

In. C. 07 C, A61K

RAN 4371/30

15 DIC. 1976

PATENTE
DE

INVENCIÓN

15 DIC. 1976

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE
BIGUANIDA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA
ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

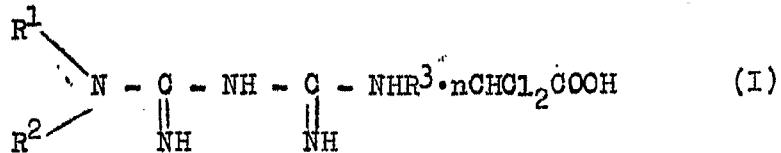
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a sales de biguanida. Más concretamente el invento se refiere a sales de biguanida, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que las contienen.

5.

Las sales de biguanida proporcionadas por el presente invento tienen la fórmula general siguiente

10.





en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior o alqueno inferior y

5. R^2 representa un grupo de alquilo inferior, arilo, aril-(alquilo inferior) o ariloxi-(alquilo inferior) o

R^1 y R^2 juntos representan un grupo de alqueno inferior,

10. R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula



15. en la que

R^4 y R^5 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un catión o

R^4 representa un átomo de hidrógeno y

R^5 representa un grupo de alquilo inferior o

20. R^4 y R^5 representan, juntos, un grupo de alqueno inferior y

n tiene un valor 1 ó 2.

25. La expresión "inferior", tal como se utiliza en esta descripción, significa que los grupos que tienen este sufijo contienen 7 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de grupos de alquilo inferior son grupos de metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo y los isómeros de este último. Los grupos arílicos tales como el grupo fenílico pueden también estar substituidos;

por ejemplo, por grupos de alquilo inferior o alcóxilo inferior o por átomos de halógeno (por ejemplo cloro).

5. Las sales de biguanida preferidas de la fórmula I son aquellas en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, R^2 representa un grupo de alquilo inferior o fenil-(alquilo inferior) y R^3 representa un átomo de hidrógeno.

Ejemplos de sales de biguanida de la fórmula I son:

10. mono-dicloroacetato de l-fenetilbiguanida,
bis-dicloroacetato de l-fenetilbiguanida,
mono-dicloroacetato de l-n-butilbiguanida,
bis-dicloroacetato de l-n-butilbiguanida,
mono-dicloroacetato de l,l-dimetilbiguanida,
15. bis-dicloroacetato de l,l-dimetilbiguanida,
mono-dicloroacetato de l-pentilbiguanida,
bis-dicloroacetato de l-pentilbiguanida,
mono-dicloroacetato de l-isopentilbiguanida,
bis-dicloroacetato de l-isopentilbiguanida,
20. mono-dicloroacetato de l-bencil-l-metil-biguanida,
bis-dicloroacetato de l-bencil-l-metil-biguanida y
mono-dicloroacetato de l-bencil-5-fosforil-bi-
guanida (o sea, benfosformina).

25. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento las sales de biguanida de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar una biguanida correspondiente con ácido dicloroacético o haciendo reaccionar una sal de biguanida de un ácido que no sea el ácido dicloroacético con un dicloroacetato.

En una realización preferida del presente invento se hace reaccionar una sal de biguanida de un ácido mineral (por ejemplo un clorhidrato, nitrato o sulfato) con un dicloroacetato de metal alcalino (por ejemplo dicloroacetato sódico o potásico), con dicloroacetato amónico o con dicloroacetato cálcico y ácido dicloroacético en un medio en donde la sal alcalina del ácido mineral es escasamente soluble. Los disolventes apropiados para esta realización son etanol, acetona, acetonitrilo, isopropanol y, en particular, acetato de etilo.

La sal de biguanida deseada de la fórmula I puede aislarse siguiendo procedimientos conocidos; por ejemplo mediante concentración de la solución obtenida después de separación de la sal mineral precipitada y cristalización subsiguiente.

Según sean las relaciones estequiométricas de los componentes de la reacción se obtiene el mono-dicloroacetato o el bis-dicloroacetato de la biguanida utilizada como material de partida. Los mono-dicloroacetatos también pueden obtenerse a partir de los bis-dicloroacetatos mediante disociación de ácido dicloroacético. Esta disociación puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante calentamiento bajo presión reducida.

