



P.- 56.904

Case 5/529 I
Dr. So-/Kp.
Div.

C07 D//A61K

33

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años
a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

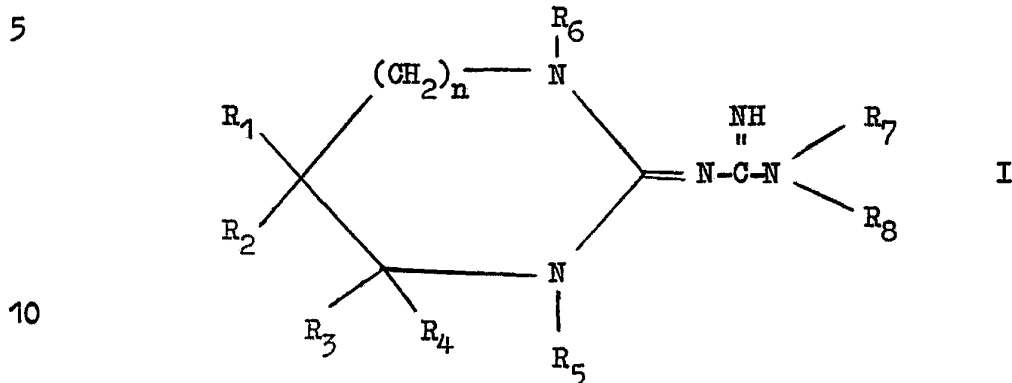
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS POR UN RADICAL GUANIDINILIDE
NO"

(Clase Internacional C07d)

12-3-74.



El invento se refiere a nuevos heterociclos sustituidos por un radical guanidinilideno, de la fórmula general



a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, así como a un procedimiento para su preparación.

15

En la anterior fórmula general los radicales R_1 y R_2 significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo inferiores de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono y uno de estos radicales significa también un grupo hidroxilo;

20

los radicales R_3 y R_4 significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo inferiores de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono;

el radical R_5 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior de cadena recta o ramificada con

25

12-3-74.



- 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxialcohilo con 2 ó 3 átomos de carbono, un radical fenilo monosustituído o disustituído eventualmente por radicales alcoholo o alcoxi inferiores con 1 a 2 átomos de carbono, por
- 5 átomos de flúor, cloro o bromo o por grupos nitrilo, un radical bencilo o feniletilo eventualmente monosustituído o disustituído por átomos de halógeno, o el radical adamantilo;
- el radical R_6 significa un átomo de hidrógeno;
- 10 el radical R_7 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo inferior de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxialcohilo con 2 ó 3 átomos de carbono, un radical bencilo o feniletilo eventualmente sustituido por átomos de halógeno, radica
- 15 les alcoholo o alcoxi inferiores con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical fenilo eventualmente sustituido por átomos de cloro, grupos carboxilo o aminosulfonilo o un radical adamantilo;
- el radical R_8 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo inferior de cadena recta o ramificada con
- 20 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente con R_7 y el átomo de nitrógeno situado entre ellos significan un anillo heterocíclico saturado de 5 hasta 7 miembros, que eventualmente está interrumpido por un átomo de oxígeno
- 25 o de azufre o por otro átomo de nitrógeno, que puede es
- 12-3-74.



tar sustituido por un radical alcoholo inferior o un radical fenilo, y n es 0 ó 1.

5 Los nuevos compuestos son por lo tanto derivados de la imidazolidina y de la hexahidropirimidina. En calidad de anillos heterocíclicos saturados, que pueden formar juntamente con el átomo de nitrógeno los radicales R_7 y R_8 , entran en consideración especialmente los anillos de pirrolidina, piperidina, morfolina, tior-morfolina, piperazina y hexametenimina.

10 Los nuevos compuestos tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente tienen un efecto antimicrobiano, sobre todo en el caso de aplicación por vía tópica, un efecto virucida y de disminución del azúcar en la sangre. Inhiben la resorción de glucosa, disminuyen la velocidad de gluconeogénesis, tienen un efecto potenciador de la insulina en el caso de utilización de la glucosa del tejido muscular; tienen una actividad especialmente buena con animales obesos (ratón KK).

20 El efecto de disminución del azúcar en la sangre de los nuevos compuestos fue ensayado de acuerdo con los siguientes métodos:

a) Medición de la disminución del azúcar en la sangre en cobayas en ayunas después de administración de dosificaciones relativamente pequeñas y de toma de sangre por punción cardíaca.

25
12-3-74.



b) Disminución del azúcar en la sangre en las ratas en ayunas después de administración de dosis relativamente elevadas y toma de sangre por punción ocular o por punción en la cola.

