



(18) ES	(11) NUMERO 452.843	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 29-10-76.	

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
627.139	30 de Octubre 1.975	EE.UU. de A.
735.319	26 de Octubre 1.976	" "
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL AGAK;CO7D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar compuestos de bis-carbamilguanidino.-		
(71) SOLICITANTE (S) Cooper Laboratories, Inc.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1259 Route, 46, Parsippany, New Jersey 07054, EE.UU. de A.		
(72) INVENTOR (ES) Julius Diamond		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE Don José Miguel Gomez-Acebo Pombo.-		

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos que son útiles como agentes antimicrobiales locales y, más particularmente, se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos antimicrobiales que son eficaces contra los microorganismos que producen placas dentales, que tienen un tiempo de residencia intraoral prolongado y una actividad antimicrobial igualmente prolongada, poseen un sabor aceptable y no manchan la dentadura.

La placa dental es un depósito bacterial blando y tenaz que se forma sobre la superficie de los dientes. Se produce por la acción de ciertas bacterias, por ejemplo *S. mutans*, *A. viscosus*, y *A. naeslundii*, sobre sustancias de carbohidratos en la boca. De los numerosos agentes antimicrobiales que han sido investigados con respecto a su capacidad para inhibir la formación de placas, solamente el 1,6-bis-(p-clorofenilbiguanidino)hexano (clorhexidina) y el 1,6-bis-(2-etilhexilbiguanidino)hexano (alexidina) se han considerado como agentes antiplacas clinicamente eficaces. Sin embargo, y debido a que estos agentes son unas bases orgánicas extremadamente fuertes y, consecuentemente, son casi totalmente catiónicos al pH reinante en la boca, dichos agentes sufren las siguientes desventajas: (1) son unas sustancias de un sabor extremadamente amargo cuyo sabor es de acción prolongada que puede durar hasta varias horas, (2) alteran la perfección del sabor de los alimentos durante varias horas, (3) con su empleo prolongado producen manchas de varios colores en la dentadura, lengua, gomas de mascar, mucosa oral, (4) producen irritación local de la mucosa oral y lengua.

Una clase de compuestos antimicrobiales locales, constituida por carbamilguanidinas, que evita algunos de los defectos de los compuestos de la técnica anterior, se describe

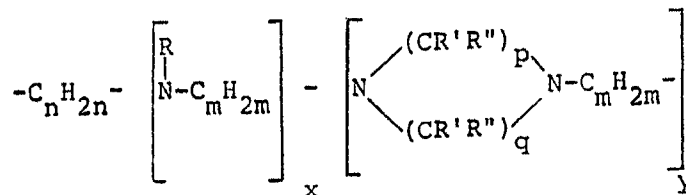
5 en la solicitud USA No. de Serie 546.549. Esta solicitud descri-  
 be otros compuestos antimicrobiales a base de carbamil guanidinas  
 que tienen propiedades mejoradas con respecto a las bis-diguani-  
 das antimicrobiales y a los compuestos de la solicitud USA No.  
 de Serie 546.549.

10 Consecuentemente, el objetivo de esta invención  
 consiste en proporcionar nuevos compuestos que son útiles como  
 agentes antimicrobiales, locales, no sistémicos. Otro objeto  
 consiste en proporcionar nuevos compuestos antimicrobiales que  
 pueden adsorberse reversiblemente en los dientes y mucosa oral  
 y que constituyen unos inhibidores de acción prolongada de las  
 bacterias productoras de placas, son relativamente seguros para  
 los mamíferos por administración oral, tienen un sabor aceptable  
 y no alteran la perfección del sabor, no manchando tampoco los  
 15 dientes, gomas, lengua o mucosa oral.

Se ha encontrado ahora que los objetos de esta  
 invención pueden obtenerse proporcionando compuestos antimicro-  
 biales relacionados a las bis-biguanidas, pero en los cuales las  
 funciones biguanida fuertemente básicas han sido sustituidas por  
 las funciones básicas más débiles carbamilguanidino o tiocarbami-  
 20 lguanidino. Los objetos de esta invención han sido alcanzados  
 al utilizar nuevos compuestos de fórmula:



25 en la que B es carbamilguanidino o tiocarbamilguanidino; Y es  
 un grupo alquileo nitrogenado que tiene la fórmula estructural:



en la que:  $n = 2-4$

$m = 2-4$

$p = 1,2$

$q = 2-4$

5

$x = 0-3$

$y = 0-2$

$x = 0$  cuando  $y \neq 0$  e  $y = 0$  cuando  $x \neq 0$ ;

