

R significa un grupo bencilo o un grupo alcoholo inferior,
o sales de los mismos; o

b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



en la que

5 X_1 significa un grupo amino o mercapto o el radical -OR o
bien el radical -SR; y

A, Y y R tienen los significados arriba indicados, pudiendo
representar Y también conjuntamente con X_1 una línea de va-
lencia, o sus sales,

10 con un derivado de urea de la fórmula general V



en la que X_1 e Y tienen los significados arriba indicados, de-
biendo ser en cada caso uno de los sustituyentes X_1 un grupo
amino, o con sales del mismo; o

c) llevando a reacción un compuesto de la fórmula general VI



15 en la que A, Y y X_1 tienen los significados antes mencionados,
pero ambos radicales X_1 no pueden significar al mismo tiempo un
grupo amino,

con amoníaco o con una sal de amonio,

después de lo cual los compuestos obtenidos se transforman en caso deseado en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5 Los grupos alcoholo inferiores del sustituyente R pueden contener 1 a 4 átomos de carbono.

Los modos de procedimiento de acuerdo con el invento se llevan a cabo preferiblemente por calentamiento en un disolvente inerte.

10 El modo de procedimiento a), en el caso de la reacción de una sal de amina con dicianidamida, se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, xileno u orto-diclorobenceno a las correspondientes temperaturas de ebullición o en ácido clorhídrico acuoso o bien en alcoholes (por ejemplo metanol, isopropanol, butanol) poniendo en ebullición a reflujo.

15 Los participantes en la reacción pueden ser llevados a reacción también mezclados y en masa fundida a temperaturas entre 120 y 200°C. En el caso de la reacción de una amina con una sal de la N-amidino-pirazol-1-il-carboxamidina se utilizan preferiblemente cloroformo, cloroformo/etanol, etanol, o etanol/agua en calidad

20 de disolventes. El margen de temperaturas se encuentra entre 20 y 80°C. Como disolvente para la reacción de una amina con la sal de un derivado de amidinourea se toma preferiblemente tolueno o xileno a una temperatura de reacción de 100-160°C. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también en agua. En el caso

25 del compuesto S-metílico, el final de la reacción se reconoce por el cese del desprendimiento de metilmercaptano. La reacción de la amina con biguanida se lleva a cabo con ebullición a re-

flujo en ácido clorhídrico al 10-15%.

El modo de procedimiento b) se lleva a cabo a temperatura elevada, eventualmente con adición de agua, utilizando alcoholes en calidad de disolventes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol, etilén-glicol). Eventualmente, como disolventes se utilizan también disolventes no polares de alto punto de ebullición, tales como tolueno, xileno, anisol, di-n-butil-éter. En lugar de la cianamida o de sus derivados pueden emplearse sus sales de sodio, pudiendo llevarse a reacción entonces los participantes en la reacción también en el estado de masa fundida.

El modo de procedimiento c), en el caso de la reacción de una emidinotiourea o de ditiobiuret de la fórmula VI con amoníaco se lleva a cabo utilizando alcoholes en calidad de disolventes (por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, eventualmente mezclados con agua), a saber a temperaturas de 20 a 80°C. En el caso de la reacción de derivados sustituidos en O o sustituidos en S de la fórmula IV con amoníaco se utilizan como disolventes, del mejor de los modos, alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, eventualmente mezclados con agua. La reacción se lleva a cabo usualmente en un recipiente cerrado, ascendiendo la temperatura a 100-150°C. Un derivado de cianoguanidina de la fórmula VI es hecho reaccionar con una sal de amonio en un disolvente de alto punto de ebullición. Los componentes se pueden llevar a reacción también en estado de masa fundida, a 140-160°C. Como sales de amonio entran en consideración, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro de amonio o bien sulfonatos de amonio

tales como por ejemplo benceno-sulfonato de amonio. Como disolventes, pueden emplearse butanol, dimetil-sulfóxido, benceno, etc.

5 Como sales de los productos de partida en los modos de procedimiento antes mencionados se utilizan en general sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, preferiblemente hidrácidos halogenados, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido metanosulfónico. Estas sales son llevadas a reacción eventualmente en presencia de bases. En calidad de bases encuentran
10 utilización aminas terciarias tales como, por ejemplo, trimetilamina, trietilemina, piridina o quinoleína. No obstante, pueden emplearse también alcóxidos de metales alcalinos, preferiblemente metilato de sodio.

15 La reacción de acuerdo con los modos de procedimiento antes mencionados, en los casos en los que un participante en la reacción contiene un átomo de azufre (por ejemplo derivados de tiourea, derivados de ditiobiuret, etc.) se puede llevar a cabo eventualmente en presencia de metales pesados o de óxidos de metales pesados. Como óxidos de metales pesados entran en
20 consideración preferiblemente óxido de mercurio y óxido de plomo, y en calidad de metal pesado entra en consideración níquel Raney.