5 c) Medición de la nueva disminución de la concentración de azúcar en la sangre después de un ensayo de carga con glucosa en ratas en ayunas después de previa administración durante 3 días de concentraciones de magnitud media de los nuevos compuestos. En este caso la concentración de azúcar en la sangre fue medida 10 15, 30 y 60 minutos después de la administración por vía intraperitoneal de la glucosa. En este método una nueva disminución más rápida del azúcar en la sangre en comparación con el testigo constituye un efecto positivo. 15

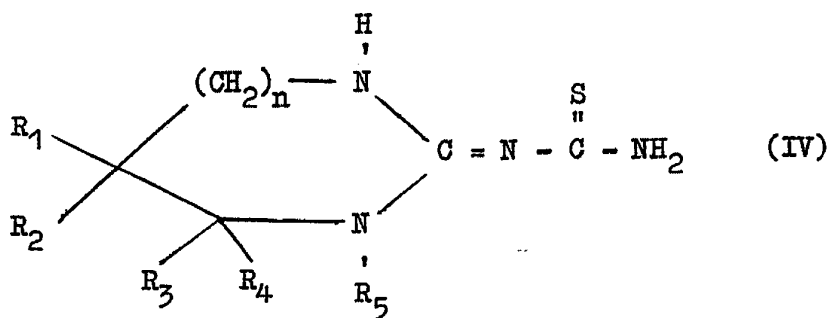
Los métodos a y b son métodos normalizados usuales, la medición se efectúa en estos casos hasta 5 horas después de la administración. El método c) fue descrito por W. Losert y colaboradores en un Informe para el 5º Congreso de la Sociedad Alemana de Diabetes, Bonn, 1970. 20

En diferentes ensayos entre los citados, los nuevos compuestos se mostraron claramente superiores a la fenetil-biguanida, conocida en la bibliografía. 25
12-3-74.

La reacción se efectúa en un disolvente anhidro, preferiblemente en un alcohol tal como por ejemplo en metanol, etanol, propanol, a temperaturas entre 40°C y 150°C, preferiblemente entre 50°C y 100°C; en calidad de disolvente puede utilizarse también un exceso de la amina de la fórmula general III.

Las bases libres pueden ser transformadas en caso deseado, de acuerdo con métodos usuales, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en cualesquiera sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. En calidad de ácidos pueden utilizarse por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, etc.

Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen por ejemplo por reacción de 2-cianiminoimidazolidinas de por sí conocidas, bajo presión, con sulfuro de hidrógeno, siendo las 2-tiocarbamoiliminoimidazolidinas resultantes en este caso, de la fórmula general IV



25
12-3-74.



transformadas a continuación, por ejemplo con yoduros de alcohilo, en los compuestos de la fórmula general II.

5 El siguiente Ejemplo sirve para explicar el invento con más detalle:

Ejemplo

1-metil-2-(3-β-fenetil-guanidiniliden)-imidazolidina

a) 1-metil-2-tiocarbamoilimino-imidazolidina

10 Una solución de 24,8 g (0,2 moles) de 2-cianimino-1-metil-imidazolidina en 160 ml de etanol absoluto con adición de 1,5 g (0,01 moles) de trietanolamina fue saturada con sulfuro de hidrógeno en un autoclave y fue calentada a 50°C durante 8 horas. Después de enfriar y de purgar el sulfuro de hidrógeno, se filtró
15 con succión el precipitado separado y se lavó con etanol absoluto y éter absoluto. El producto secado, así obtenido, era suficientemente puro para la ulterior reacción. Rendimiento: 27,4 g (87%). Rendimiento: 151-152°C., cristales de color amarillo pálido.

20 Para el análisis una muestra fue recristalizada en etanol absoluto.

P. de f. 150-152°C.

$C_5H_{10}N_4S$ (158,2)

Calc.: C 37,97 H 6,37 N 35,42 S 20,23

25 Enc.: 37,90 6,31 35,50 20,45

12-3-74.



Absorción de UV (en etanol) : 246 m μ (0,90) y 282 m μ
(0,75)

idem. después de adición de
lejía de potasa : 246 m μ (1,05) y 282 m μ
(0,92)

5

Otra carga adicional en una escala de
0,6 moles dio un rendimiento de 89,5 g (94%).

b) Yodhidrato de S-metil-1-(1-metil-2-imidazolin-2-il)-
-tiourea

10

84,5 g (0,535 moles) de 1-metil-2-tiocar
bamoilimino-imidazolidina, 70 ml de etanol absoluto y
77 g (33,7 ml) de yoduro de metilo (0,543 moles) fueron
calentados conjuntamente a reflujo durante 45 minutos
sobre baño de vapor de agua. Después del enfriamiento,
con el fin de eliminar una porción turbia, se filtró a
través de una frita, que estaba recubierta con Celite.
Luego se mezcló con éter absoluto hasta enturbiamiento
remanente y se inoculó. Los cristales separados de co-
lor amarillo pálido fueron filtrados con succión, lava
dos con una mezcla (10/1) de éter/etanol, y secados.
Rendimiento: 118,7 g (74%); p. de f.: 122-125°C (con
descomposición). Para el análisis una muestra fue re-
cristalizada en etanol (+ éter).

