administración por la vía rectal, la composición puede formularse en supositorios con los vehículos clásicos tales como crema de cacao y sus sustitutos sintéticos.

25 Por la vía parenteral, puede formularse en ampollas o frascos que contengan una solución o una suspensión del principio activo en líquidos estériles, por ejemplo soluciones acuosas isotónicas o aceites.

30 En las formulaciones en dosis unitarias de la composición tales como comprimidos, supositorios, ampollas inyectables por cualquier vía diferente de la intravenosa, el derivado, o su sal o su derivado de amonio cuaternario.



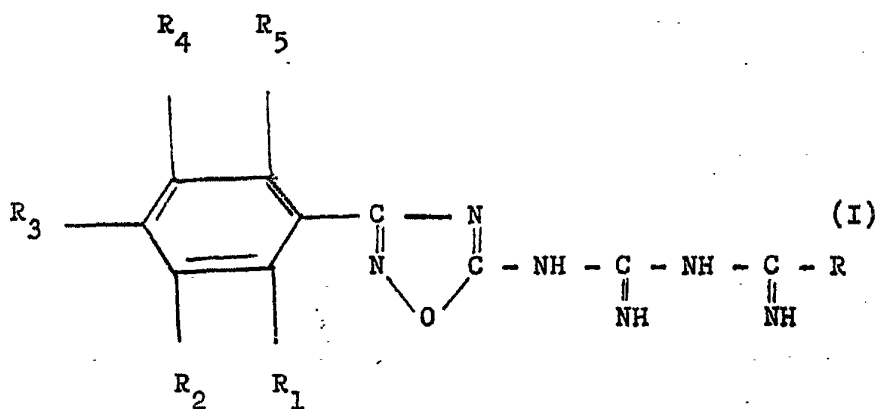
nario, que constituyen el ingrediente activo, será utilizado en general a dosis unitarias de 25 a 900 mg. aproximadamente.

Una posología diaria será, por ejemplo, de 150 mg. a 5 g. de principio activo por vía bucal o rectal, y de 1 mg. a 100 mg. por vía parenteral.

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 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 Gran Bretaña, bajo el número 39.234/71, de fecha de 20 de agosto de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BIGUANIDA; caracterizándose por lo siguiente:

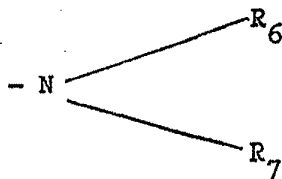
1a.- Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida de fórmula:





donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, se escogen entre el hidrógeno, los halógenos y los grupos alquilo, alcoxi, monohaloalquilo y polihaloalquilo, o bien, considerados de dos en dos, forman un puente alquilenodioxo; y R es (a) un grupo:

5



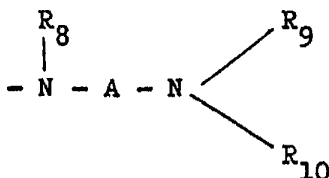
10

donde R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un hidrógeno o un grupo alquilo o alilo o un heterociclo eventualmente sustituido por cuando menos un grupo alquilo, o bien R_6 y R_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que van fijados, un heterociclo de 5 o 6 eslabones que puede eventualmente contener otro heteroátomo y eventualmente sustituido por lo menos por un grupo alquilo, alilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, alquilfenilo o halofenilo;

15

o (b) un grupo:

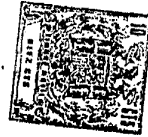
20



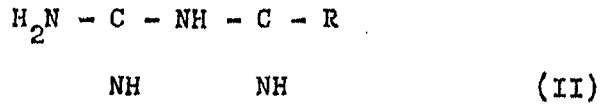
25

en el que R_8 es el hidrógeno o un grupo alquilo, A es un grupo alquilenol lineal o ramificado y R_9 y R_{10} , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo lineal o ramificado o bien forman, junto con el átomo de nitrógeno al que van fijados, un heterociclo de 5, 6 ó 7 eslabones eventualmente sustituido por cuando menos un grupo alquilo y que pueden eventualmente contener otro heteroátomo, sus derivados de amonio cuaternario y sus sales de adi-

