

407633

P - 52.226

72

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	C07D/A61K	15 NOV 1972
-----------	-----------	-------------

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de SOCIÉTÉ D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUS-
TRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE

sociedad anónima francesa

con domicilio en 46, boulevard de Latour-Maubourg,
75 París 7^o, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE BIGUANIDAS"

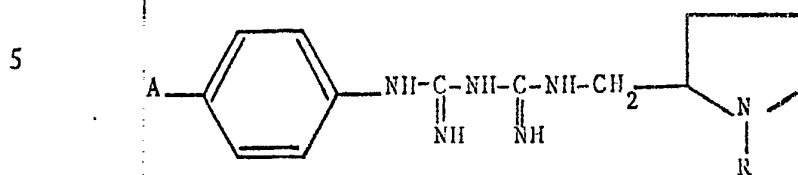
(Clase Internacional C07d, A61k)

8.11.72

- 1 -



La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de biguanidas que responden a la fórmula general siguiente:



en la cual:

10 A representa un halógeno tal como F, Cl, Br, I,

un radical alcohilo inferior, o

un radical alcoxi inferior; y

R representa un radical alcohilo inferior o hidroxialcohilo inferior. Estos derivados existen sea en forma libre, sea en forma de sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

15

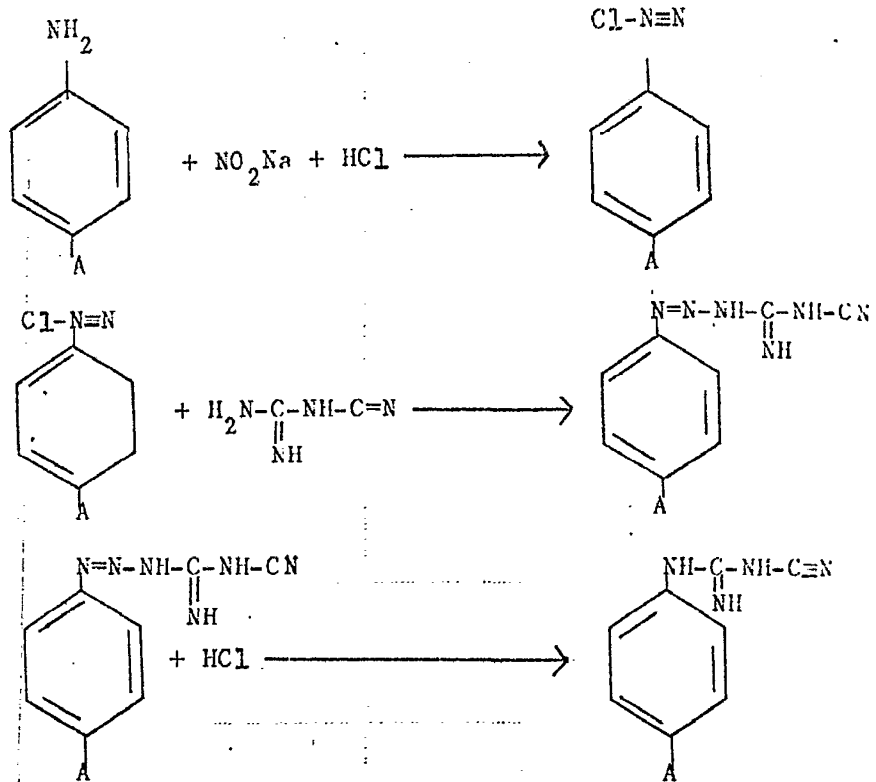
La invención se refiere igualmente a los procedimientos de preparación que sirven para la obtención de estos productos así como a su utilización como medicamento anti-inflamatorio y analgésico.

20

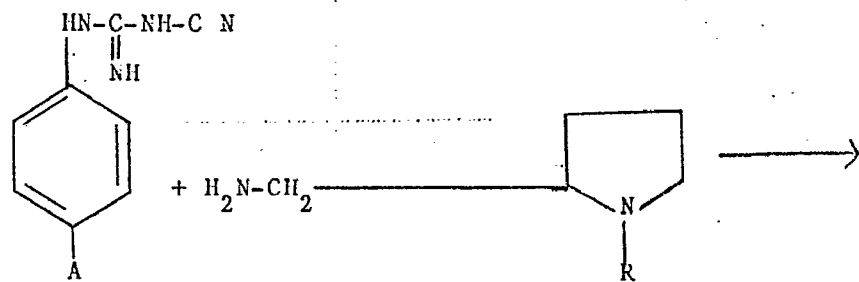
Las biguanidas de la presente invención se obtienen tratando el compuesto diazoico de un derivado sustituido en para de la anilina por la diciandiamida.