Las sales de biguanida de la fórmula I pueden utilizarse para el tratamiento de desordenes metabólicos, especialmente diabetes mellitus.

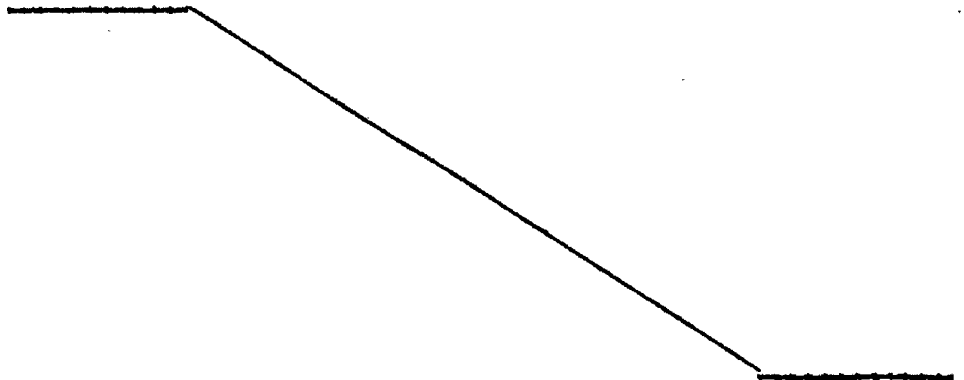
Como es bien sabido, el tratamiento de

la diabetes mellitus con biguanidas conduce a efectos secundarios indeseados, por ejemplo a una acumulación de lactato [hiperlactatemia; véase Brit. Med. J. 5794/I, 205-206, (1972)]. Bajo ciertas condiciones este tratamiento puede conducir a lactacidosis [Acta. Med. Scand. 191, 203-208 (1972)].

Ahora se ha descubierto que las sales de biguanida de la fórmula I producen un descenso del nivel de azúcar en la sangre en forma comparable, por lo menos, a las biguanidas sobre las que se basan, pero que éstas no tienen la desventaja antes referida de acumulación de lactato. El efecto ventajoso que puede obtenerse con las sales de biguanida que nos ocupa puede apreciarse a partir de los resultados de prueba siguientes:

TABLA 1

Actividad de una administración oral única de clorhidrato de n-butilbiguanida y de bis-dicloroacetato de n-butilbiguanida sobre la concentración de glucosa en la sangre y de lactato en la sangre en ratas estreptozotocin-diabéticas que se han alimentado de nuevo



5.

10.

15.

	Dosis (micro- moles /kg)	% de glu- cosa en la san- gre de los tes- tigos	% de lac- tato en la sangre de los testi- gos
Testigos	-	100	100
Clorhidrato de n- -butilbiguanida	100	76 ⁺⁺	123 ⁺
	300	68 ⁺⁺	114 ⁺
	1000	35 ⁺⁺⁺	254 ⁺⁺⁺
bis-dicloroaceta- to de n-butylbigua- nida	100	69 ⁺⁺⁺	114
	300	62 ⁺⁺⁺	100
	1000	37 ⁺⁺⁺	106

20.

⁺ : p < 0,1
⁺⁺ : p < 0,01
⁺⁺⁺ : p < 0,001

Significancia de las des-
 viaciones a partir de los
 testigos

25.

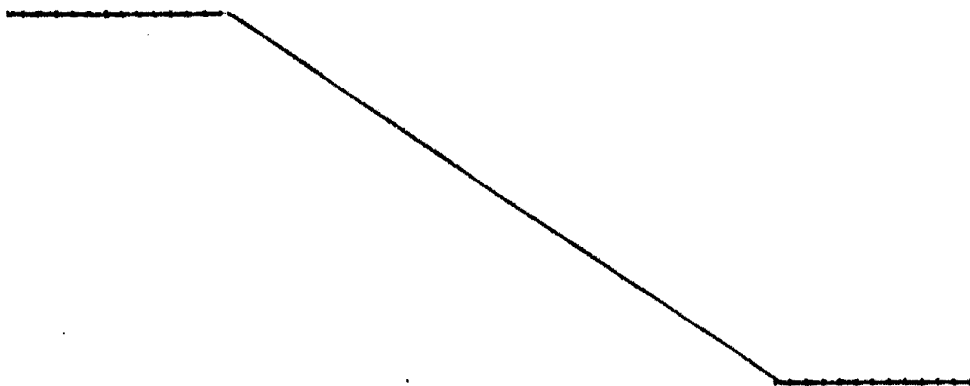
Se sometieron a ayuno (24 horas) ratas al-
 bino hembras (130-150 g), que se habian tratado duran-
 te 3 semanas antes de la prueba con estreptozotocina

