



10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	444.384		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16.1.76		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31) NUMERO				
	1948/75		16 de enero de 1.975		INGLATERRA

37	FECHA DE PUBLICIDAD	41	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COFDJAGIK		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS BIGUADINAS

71	SOLICITANTE (S)
	SOCIETE NOUVELLE D'EXPLOITATION DES LABORATOIRES ARON, entidad francesa.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	116, Rue Carnot, 92151, SURESNES, Francia.

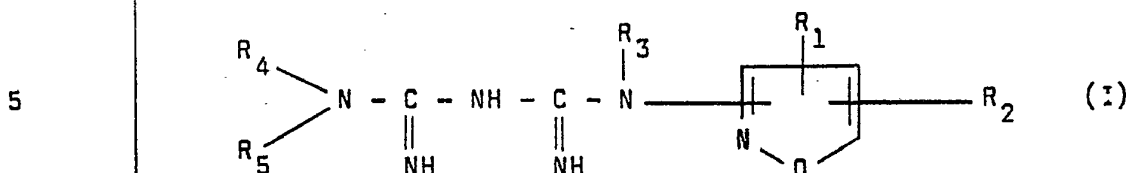
73	INVENTOR (ES)
	Jean-Jacques STERNE, Dr.

74	TITULAR (ES)

75	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevas biguanidas.

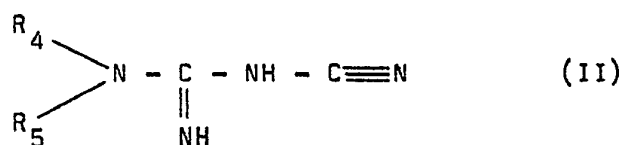
La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general:



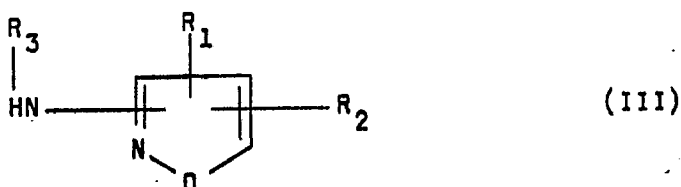
10 en la que R₁ y R₂, idénticos ó diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₆ ó un radical cicloalquilo en C₃-C₆; R₃ representa un átomo de hidrógeno ó un radical alquilo en C₁-C₄; y R₄ y R₅, idénticos ó diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₆, ó bien R₄ y R₅ forman con el átomo de nitrógeno en el cual van fijados un radical pirrolidino, piperidino, morfolino ó piperacínil, eventualmente sustituidos por un radical alquilo en C₁-C₄, ó un radical hidroxí-4 piperidino, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

15 Las sales de adición pueden ser en particular las formadas con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, metano sulfónico, maléico, succínico, pamónico, acético, fumárico, láctico, aspártico y cítrico.

20 Los compuestos de fórmula I se preparan, según la invención, por reacción de una ciano-guanidina de fórmula:



sobre un amino isoxazol de fórmula:



teniendo R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 las significaciones dadas anteriormente.

5 La reacción puede efectuarse con ó sin disolvente, pudiendo ser el compuesto de fórmula III ó no en forma de una sal. Se puede por ejemplo hacer reaccionar la ciano-guanidina (II) con el clorhidrato del amino isoxazol (III) en un disolvente acuoso ó orgánico, caldeando ligeramente ó bajo reflujo del disolvente.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos según la invención.

Ejemplo 1

15 En un recipiente de 2 litros, se carga 370 g. de clorhidrato de 3-amino-5-metil-isoxazol, 231 g. de 1-ciano-guanidina y 500 ml. de butanol. Se eleva progresivamente la temperatura hasta el reflujo del disolvente que se mantiene 10 minutos. Se deja enfriar y tras el comienzo de la cristalización, se cuela el medio reaccional en 2 litros de butanol. Después de la cristalización total, se filtra, se lava el sólido con 300 ml. de isopropanol. Se recrystaliza el sólido en 20 1 litro de etanol a 90°. Se obtienen 250 g. de clorhidrato de (5-metil-isoxiazol-3-il) biguanida $F_{\text{Kofler}} = 210 - 212^{\circ} \text{C}$.