25

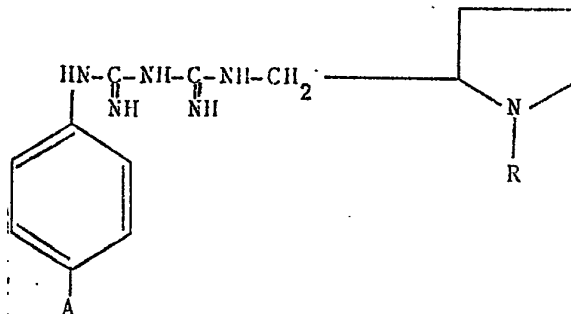
407633



El compuesto obtenido se trata con la N-alcohol-ó hidroxil-alcoholaminometilpirrolidina conveniente para obtener la biguanida deseada.



8.11.72



Los ejemplos que siguen ilustran la presente invención sin limitar en manera alguna el alcance de la misma.

10

EJEMPLO 1

N-1 p-clorofenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida.

Etapa A: p-Clorofenildiciandiamida.

15

En un matraz de fondo redondo de 2 l. provisto de agitador y de termómetro, se introducen 200 ml de agua y 115 g de p-cloroanilina. Sin dejar de agitar, se añaden lentamente 370 ml de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,19). Mientras que se mantiene la temperatura entre +10 y +15°C, se introducen 70 g de nitrito de sodio. Se mantiene la agitación durante 1 hora y se obtiene el cloruro de diazo-p-clorobenceno en solución.

20

En un matraz de fondo redondo de 5 litros provisto de agitador y de embudo de bromo, se introducen 90 g de diciandiamida en agua.

25

407633



Sin dejar de agitar, y calentando el baño María la solución obtenida, se vierte la solución de cloruro de diazo-p-clorobenceno. Se mantiene el pH en 10 por medio de carbonato de sodio en polvo. La p-cloro-
5 fenilazodiciandiamida que precipita, se filtra con succión, y se lava con agua dos veces.

En un matraz de fondo redondo de 4 litros provisto de agitador y termómetro, se introducen 900 ml de Cellosolve y 130 ml de ácido clorhídrico al 36%. Se vier-
10 te, al mismo tiempo que se agita, la p-clorofenilazodiciandiamida obtenida anteriormente. Se mantiene la temperatura hacia 30°C hasta el final del desprendimiento de nitrógeno. Se añaden 700 ml de agua a la solución obtenida y se lleva a pH 4 con ayuda de 110 g de acetato de sodio
15 cristalizado.

Se añaden 1500 ml de agua mientras que se continúa la agitación. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua dos veces y se trata luego en caliente (75°C) con 850 ml de lejía de sosa al 5%.
20 Después de enfriar a la temperatura ambiente, se precipita el producto con ayuda de aproximadamente 200 ml de ácido acético ml 90%. Después de filtrar con succión, lavar y secar a 70°C, se obtienen 97,5 g de p-clorofenildiciandiamida. P.f.: 207°C; rendimiento: 50-60%.

25

8.11.72

407633

15



Etapa B: N-1-p-clorofenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida.

En un matraz de fondo redondo 1 l. provisto de agitador estanco y de un refrigerante ascendente se introducen 97,5 g de p-clorofenildiciandiamida, 140 ml de alcohol absoluto, 33 g de 1-etil 2-aminometilpirrolidina, y 60 ml de una solución al 20% de sulfato de cobre. Se lleva a reflujo durante 2 horas, agitando continuamente. Se vierten en el matraz de fondo redondo 300 ml de agua, se filtra con succión el precipitado obtenido y se lava con agua, después de lo cual se toma de nuevo con ácido clorhídrico. Se filtra la materia insoluble. Se vierte en el filtrado una solución de 50 g de sulfuro de sodio en 100 ml de agua. El precipitado de sulfuro de cobre formado se filtra con succión y se alcaliniza el filtrado con ayuda de 150 ml de una lejía de sosa de 36°Bé. El producto obtenido después del lavado con agua, y una vez filtrado con succión, se recristaliza con ayuda de etanol absoluto.

Después del secado, se obtienen 54 g de N-1-p-clorofenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida. P.f.: 167°C; rendimiento: 33%.

8.11.72

- 6 -

407633

15



EJEMPLO 2

N-1-p-metilfenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida.

Etapa A: p-Metilfenildiciandiamida.