10

y R es hidrógeno o un radical hidrocarburo  $C_1-C_8$  elegido entre radicales alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y aralquilo; R' y R'' son cada uno hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  y pueden ser iguales o diferentes; y Z se elige entre alquilo  $C_1-C_{12}$ ,

15

di(alquil  $C_1-C_{10}$  amino)alquilo  $C_{10}-C_2$  que tiene un contenido total en carbono de  $C_4-C_{12}$ , alqueno  $C_3-C_{12}$ , alquino  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , cicloalqueno  $C_6-C_{12}$ , cicloalquenalquilo  $C_7-C_{14}$ , policicloalquilo  $C_8-C_{12}$ , policicloalquilalquilo  $C_9-C_{14}$ , policicloalqueno  $C_8-C_{12}$ , policicloalquenalquilo  $C_9-C_{14}$ , alcoxi  $C_1-C_{10}$  - alquilo  $C_{10}-C_2$  con un contenido total en carbono de  $C_3-C_{14}$ , alquiltio  $C_1-C_{10}$  - alquilo  $C_{10}-C_2$  con un contenido total en carbono de  $C_3-C_{14}$ ;

20

fenoxialquilo  $C_2-C_6$ , feniltio-alquilo  $C_2-C_6$ , arilo  $C_6-C_{14}$ , aralquilo  $C_7-C_{14}$  y arilcicloalquilo, benzoilcicloalquilo  $C_9-C_{12}$  y arilo  $C_6-C_{14}$  y aralquilo sustituido con uno o más radicales elegidos entre alquilo inferior, trifluormetilo, alcoxi inferior, trifluormetoxi, fenoxi, alquiltio inferior, halo, nitro, ciano, acilo  $C_2-C_6$ , benzoilo, alcocarbonilo, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, fluorsulfonilo y alquilsulfinito;  $r = 0, 1/4, 1/3, 1/2, 2/3, 3/4, 1, 5/4, 4/3, 3/2, 5/3, 2, 5/2, 3, 4, 5$ ; y HA es un ácido inorgánico u orgánico.

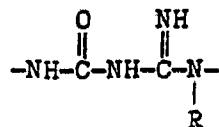
25

30

El término alquilo inferior representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "carbamilguanidino" incluye grupos insustituídos y sustituidos por alquilo inferior que tienen la

fórmula:



en la que R puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

5 El grupo central Y puede estar conectado al grupo guanidino sustituido B bien a través de la porción guanidino del grupo o bien a través de la porción carbamilo o tiocarbamilo. De este modo, la invención incluye compuestos de las siguientes estructuras:



en donde X representa oxígeno o azufre y los otros símbolos se definen como anteriormente.

15 Los compuestos de carbamilguanidino de esta invención, mientras retienen la actividad antimicrobial deseable de los compuestos de bis-biguanida, proporcionan mejoras útiles con respecto a estas últimas sustancias. Los compuestos de carbamilguanidino de esta invención se ligan reversiblemente a los dientes y mucosa oral para proporcionar un tiempo de residencia intraoral prolongado así como una actividad antimicrobial prolongada, teniendo un sabor aceptable y siendo relativamente seguros para los mamíferos por administración oral.

20

Un defecto particular de los agentes antimicrobiales locales de bis-biguanida, tal como clorhexidina, cuando se utilizan para evitar la formación de placas dentales, es el man-

chado de los dientes, lengua y gomas, que acompaña a su utilización prolongada como enjuagues de la boca. Un mecanismo del manchado propuesto por Nordb"o, Scand. J. Dental Res., 79, 356 (1971) postula una reacción de clorhexidina con aldehidos y cetonas que se encuentran en la boca como componentes del metabolismo microbial y que también están presentes en el constituyente glicoproteina de la película dental. Los productos de reacción son de color y podrían adherirse a los dientes, gomas y lengua, formando un depósito antiestético. La capacidad de la clorhexidina para formar dichos productos coloreados por reacción con aldehidos y cetonas, se cree que reside en la porción biguanida de la molécula y particularmente en la presencia de los dos grupos imino del radical biguanida. Los compuestos de carbamilguanidina de esta invención no tienen los dos grupos imino encontrados en el radical biguanida. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son incapaces de experimentar la reacción formadora de color de las biguanidas, tal como clorhexidina, con aldehidos y cetonas.