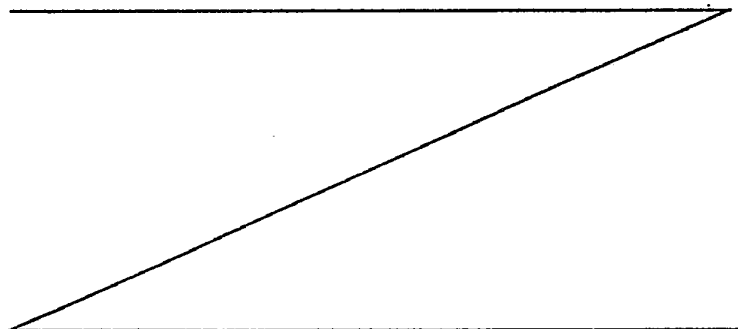
$F_{cap} = 195 - 196^{\circ} C.$ con introducción a $185^{\circ} C.$ y caldeo a $2^{\circ} C./minuto.$

Ejemplo 2

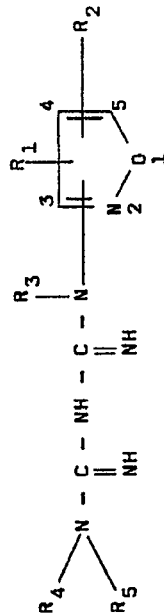
5 En un reactor se carga 4,9 g. de 1-ciano-3 metil-
-guanidina, 6,7 g. de clorhidrato de 3-amino-5-metil-isoxazol
y 1,3 ml. de agua. Se caldea hasta la disolución, y después
la reacción es exotérmica. Después del enfriamiento, se reco-
ge por 30 ml. de agua y después 3 ml. de amoníaco ($d = 0,89$).
Se extrae con 30 ml. de cloruro de metileno. Tras desecación,
10 tratamiento al negro, evaporación del disolvente, se cristali-
za el residuo en etanol absoluto. Se obtiene 2,7 g. de 1-metil-
-5 (5-metil-isoxazol-3-il) biguadina.

$F_{cap} = 140^{\circ} C.$ seguido de resolidificación y después $150 - 151^{\circ} C.$
con introducción a $140^{\circ} C.$ y caldeo a $2^{\circ} C./minuto.$

15 Se han recogido en la Tabla I siguiente las carac-
terísticas de los compuestos de los ejemplos 1 y 2 así como
las de otros compuestos preparados de forma análoga a la des-
crita en el ejemplo 1. Los puntos de fusión son los medidos
en tubo capilar con introducción $10^{\circ} C.$ por encima del punto
20 de fusión alcanzado y caldeo de $2^{\circ} C./minuto.$

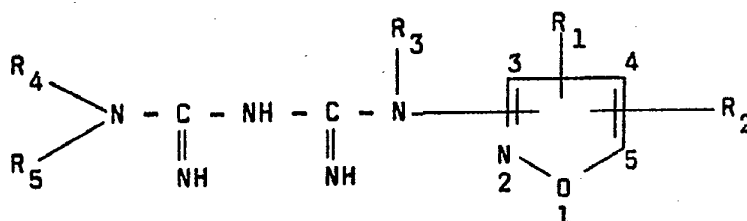


T A B L A I



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	p ^M	R ₄	R ₅	Forma	P. C.
1	H	5-CH ₃	H	3	H	H	HCl	195 - 196
2	H	5-CH ₃	H	3	CH ₃	H	Base HCl	150 - 151 169 - 171
3	H	5-CH ₃	H	3	CH ₃	CH ₃	HCl	228
4	H	5-C ₂ H ₅	H	3	H	H	Base	157 - 158
5	H	5-C ₄ H ₉	H	3	H	H	Base	162 - 163
6	H	5-CH CH ₃	H	3	H	H	Base	178
7	H	5-CH ₃	CH ₃	3	H	H	HCl	185
8	4-CH ₃	H	H	3	H	H	HCl	211
9	H	H	H	3	H	H	HCl	206 - 207
10	4-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	3	H	H	HCl	213 - 214
11	4-CH ₃	H	H	3	CH ₃	CH ₃	HCl	191
12	H	5-	H	3	H	H	Base	161