5 En un matraz de fondo redondo de 6 l. provisto de agitador, de embudo de bromo y de termómetro, se introducen 500 ml de agua y 270 g de p-toluidina. Se vierten lentamente 600 ml de ácido clorhídrico concentrado. Mientras que se mantiene la solución a una temperatura

10 comprendida entre 5 y 10°C, se introduce una solución de 175 g de nitrito de sodio en 500 ml de agua. Se mantiene la agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente y se obtiene el cloruro de diazo-p-metilbenceno en forma de una solución de color rojo oscuro.

15 En un matraz de fondo redondo de 20 litros provisto de agitador y de termómetro, se introducen 230 g de diciandiamida en 6 litros de agua. Se calienta a una temperatura comprendida entre 30 y 35°C hasta disolución, y se añade luego la solución obtenida anteriormente

20 mientras que se mantiene el pH muy alcalino con ayuda de carbonato de sodio. El precipitado de p-metilfenilazodiciandiamida obtenido se filtra con succión y se lava dos veces con agua.

25 En un matraz de fondo redondo de 10 litros provisto de agitador y de termómetro se introducen

407633

15



2250 ml de Cellosolve, 335 ml de ácido clorhídrico con-
centrado, y a continuación, agitando y poco a poco, la
p-metilfenilazodiáciamida, se mantiene la temperatu-
ra hacia 30°C mientras que se agita la solución hasta que
5 cesa el desprendimiento de nitrógeno. Se añaden entonces
1875 ml de agua y se lleva a pH 4 con 300 g de acetato
de sodio. Se añaden 4 litros de agua. La suspensión ob-
tenida se trata tres veces con cloroformo. La solución
clorofórmica se seca sobre sulfato de magnesio, se fil-
10 tra, y se evapora luego el cloroformo al baño María,
terminando la evaporación a vacío.

El residuo se toma de nuevo en caliente
con ayuda de 2200 ml de una lejía de sosa al 5%.

Se separa por filtración la materia inso-
15 luble. Se enfría el filtrado a la temperatura ambiente y
se trata con 500 ml de ácido acético al 90%. Después de
filtrar con succión, lavar y secar a 70°C, se obtienen
65 g de p-metilfenildiaciamida. P.f.: 211-213°C;
rendimiento: 14,8%.

20

Etapa B

N-1-p-metilfenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)bi-
guanida.

25 En un matraz de fondo redondo de 2 l. pro-
visto de agitador estanco y de un refrigerante ascenden-

8.11.72

407633

15



Etapa A: p-Metoxifenildiciandiamida.

5 En un matraz de fondo redondo de 6 litros provisto de agitador y termómetro, se introducen 500 ml de agua, 310 g de p-anisidina, 600 ml de ácido clorhídrico concentrado y, agitando y manteniendo la temperatura por debajo de 10°C, una solución de 175 g de nitrito de sodio en 500 ml de agua. Se mantiene la agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente.

10 En un matraz de fondo redondo de 20 l. provisto de agitador mecánico y de termómetro, se disuelven, calentando hacia 30°C, 230 g de diciandiamida en 6 l. de agua. Se vierte luego la solución de cloruro de diazo-p-metoxibenceno obtenida, añadiendo al mismo tiempo carbonato de sodio con el fin de proporcionar un
15 medio muy alcalino. La p-metoxifenilazodiciandiamida obtenida se filtra con succión y se lava dos veces con agua.

20 En un matraz de fondo redondo de 10 litros provisto de agitador y de termómetro se introducen 2250 ml de Cellosolve y 335 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se vierte lentamente, con agitación, la p-metoxifenilazodiciandiamida, manteniendo la temperatura aproximadamente a 30°C hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. Se añaden 1875 ml de agua y se
25 lleva a pH 4 por medio de aproximadamente 300 g de ace-

8.11.72

407633 115



tato de sodio. Se añaden luego 4 litros de agua. El producto cristaliza. Se filtra con succión, se lava con agua y se toma luego con 2 litros de una lejía de sosa al 5%. Después de filtración de la materia insoluble, se trata el filtrado con ácido acético. El precipitado obtenido, lavado con agua, se seca.

Se obtienen 127 g de p-metoxifenildiciandiamida: P.f.: 190°C, rendimiento: 26,5%.