15

20

12-3-74.



$C_6H_{13}N_4S$ (300,2)

Calc.: C 24,00 H 4,37 N 18,67

Enc.: 24,15 4,36 18,70

5 Una carga adicional en la escala de 0,139 moles dio un rendimiento de 89%.

c) 1-metil-2-(3-β-fenetil-guanidiniliden)-imidazolidina

300 mg de yodhidrato de S-metil-1-(1-metil-2-imidazolin-2-il)-tiourea (1 milimol) son disueltos en 10 ml de etanol absoluto y se agregan 121 mg (1 milimol) de β-fenetilamina absoluta. Sobre baño María se calienta entonces durante 20 minutos a 75°C. Comienza inmediatamente un vigoroso desprendimiento de mercuraptano. Después de concentrar y enfriar, la papilla cristalina es filtrada con succión y recristalizada en etanol. P. de f.: 160°C (.2HCl)

De manera completamente análoga se prepararon además los siguientes compuestos:

- 1.- 1-etil-2-(3-butil-guanidiniliden)-imidazolina; diclorhidrato, p. de f. 170°C (en isopropanol/acetato de etilo).
- 2.- 2-(3-β-fenetil-guanidiniliden)-imidazolina; diclorhidrato, p. de f. 208°C.
- 3.- 2-(3-butil-guanidiniliden)-imidazolidina; diclorhidrato, p. de f. 177-178°C.
- 25 4.- 1-β-fenetil-2-guanidiniliden-imidazolidina;

12-3-74.



diclorhidrato, p. de f. 184-1862C.

5.- 1-butil-2-guanidiniliden-imidazolidina;

diclorhidrato, p. de f. 164-1652C (en isopropanol).

6.- 1-(3,4-diclorobencil)-2-(3-adamantil-guanidinili-
den)-imidazolidina;

5

clorhidrato, p. de f. 2422C.

7.- 1-etil-2-(3-butil-guanidiniliden)-hexahidro-piri-
midina;

clorhidrato, p. de f. 1352C.

10

8.- 1-(4-metoxifenil)-2-(3-propil-guanidiniliden)-imi-
dazolidina;

clorhidrato, p. de f. 123-1252C.

Para la administración farmacéutica, las
nuevas sustancias pueden ser incorporadas en los prepa-
rados farmacéuticos usuales. Pueden producirse prepara-
dos con efecto antimicrobiano para la administración
por vía tópica, cuyo contenido de sustancia activa es
de 0,5 - 5%. Los preparados con efecto antidiabético pa-
ra la administración por vía peroral contienen por do-
sis individual 20 a 100 mg, y la dosis diaria es de
60-200 mg.

15

20

La presente solicitud que corresponde a
la presentada en la República Federal Alemana, el 8 de
Febrero de 1972, bajo el N^o P 22 05 744.9, se acoge a
los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-

25

12-3-74.

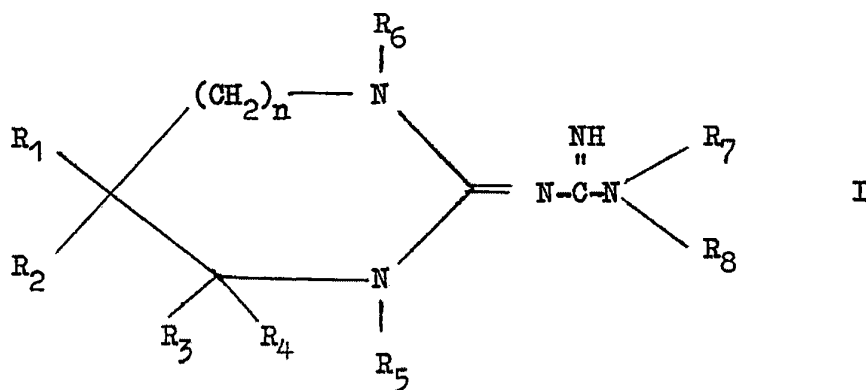


bre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1a.- Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos sustituidos por un radical guanidinilideno de la fórmula general I