- (60 mg/kg s.o.) y a continuación se les dió pienso nuevamente (pellas NAFAG 194) para 16 horas. Las sustancias de prueba se administraron a grupos constituidos, cada uno, por 6 ratas en forma de una suspensión en goma arábiga al 5% por medio de una sonda esofágica. Los testigos recibieron el mismo volumen de la suspensión de vehículo sola (10 cc/kg). Las ratas se decapitaron 4 horas después de la administración de las suspensiones antes citadas. Después de la desproteinización de la sangre mixta con ácido perclórico se determinó fotométricamente la glucosa según el método de hexokinasa y se determinó fotométricamente el lactato utilizando dehidrogenasa de lactato.

15.

TABLA 2

Actividad de 3 o 5 administraciones orales de clorhidratos de biguanida y bis-dicloroacetatos de biguanida sobre la concentración del lactato en la sangre de ratas normales en ayuno.





	Número de aplicaciones	Dosis (miligramos/kg)	Horas después de la última administración	
			1	4
			% de testigos	% de testigos
5. Testigos	-	-	100	100
	3	450	236+++	230+++
		5	450	480+++
	3	2500	182+++	151
10. clorhidrato de dimetilbiguanida	3	7000	403+++	278+++
	3	450	130°	160°
		5	450	99
	3	2500	63+++	63+
15. bis-dicloroacetato de dimetilbiguanida	3	7000	41+++	-

	° : < 0,1	Significancia de las > desviaciones a partir de los testigos
	+ : < 0,05	
20.	++ : < 0,01	
	+++ : < 0,001	

25. Las sustancias de prueba se administraron a grupos de ratas albino machos (130 - 150 g) en forma de una suspensión en goma arábiga al 5% mediante una sonda



esofágica. Los testigos recibieron el mismo volumen de la suspensión de vehículo sola. La retirada de la alimentación se efectuó con la primera administración. Al cabo de 1 y 4 horas después de la última administración se decapitaron las ratas y se desproteneizó la sangre mixta con ácido perclórico. El lactato se determinó fotométricamente en el sobrenadante exento de proteínas por medio de deshidrogenasa de lactato.

Las sales de biguanida proporcionadas por este invento presentan también propiedades favorables en pruebas toxicológicas. La DL_{50} en el caso de una sola administración oral diaria durante 10 días, 24 horas después de la última administración, se expone en la tabla siguiente.

15. TABLA 3

	mmol/kg	
	Ratón	Rata
20. bis-dicloroacetato de n-butilbiguanida	1,13 ± 0,18	1,20 ± 0,20
bis-dicloroacetato de fenetilbiguanida	1,61 ± 0,26	2,90 ± 0,46
clorhidrato de n-butilbiguanida	1,37 ± 0,22	0,66 ± 0,10
25. clorhidrato de fenetilbiguanida	0,69 ± 0,11	3,60 ± 0,58

Las sales de biguanida de la fórmula I anterior pueden utilizarse para el tratamiento de la diabetes. Como guía para la dosificación de las sales

de biguanida presentes (calculado sobre una base molar), puede adoptarse la dosificación de las biguanidas correspondientes o sus clorhidratos.

5. La sales de biguanida de la fórmula I pueden utilizarse en forma de preparados farmacéuticos que las contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para uso farmacéutico. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar, por ejemplo, forma de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1.

15. Se hirvieron conjuntamente bajo reflujo y durante 1 hora en 3 litros y medio de acotato de etilo absoluto 109,5 g de clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida, 100,0 g de dicloroacetato sódico y 214,0 g de ácido dicloroacético. Se filtró la solución caliente a través de Speedex bajo succión para separar el cloruro sódico precipitado. Del filtrado cristalizó con el enfriamiento, bis-dicloroacetato de 1,1-dimetilbiguanida que resultó puro con el análisis; punto de fusión 116°-117°C.