10 Etapa B: N-1-p-metoxifenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida.

En un matraz de 3 litros provisto de agitador estanco y de refrigerante ascendente, se introducen 127 g de p-metoxifenildiciandiamida, 920 ml de etanol absoluto, 175 g de 1-etil-2-aminometilpirrolidina y 82 g de sulfato de cobre cristalizado disuelto en 310 ml de agua. Se lleva a reflujo durante 2 horas, se añaden luego 2 kg de hielo y se extrae a continuación tres veces con cloruro de metileno. Después de filtración, se evapora el cloruro de metileno al baño María, y luego a vacío. Se toma el residuo con ácido clorhídrico concentrado. Se elimina la materia insoluble por filtración. Se trata el filtrado con 310 g de sulfuro de sodio en 620 ml de agua. Se filtra para eliminar el sulfuro de cobre. Se alcaliniza el filtrado con 2 litros de una lejía

9.11.72

407633



de sosa concentrada. El precipitado obtenido, lavado con agua y secado, se recristaliza en etanol absoluto, y se hace pasar después a través de carbón vegetal.

Después de filtración, lavado y secado, se obtienen 51 g de N-1-p-metoxifenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida. P.f.: 128°C; rendimiento: 24,6%.

Las toxicidades agudas estudiadas en el ratón han demostrado que los compuestos objeto de la presente invención, tienen una toxicidad totalmente compatible con un empleo terapéutico.

Se resumen a título de ejemplo en la tabla siguiente:

COMPUESTOS	Dosis letal al 50% en mg/kg			
	Intravenosa	Intraperitoneal	Subcutánea	Oral
N-1-p-clorofenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida	5,3-5,8	51-54	143,5-152	877-1085
N-1-p-metilfenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida	4,4-5	23,4-24	72-75	mortalidad nula a 200 mg/kg
N-1-p-metoxifenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida	4,5	22,8-24	49,5-54	≠764
Comparación con la PALUDRINA			20	23

9.11.72

407633 15 NO



La actividad anti-inflamatoria de los compuestos de la invención se ha estudiado en la rata por los métodos siguientes:

5 Edema producido por el caolín

A varios lotes de 6 ratas macho Wistar de un peso medio de 130 g que se han mantenido en ayunas desde 16 horas antes, se administran por vía oral los compuestos a estudiar en forma de una solución acuosa de goma arábiga al 2%, a razón de 0,5 ml por cada 100 g de peso, 30 minutos antes de la inyección subplantar de caolín (0,1 ml de una suspensión acuosa al 10%).

Se mide el volumen del edema por pletismografía 5 horas después de la administración del compuesto anti-inflamatorio.

Se ha estudiado uno de los compuestos de la invención en comparación con el ácido acetilsalicílico. Los resultados se recogen en la tabla siguiente:

20

COMPUESTOS	Dosis mg/kg	Inhibición del edema, %
N-1-p-clorofenil-N-5-(1-etil-2-pirrolidilmetil)biguanida	100	23
	150	48
	200	72
Acido acetilsalicílico	100	31
	150	54
	200	56

9.11.72

407633



Las dosis eficaces al 50% del compuesto de la invención estudiado y el ácido acetilsalicílico están próximas a 150 mg/kg. La superioridad del compuesto de la invención con relación al ácido acetilsalicílico es debido al hecho de que aquél es mucho menos ulcerógeno.

Para demostrar este hecho, se administran los compuestos por vía oral a ratas Wistar macho de 130 g aproximadamente, que permanecen en ayunas desde 18 horas antes. Se sacrifican los animales 5 horas después, y se examinan sus estómagos. Se expresan los resultados en la tabla siguiente:

	Dosis mg/kg	Número de anima- les que presen- tan úlceras	Indice me- dio de ul- ceración	
15	<u>COMPUESTOS</u>			
	N-1-p-clorofenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	200	1/9	0,5
20	Acido acetilsalicílico	200	12/12	3,3

Se puede estudiar también el poder anti-inflamatorio de los medicamentos por medio del edema pro-

9.11.72

407633



ducio por la carragenina. El procedimiento es idéntico al del edema producido por el caolín. Se efectúa una inyección subplantar de 0,1 ml de una solución de carragenina al 2%. Se efectúa la medición del edema 3 horas después de la administración de la carragenina.

	COMPUESTO	Dosis mg/kg	Inhibición del edema %
10	N-1-p-clorofenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil)	50	35
		100	50
	biguanida	200	63
	Acido acetil-salicilico	50	47
15		100	59
		200	84

El poder anti-inflamatorio de los compuestos de la invención con relación al de la paludrina ha sido estudiado por medio del edema producido por la carragenina.

407633

15



172

COMPUESTOS	Dosis mg/kg	Inhibición del edema, %
N-1-p-clorofenil-N-5	10	15
(1-etil-2-pirrolidil	20	15
5 metil)biguanida	50	35
Paludrina	7,8	18
	15,6	68

10

La paludrina presenta, como se ha descrito anteriormente, una toxicidad muy superior a la de los compuestos de la invención.