T A B L A I



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	p*	R ₄
1	H	5-CH ₃	H	3	H
2	H	5-CH ₃	H	3	CH ₃
3	H	5-CH ₃	H	3	CH ₃
4	H	5-C ₂ H ₅	H	3	H
5	H	5-C ₄ H ₉	H	3	H
6	H	5-CH CH ₃	H	3	H
7	H	5-CH ₃	CH ₃	3	H
8	4-CH ₃	H	H	3	H
9	H	H	H	3	H
10	4-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	3	H
11	4-CH ₃	H	H	3	CH ₃
12	H	5-	H	3	H

*	R ₄	R ₅	Forma	Fº C.
	H	H	HCl	195 - 196
	CH ₃	H	Base HCl	150 - 151 169 - 171
	CH ₃	CH ₃	HCl	228
	H	H	Base	157 - 158
	H	H	Base	162 - 163
	H	H	Base	178
	H	H	HCl	185
	H	H	HCl	211
	H	H	HCl	206 - 207
	H	H	HCl	213 - 214
	CH ₃	CH ₃	HCl	191
	H	H	Base	161

TABLA I (Continuación)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P*	R ₄	R ₅	Forma	F. C.
13	H	5-CH ₃	H	3	C ₄ H ₉	H	HCl	174 - 175
14	4-C ₂ H ₅	H	H	3	H	H	HCl	202
15	H	5-H	H	3	H	H	HCl	187
16	H	5-CH ₃	C ₂ H ₅	3	H	H	HCl	160
17	H	5-CH ₃	H	3	-(CH ₂) ₄ -		HCl	208 - 209
18	H	5-CH ₃	H	3	-(CH ₂) ₅ -		HCl	213 - 214
19	H	5-CH ₃	H	3	-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₃		Base 2HCl	174 215
20	H	5-CH ₃	H	3	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		HCl	209
21	H	5-CH ₃	H	3	-(CH ₂) ₂ -CH-(CH ₂) ₂ - OH		fumarato 1/2 H ₂ O	194 - 196
22	3-CH ₃	5-CH ₃	H	4	H	H	HCl	230
23	3-CH ₃	5-CH ₃	H	4	C ₄ H ₉	H	HCl	223 des.
24	3-CH ₃	5-CH ₃	H	4	CH ₃	CH ₃	HCl	258 des.

TABLA I (Continuación)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P*	F
13	H	5-CH ₃	H	3	C ₄ H ₉
14	4-C ₂ H ₅	H	H	3	H
15	H	5- H	H	3	H
16	H	5-CH ₃	C ₂ H ₅	3	H
17	H	5-CH ₃	H	3	-(Cl)
18	H	5-CH ₃	H	3	-(Cl)
19	H	5-CH ₃	H	3	-(Cl)
20	H	5-CH ₃	H	3	-(Cl)
21	H	5-CH ₃	H	3	-(Cl)
22	3-CH ₃	5-CH ₃	H	4	H
23	3-CH ₃	5-CH ₃	H	4	C ₄ H ₉
24	3-CH ₃	5-CH ₃	H	4	CH ₃

R ₄	R ₅	Forma	Fº C.
C ₄ H ₉	H	HCl	174 - 175
H	H	HCl	202
H	H	HCl	187
H	H	HCl	160
-(CH ₂) ₄ -		HCl	208 - 209
-(CH ₂) ₅ -		HCl	213 - 214
-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ - CH ₃		Base 2HCl	174 215
-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		HCl	209
-(CH ₂) ₂ -CH-(CH ₂) ₂ - OH		fumarato 1/2 H ₂ O	194 - 196
H	H	HCl	230
C ₄ H ₉	H	HCl	223 des.
CH ₃	CH ₃	HCl	258 des.