20. Con secado mas prolongado en alto vacío a 100°C el bis-dicloroacetato pierde 1 mol de ácido dicloroacético, con lo que se obtiene mono-dicloroacetato de 1,1-dimetilbiguanida cristalino con punto de fusión de 160°-161,5°C.

EJEMPLO 2

Se hirvieron conjuntamente bajo reflujo y

5. durante 1 hora en 4 litros y medio de acetato de etilo absoluto 161,0 g de clorhidrato de l-fenetilbiguadina, 101,0 g de dicloroacetato sódico y 216,0 g de ácido dicloroacético. Se filtra la solución caliente a través de Speedex bajo succión para separar el cloruro sódico precipitado. Se concentró el filtrado en vacío y se trató con éter diisopropílico, después de lo cual cristalizó el bis-dicloroacetato de l-fenetilbiguanida que resultó puro con el análisis; punto de fusión 131°-132°C.

10. EJEMPLO 3

Se hirvieron conjuntamente bajo reflujo y durante 1 hora en 4 litros y medio de acetato de etilo absoluto 150,0 g de clorhidrato de l-butilbiguanida, 117,0 g de dicloroacetato sódico y 250,0 g de ácido dicloroacético. Se filtro la solución caliente a través de Speedex bajo succión para separar el cloruro sódico precipitado, Del filtrado cristalizó el bis-dicloroacetato de l-butilbiguanida que resulto puro; punto de fusión 131°-132°C.

EJEMPLO A

20. Formulación para pastillas

bis-(dicloroacetato) de

l-butilbiguanida	100 mg
D-manitol	50 mg
Almidón de maíz	95 mg
25. Talco	3,5 mg
Estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
Peso total	250,0 mg

= . =

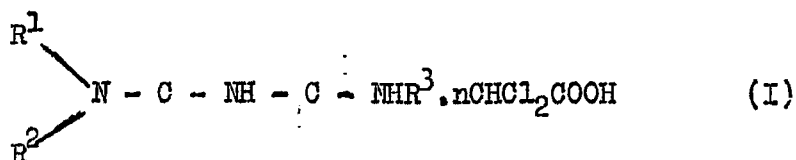
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13697/74 del 11 de Octubre de 1974.

5.

1.- Un procedimiento para la preparación de sales de biguadina, que constituyen la substancia activa en la formulación de productos farmacéuticos para el tratamiento de la diabetes mellitus, cuyas sales de biguadina responden a la fórmula general

10.



en la que

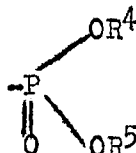
15.

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior o alquénilo inferior y R^2 representa un grupo de alquilo inferior, arilo, aril-(alquilo inferior) o ariloxi-(alquilo inferior) o

20.

R^1 y R^2 juntos representan un alquileo inferior, R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula

25.



en donde

R^4 y R^5 representan, cada uno, un

átomo de hidrógeno o un catión, o
 R^4 representa un átomo de hidró-
geno y

R^5 representa un grupo de alquilo
inferior o

R^4 y R^5 juntos representan un grupo
de alquileo inferior y

5.

n tiene un valor de 1 o 2,

caracterizado porque comprende hacer reaccionar una
biguanida o una sal de biguanida que no sea del ácido
dicloroacético respectivamente con ácido dicloroacéti-
co o un dicloroacetato.

10.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque en una forma de
realización se hace reaccionar una sal de ácido mineral
de biguanida con un dicloroacetato alcalino en un disol-
vente y en presencia de ácido dicloroacético.

15.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la
reivindicación 1 o 2, caracterizado porque en calidad
de biguanida se seleccionan l-fenetilbiguadina, l-n-butil-
biguanida o l,l-dimetilbiguanida.

20.

4.- Un procedimiento para la preparación de
las sales de biguanida.

25.

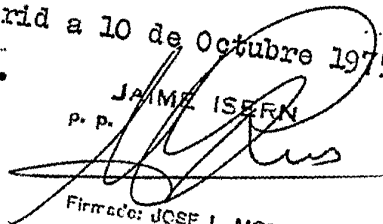
Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 10 de Octubre 1975

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.



Firmado: JOSE L. MORAN