15 Se ha estudiado la actividad ulcerógena de los compuestos de la invención con relación a la fenilbutazona.

I - Tratamiento agudo:

20 Se determina, sobre lotes de 10 ratas, la acción ulcerógena producida 6 h y 24 h después de la administración de 100 mg/kg del compuesto estudiado. El índice de ulceración se codifica como sigue:

- 0 ausencia de lesión,
- 1 enrojecimiento,
- 25 2 de 1 a 5 úlceras menores de 3 mm,

9.11.72

407633

15



- 3 más de 5 úlceras menores de 3 mm
- 6 1 úlcera de gran tamaño,
- 4 varias úlceras de gran tamaño,
- 5 perforación estomacal.

5	COMPUESTOS	6 horas		24 horas	
		% de animales	Índice de úlceras de ulceración	%	Índice
10	N-1-p-clorofenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	0	0,1	0	0
15	N-1-p-metilfenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	0	0,1	0	0,4
20	N-1-p-metoxifenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	50 %	1,3	30 %	0,8
	Fenilbutazona	60 %	1,85	70 %	2,55

11 - Tratamiento crónico:

25 Los compuestos a estudiar se administran

407633

15



1972

5 por vía oral durante 4 días consecutivos, a lotes de 10 ratas Wistar de un peso comprendido entre 180 y 220 g, que permanecen en ayunas desde 24 horas antes de la primera inyección y 24 horas antes de la autopsia, a la que se procede 18 horas después de la última inyección. Se evalúan las ulceraciones como se ha indicado anteriormente.

10.11.72

- 18 -

407633

Actividad analgésica

PRODUCTOS	VIA	Dosis eficaz al 50% en el ratón, mg/kg (base)
		Estímulo químico (P.B.Q.)
N-1-p-clorofenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	Intrape rito- neal	14,4
	Oral	Efecto de 40% a 450 mg/kg
N-1-p-metilfenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	Intrape rito- neal	Efecto de 30 % a 8 mg/kg
	Oral	Efecto de 10 % a 200 mg/kg
N-1-p-metoxifenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	Intrape rito- neal	Efecto de 20 % a 10 mg/kg
	Oral	Efecto de 10 % a 200 mg/kg

407633 15



COMPUESTOS	Dosis diaria en mg/kg por	% de animales ulcerados	Indice medio de ulceración
N-1-p-clorofenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	40	30 %	0,85
	20	10 %	0,6
	10	10 %	0,35
	5	30 %	0,6
	Testigos	0 %	0,4
N-1-p-metilfenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	100	10 %	0,8
	50	0 %	0,4
	25	0 %	0,6
	Testigos	0 %	0,4
N-1-p-metoxifenil-N-5-(1- -etil-2-pirrolidilmetil) biguanida	100	20 %	1
	50	0 %	0,7
	25	0 %	0,9
	Testigos	0 %	0,5
Fenilbutazona	100	30 %	1,3
	50	0 %	0,7
	25	0 %	0,6
	Testigos	0 %	0,1

10.11.72

- 19 -



Los resultados experimentales se han confirmado en clínica, administrándose los productos en forma de comprimidos o de ampollas de sales farmacológicamente aceptables.

5 Los tratamientos no han dado lugar, en las condiciones clínicas correspondientes a la farmacodinamia, a ninguna manifestación de intolerancia medicamentosa.

10 Los compuestos según la invención se pueden administrar en forma de una sal farmacológicamente aceptable en estado de comprimidos, ampollas ...

15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 18 de Octubre de 1971 bajo el Nº 71/37412, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años,

10.11.72

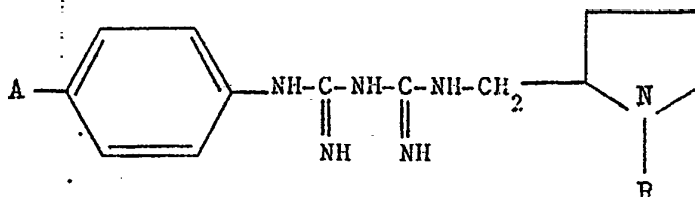
407633



son los siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de biguanidas caracterizados por su fórmula:

5



10 en la cual: A representa un halógeno tal como F, Cl, Br, I, un radical alcohilo inferior, o un radical alcoxi inferior; y R representa un radical alcohilo inferior o hidroxi-alcohilo inferior, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar el compuesto diazoico
15 de un derivado sustituido en para- de la anilina con la dicianidamida, y por el hecho de que el compuesto obtenido se trata por medio de una N-alcohol- ó hidroxi-alcoholaminometilpirrolidina conveniente.

20 2.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de biguanidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

10.11.72

- 22 -