Los nuevos compuestos son aislados usualmente en forma de monosales o disales con ácidos minerales. Las bases libres pueden ser puestas en libertad desde las sales con una base fuerte y pueden ser transformadas con un ácido en otra sal.
25

Las sales farmacológicamente compatibles se obtienen de modo usual a partir de la base libre I por reacción con ácidos

orgánicos o inorgánicos no tóxicos; por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico o ácido succínico.

5 Como preparados que disminuyen el azúcar en la sangre (hipoglicémicos) de acuerdo con el invento entran en consideración todas las formas de administración por vía oral usuales, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, suspensiones, etc., preferiblemente preparados con velocidad retardada de liberación
10 de sustancia activa. Para este fin se mezcla la sustancia activa con sustancias excipientes sólidas o líquidas y se las lleva a continuación a la forma deseada. Ejemplos de sustancias excipientes sólidas son lactosa, almidón, talco, hidrógenofosfato cálcico, hidróxido de aluminio, derivados de celulosa, gelatina, ceras,
15 resinas, estearato de magnesio y sustancias de hinchamiento; en calidad de sustancias excipientes líquidas se utilizan líquidos orgánicos tales como polietilenglicol o alcoholes superiores, en los cuales no se disuelve la sustancia activa.

20 Las nuevas sustancias, así como su preparación, son explicadas en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

Clorhidrato de 1-(ciclopentilmetil)-biquanida.

25 13,5 g de clorhidrato de ciclopentilmetilamina y 8,4 g de diciandiamida son calentados a reflujo durante 6 horas en 60ml de xileno. Después del enfriamiento el xileno es decantado, el residuo es disuelto en etanol caliente, la solución es tratada con carbón activo, filtrada en caliente y mezclada con éter.

El precipitado es filtrado con succión y recristalizado en isopropanol. Rendimiento: 13,2 g ($\hat{=}$ 63% de la teoría); punto de fusión: 223-225°C.

- De manera análoga, por reacción de diciandiamida con
- 5 a) clorhidrato de ciclopent-2-en-1-ilmetilamina se obtiene clorhidrato de 1-(ciclopent-2-en-1-ilmetil)-biguanida, punto de fusión: 214-215°C (en etanol); rendimiento: 58% de la teoría.
- b) clorhidrato de ciclohex-3-en-1-ilmetilamina se obtiene clorhidrato de 1-(ciclohex-3-en-1-ilmetil)-biguanida de punto de fusión 180-182°C (en isopropanol); rendimiento: 59% de la teoría.
- 10 c) clorhidrato de ciclohexa-1,4-dien-1-ilmetilamina se obtiene diclorhidrato de 1-(ciclohexa-1,4-dien-1-ilmetil)-biguanida punto de fusión: 203-207°C (en isopropanol/éter); rendimiento: 38% de la teoría. El monoclorhidrato es disuelto en etanol, y con ácido
- 15 clorhídrico etéreo se precipita el diclorhidrato.

Ejemplo 2.

Clorhidrato de 1-(ciclohexilmetil)-biguanida

Una mezcla de 15 g de clorhidrato de ciclohexilmetilamina y 8,4 g de diciandiamida es calentada lentamente hasta

20 160°C en un baño de aceite. La iniciación de la reacción se reconoce por la fusión de los participantes en la reacción y por un aumento de la temperatura. A continuación se mantiene la mezcla durante una hora más a 160°C. Después del enfriamiento, la torta de fusión es recristalizada en isopropanol utilizando carbón activo.

25

Rendimiento: 12,85 g ($\hat{=}$ 55% de la teoría), punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 3.

Clorhidrato de 1-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-biguanida.

Se ponen en ebullición a reflujo durante cuatro horas 11,1 g de ciclohex-1-en-1-ilmetilamina y 18,8 g de clorhidrato de N-amidino-pirazol-1-il-carboxamidina en 150 ml de etanol al 50%. A continuación se concentra, el residuo se recoge en agua y esta solución se extrae por agitación varias veces con cloroformo y con éter. Luego se concentra la fase acuosa, se seca el residuo y se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento: 8,34 g ($\hat{=}$ 36% de la teoría), punto de fusión: 205-208°C.

De manera análoga, por reacción de clorhidrato de N-amidino-pirazol-1-il-carboxamidina con

a) ciclopropilmetilamina se obtiene clorhidrato de 1-(ciclopropilmetil)-biguanida. Punto de fusión: 214-216°C (en isopropanol); rendimiento: 66% de la teoría.

b) ciclobutilmetilamina se obtiene clorhidrato de 1-(ciclobutilmetil)-biguanida. Punto de fusión: 212-213°C (en isopropanol); rendimiento: 47% de la teoría.

c) ciclohex-2-en-1-ilmetilamina se obtiene clorhidrato de 1-(ciclohex-2-en-1-ilmetil)-biguanida. Punto de fusión: 170-172°C (en isopropanol); rendimiento: 42% de la teoría.

d) cicloheptilmetilamina se obtiene clorhidrato de 1-(cicloheptilmetil)-biguanida. Punto de fusión: 171-173°C (en isopropanol); rendimiento : 35% de la teoría.

e) ciclopent-1-en-1-ilmetilamina se obtiene clorhidrato de 1-(ciclopent-1-en-1-ilmetil)-biguanida. Punto de fusión: 195-198°C

(en isopropanol); rendimiento: 16% de la teoría.