TABLA I (Continuación)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P*	R ₄	R ₅	Forma	F & C.
25	3-CH ₃	4-CH ₃	H	5	H	H	HCl	218 des.
26	3-CH ₃	4-CH ₃	H	5	C ₄ H ₉	H	HCl	161 - 162
27	3-CH ₃	4-CH ₃	H	5	CH ₃	CH ₃	HCl	204 - 205

* P = posición del radical biguanida sobre el núcleo isoxazcl.

TABLA I (Continuación)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	p*	R
25	3-CH ₃	4-CH ₃	H	5	H
26	3-CH ₃	4-CH ₃	H	5	C ₄ H ₉
27	3-CH ₃	4-CH ₃	H	5	CH ₃

* p = posición del radical biguanida sobre el núcleo isoxaz

R_4	R_5	Forma	Fº C.
H	H	HCl	218 des.
C_4H_9	H	HCl	161 - 162
CH_3	CH_3	HCl	204 - 205

isoxazcl.

Se facilitan a continuación resultados de los estudios toxicológicos y farmacológicos que ponen en evidencia actividades interesantes de los compuestos de fórmula I, que los hacen preciosos en terapéutica.

5 La Tabla II facilita los valores hallados en el curso del estudio de la toxicidad aguda efectuada en el ratón.

T A B L A I I

Compuesto ejem.	DL ₅₀ mg/Kg p.o.	DL ₅₀ mg/Kg i.v.
1	700	115
10 2	900	-
3	800	140
4	500	45
5	600	-
6	200	-
15 7	> 1000	70
8	300	70
9	> 1000	> 150
10 10	> 500	100
11	300	40
20 13	250	35
14	500	-
16	> 750	-
19	2000	100
20	750	100
25 22	> 1500	> 100
23	> 750	-
24	> 750	-
25	300	20
26	250	35
30 27	700	-

Los compuestos de fórmula I son capaces de modificar la acumulación de la noradrenalina y en particular inhibir la captación de la ³H noradrenalina por los sinaptosomas de un homegeneizador de hipotálamus de ratas preparados según Banerjee, Snyder et Mecoulam (J. Pharmacol. Exp. Ther. 194, 1, 74, 1975). Esta inhibición de captación de la ³H noradrenalina es una propiedad conocida de diversos compuestos que poseen una actividad sobre el sistema nervioso central y/o sobre el sistema simpático, en particular un efecto hipotensor (J. Glowinski and J. Axelrod - Effects of drugs on the disposition of ³H norepinephrine in the rat brain, Pharmacological Reviews vol. 18 nº 1 Part I, 1966).

Los resultados se facilitan en la Tabla III. Se expresan en porcentaje de inhibición de la captación con relación a la prueba de control.

T A B L A III

Concentración molar final del compuesto	5.10 ⁻⁴ M	5.10 ⁻⁵ M	5.10 ⁻⁶ M
Compuesto	% de inhibición	% de inhibición	% de inhibición
1	64	31	-
2	53,6	-	-
3	47,9	-	-
4	52,7	-	-
5	69,5	-	-
6	-	54,6	-
7	48,1	-	-
8	-	55	36

TABLA III (Continuación)

Concentración molar final del compuesto		5.10^{-4} M	5.10^{-5} M	5.10^{-6} M
Compuesto	% de inhibición	% de inhibición	% de inhibición	% de inhibición
5	9	68,6	-	-
	10	19,5	-	-
	11	60,1	-	-
	13	63,1	-	-
	14	-	61,8	46,5
	16	37,9	-	-
10	19	53,8	-	-
	20	46,6	-	-
	23	51	-	-
	24	28,4	-	-
	25	-	45,5	-
15	26	-	39,6	-
	27	38,1	-	-

Estos resultados están confirmados por los resultados de un estudio de la acción sobre la regulación de la tensión arterial. Después de la administración por vía bucal de una dosis de 2 x 3 mg/Kg de compuesto a ratas Doca (Técnica de Green and Col. Am. J. Physiol. 1952, 170, p. 94), y a ratas Grollman (Técnica de Grollman Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944, 57, p. 102) se observa el porcentaje de reducción de la presión arterial sistólica con relación a su valor inicial. Los resultados se dan en la Tabla IV.