9
12-3-74.

en la que R_1 y R_2 significan átomos de hidrógeno o radi

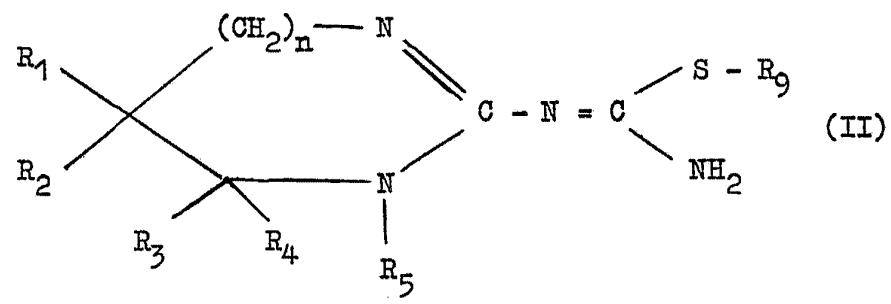


cales alcohol inferior de cadena recta o ramificada
con 1 a 4 átomos de carbono y uno de estos radicales
significa también un grupo hidroxilo; R_3 y R_4 signifi-
can átomos de hidrógeno o radicales alcohol inferior
5 de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbo-
no; R_5 significa un átomo de hidrógeno, un radical alco-
hilo inferior de cadena recta o ramificada con 1 a 6
átomos de carbono, un radical hidroxialcohol con 2 ó 3
átomos de carbono, un radical fenilo eventualmente mono-
10 sustituido o disustituido por radicales alcohol o alco-
xi inferiores con 1 a 2 átomos de carbono, por átomos
de flúor, cloro o bromo, o por grupos nitrilo, un radi-
cal bencilo o feniletilo eventualmente monosustituido
o disustituido por átomos de halógeno o el radical ada-
15 mantilo; R_6 significa un átomo de hidrógeno o un radi-
cal alcohol inferior de cadena recta o ramificada con
1 a 4 átomos de carbono; R_7 significa un átomo de hidró-
geno, un radical alcohol inferior de cadena recta o
ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, un radical hi-
20 droxialcohol con 2 ó 3 átomos de carbono, un radical
bencilo o fenetilo eventualmente sustituido por átomos
de halógeno, por radicales alcohol o alcoxi inferiores
con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical fenilo eventual-
mente sustituido por átomos de cloro, grupos carboxilo
o aminosulfonilo, o un radical adamantilo; R_8 significa

25
12-3-74.



un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo inferior de
cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono o
conjuntamente con R₇ y el átomo de nitrógeno situado en
tre ellos significan un anillo heterocíclico saturado
5 de 5 a 7 miembros, que eventualmente está interrumpido
por un átomo de oxígeno o de azufre o por otro átomo
de nitrógeno, que puede estar sustituido por un radical
alcoholo inferior o un radical fenilo, y n significa
0 ó 1, así como sus sales por adición de ácido fisioló-
10 gicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgáni-
cos, caracterizado porque se hace reaccionar una S-alco-
hiltiurea de la fórmula general II

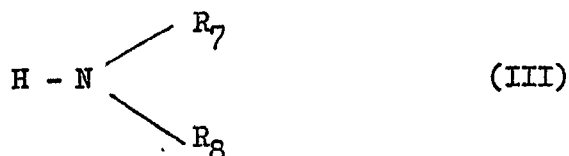


en la que los radicales R₁ hasta R₅ están definidos co-
mo arriba se indica y el radical R₉ representa un grupo
alcoholo, o sus sales con ácidos orgánicos o inorgáni-

15
12-3-74.



cos, con una amina de la fórmula general III



5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque sales por adición de ácido obtenidas en primer término son transformadas, de acuerdo con métodos conocidos, en bases libres, y éstas son transformadas con un ácido orgánico o inorgánico en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible cualquiera.

10 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque compuestos de la fórmula I, en la que n significa 0, son purificados pasando por sus complejos con cobre bien cristalizables y difícilmente solubles.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II se hace reaccionar con una amina de la fórmula general III a una temperatura de 50º a 100ºC en un disolvente anhidro o en un exceso de la amina de la fórmula general III.

20
12-3-74.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación



ción 4a, caracterizado porque una sal de ácido halohídrico de un compuesto de la fórmula general II se hace reaccionar con una amina de la fórmula general III.

5 6a.- Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos sustituidos por un radical guanidinilideno.

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

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

Madrid, 21 MAR 1974

P. A. *[Signature]* de *[illegible]*

12-3-74.
G.D.S.