La ciclopent-1-en-1-ilmetilamina se obtiene reduciendo ciclopentanon-cianhidrina con hidruro de litio y aluminio para formar 1-aminometil-ciclopentan-1-ol (punto de ebullición a 12 mm de Hg : 85-93°C) y a continuación se separa agua con cloruro de tionilo en tolueno, para formar la ciclopent-1-en-1-ilmetilamina (punto de ebullición a 12 mm de Hg: 50-55°C).

f) ciclohept-1-en-1-ilmetilamina se obtiene clorhidrato de 1-ciclohept-1-en-1-ilmetil)-biquanida. Punto de fusión: 182-185°C (en isopropanol); rendimiento: 37% de la teoría.

Por reducción de ciclohexanon-cianhidrina con hidruro de litio y aluminio se obtiene el 1-aminometil-cicloheptan-1-ol (punto de ebullición a 12 mm de Hg: 117-120°C), a partir del cual, por separación de agua con cloruro de tionilo en tolueno, se prepara la ciclohept-1-en-1-ilmetilamina (punto de ebullición a 0,2 mm de Hg: 40-45°C).

g) ciclohept-2-en-1-ilmetilamina se prepara clorhidrato de 1-(ciclohept-2-en-1-ilmetil)-biquanida. Punto de fusión: 144-148°C (en isopropanol); rendimiento: 36% de la teoría.

La ciclohept-2-en-1-ilmetilamina (punto de ebullición a 12 mm de Hg: 75-78°C) se obtiene por reducción del ciclohept-2-en-1-carbonitrilo (punto de ebullición a 12 mm de Hg: 80-85°C) con hidruro de litio y aluminio. El compuesto cianico puede ser preparado por reacción de 3-bromo-ciclohept-1-eno con cianuro de potasio.

Ejemplo 4.

Diclorhidrato de 1-(ciclopent-3-en-1-ilmetil)-biquanida.

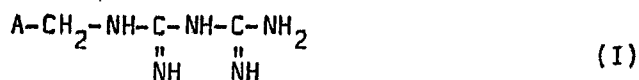
A una solución de 4,9 g de ciclopent-3-en-1-ilmetil-
amina en 100 ml de xileno se añaden 12,2 g de sulfato de amidino
-S-metilisotiourea. La mezcla es mantenida a 140°C durante tres
horas. Después del enfriamiento se recoge el residuo en agua/
5 etanol, se filtra y se precipita la biguanida con solución amoniacal de sulfato de cobre. El precipitado filtrado con succión
es disuelto en ácido clorhídrico diluido. Después de la introducción de sulfuro de hidrógeno se filtra con succión y se concentra
totalmente. El residuo es recristalizado primero en isopropanol/
10 éter y luego en isopropanol/etanol.

Punto de fusión: 204-208°C; rendimiento: 20% de la teoría.

-- N O T A --

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

15 1. Procedimiento para la preparación de biguanidas de la fórmula general I



en la que A significa un grupo cicloalcohilo saturado o insaturado así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque a) se hace reaccionar una amina
20 de la fórmula general II



en donde A tiene los significados antes mencionados o sus sales,
con un derivado de biguanida de la fórmula general III



en la que X significa un grupo amino, mercapto o pirazol-1-ilo
o el radical -OR o bien el radical -SR; e Y significa un átomo
5 de hidrógeno, pudiendo representar X e Y también de modo conjunto
una línea de valencia; y R significa un grupo bencilo o un grupo
alcohilo inferior, o sales de los mismos; o b) se hace reaccionar
un compuesto de la fórmula general IV



en la que X₁ significa un grupo amino o mercapto o el radical
10 -OR o bien el radical -SR; y A, Y y R tienen los significados
arriba indicados, pudiendo representar Y también conjuntamente
con X₁ una línea de valencia, o sus sales, con un derivado de
urea de la fórmula general V



en la que X₁ e Y tienen los significados arriba indicados, de-
15 biendo ser en cada caso uno de los sustituyentes X₁ un grupo
amino, o con sales del mismo; o c) se lleva a reacción un com-
puesto de la fórmula general VI



en la que A, Y y X_1 tienen los significados antes mencionados, pero ambos radicales X_1 no pueden significar al mismo tiempo un grupo amino, con amoníaco o con una sal de amonio, después de lo cual los compuestos obtenidos se transforman en caso deseado en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIGUANIDAS.

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

Madrid, 28 MAY. 1975

Juan