30

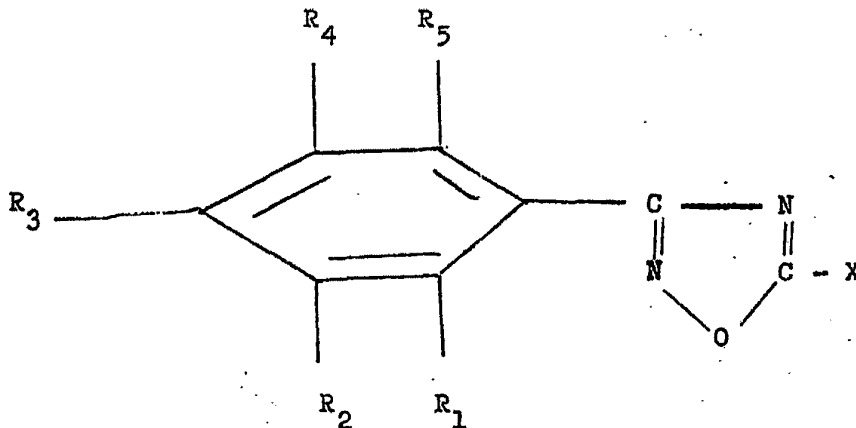


ción con ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar una biguanida de fórmula:



5

donde R tiene el significado citado, con un derivado de oxadiazol de fórmula



10

15

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados mencionados y X es un halógeno o un radical trihalometilo.

20

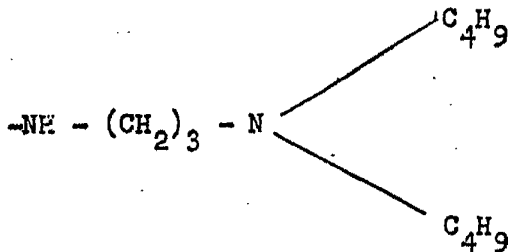
2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque el halógeno de X o del grupo trihalometilo es el cloro.

3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a ó 2a, caracterizado porque la biguanida de fórmula (II) se hace reaccionar en forma de sal.

25

4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son átomos de hidrógeno, y R es un grupo

30



5

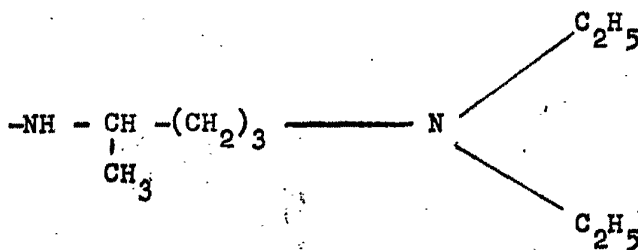
y se obtiene (dibutil-aminopropil-3)-1 (fenil-3 oxadiazolil-5)-5 biguanida.

10

5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son átomos de hidrógeno y R es un grupo morfolino y se obtiene morfolino-1 (fenil-3 oxadiazolil-5)-5 biguanida.

15

6a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son átomos de hidrógeno y R es un grupo

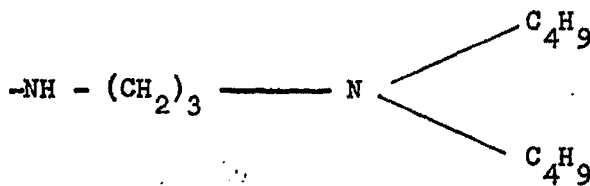


20

y se obtiene (dietilamino-5 pentil-2)-1 (fenil-3 oxadiazolil-5)-5 biguanida.

25

7a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque R₁, R₃, R₄ y R₅ son átomos de hidrógeno, R₂ es cloro y R es un grupo



30



y se obtiene (dibutilaminopropil-3)-1 (m.clorofenil-3 oxadiazolil-5)-5 biguanida.

5

8a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son átomos de hidrógeno y R es un grupo (hidroxi-4 paraclorofenil-4)-piperidino, y se obtiene [hidroxi-4 paraclorofenil-4)piperidino]-1 (fenil-3 oxadiazolil-5)-5biguanida.

10

9a.- Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria, e ilustrado.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 FEB. 1975

JAL MARCEL DIDIER ARON-SAMUEL.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmado: L. Gasia Feroñedo