T A B L A IV

Compuesto	Ratas Doca	Ratas Grollman
1	25	20
3	-	10
5	10	-
7	15	-
8	15	15
11	15	-
19	20	20
20	-	20
25	20	-

5

10

15

20

25

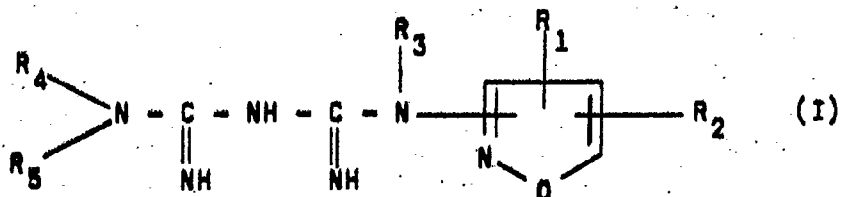
Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables son utilizables en terapéutica, en particular para la regulación del sistema cardiovascular, para la regulación de la tensión así como en calidad de agente psicotrópico.

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse por vía oral, parenteral ó rectal.

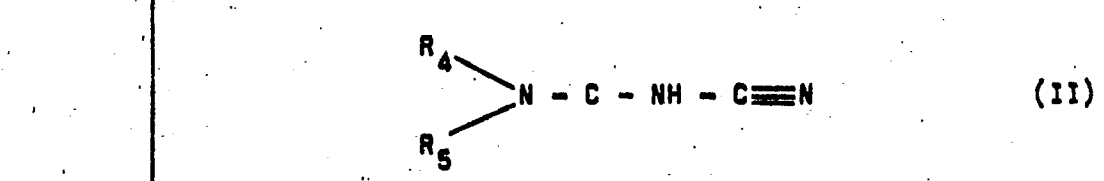
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

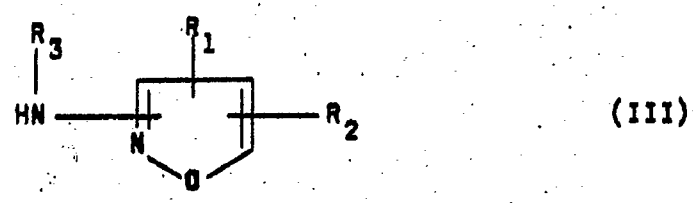
1ª.- Procedimiento de preparación de nuevas biguanidas de fórmula general:



5 donde R_1 y R_2 , que son idénticos ó diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C_1-C_6 ó un radical cicloalquilo en C_3-C_6 ; R_3 representa un átomo de hidrógeno ó un radical alquilo en C_1-C_4 ; R_4 y R_5 , que son idénticos ó diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C_1-C_6 , ó bien R_4 y R_5 forman con el átomo de nitrógeno sobre el que se encuentran fijados un radical pirrolidino, piperidino, morfolino ó piperazinilo, eventualmente sustituidos por un radical alquilo en C_1-C_4 , ó un radical hidroxí-4 piperidino, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar una ciano-guanidina de fórmula:



15 sobre un amina isoxazol de fórmula:



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los mismos significados precedentes.

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevas biguanidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

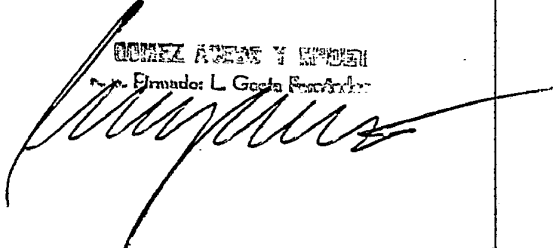
Madrid 28 MAYO 1976

SOCIETE NOUVELLE D'EXPLOITATION

DES LABORATOIRES ARON.

GONZALEZ ARON Y RIBERA

Firmado: L. Gesta Escrivá



5

10