Los bis-carbamilguanidinoazaalcanos de esta invención, en virtud de los átomos de nitrógeno básico del grupo Y, pueden formar sales de adición de ácido que tienen una solubilidad en agua mayor y un tiempo de residencia intraoral y una actividad antimicrobial mayores que los bis-carbamilguanidinoalcanos de la solicitud USA No. de Serie 546.549. La solubilidad en agua adicional de estas sales es una mejora útil con respecto a la técnica representada por el compuesto de la solicitud USA No. de Serie 546.549.

En la porción Y de la molécula de los compuestos de esta invención, la cadena de átomos puede ser recta o ramificada o puede contener una estructura cíclica.

Grupos Y adecuados incluyen:

- 3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-metil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-etil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 5 3-n-propil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-isopropil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-n-butil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-(1-metilpropil)-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-isobutil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 10 3-t-butil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-n-pentil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-(1-metilbutil)-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-(2-metilbutil)-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-(3-metilbutil)-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 15 3-(1-etilpropil)-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-n-hexil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-(1-metilpentil)-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-alil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-propargil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 20 3-ciclopentil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-ciclohexil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-bencil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 3-aza-1,6-heptanodiilo,
- 4-aza-1,7-heptanodiilo,
- 25 4-metil-4-aza-1,7-heptanodiilo,
- 4-etil-4-aza-1,7-heptanodiilo,
- 3-aza-1,7-heptanodiilo,
- 2,4-dimetil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 2,3,4-trimetil-3-aza-1,5-pentanodiilo,
- 30 1,5-dimetil-3-aza-1,5-pentanodiilo,

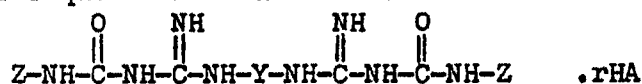
- 1,3,5-trimetil-3-aza-1,5-pentanodiilo,  
5-aza-1,9-nonanodiilo,  
5-metil-5-aza-1,9-nonanodiilo,  
1,7-dimetil-4-aza-1,7-heptanodiilo,  
5 1,4,7-trimetil-4-aza-1,7-heptanodiilo,  
3,6-diaza-1,8-octanodiilo,  
3,6-dimetil-3,6-diaza-1,8-octanodiilo,  
3,6-dietil-3,6-diaza-1,8-octanodiilo,  
4,8-diaza-1,11-undecanodiilo,  
10 4,8-dimetil-4,8-diaza-1,11-undecanodiilo,  
2,5,7-trimetil-3,6-diaza-1,9-nonanodiilo,  
5-metil-3,7-diaza-1,9-nonanodiilo,  
3,6,9-triaza-1,11-undecanodiilo,  
3,6,9-trimetil-3,6,9-triaza-1,11-undecanodiilo,  
15 1,4-piperazinabis(2,1-etanodiilo),  
1,4-(1,4-diazacicloheptano)bis(3,1-propanodiilo),  
1,4-(1,4-diazaciclooctano)bis(2,1-etanodiilo),  
1,4-piperazinabis(3,1-propanodiilo),  
1,4-piperazinabis(2-metil-2,1-etanodiilo),  
20 1,4-piperazinabis(1-metil-2,1-etanodiilo),  
1,4-piperazinabis(4,1-butanodiilo),  
cis-2,5-dimetilpiperazinabis(3,1-propanodiilo),  
trans-2,5-dimetilpiperazinabis(3,1-propanodiilo),  
1,2-etanobis[4-(1-piperazina(2,1-etanodiilo))] y similares.
- 25 Entre estos grupos, los grupos preferidos son:
- 3-alquilo (inferior)-3-aza-1,5-pentanodiilo,  
3-alquilo (inferior)-3-aza-1,6-hexanodiilo,  
5-alquilo (inferior)-5-aza-1,7-heptanodiilo,  
4-alquilo (inferior)-4-aza-1,8-octanodiilo,  
30 7-alquilo (inferior)-7-aza-1,9-nonanodiilo,

1,4-piperazinabis(alcano(inferior)diilo),  
 1,4-diazacicloheptanobis(alcano(inferior)diilo),  
 1,4-diazaciclooctanobis(alcano(inferior)diilo),  
 1,5-diazaciclooctanobis(alcano(inferior)diilo).

5 Más grupos preferidos son:

3-metil-3-aza-1,5-pentanodiilo,  
 4-metil-4-aza-1,7-heptanodiilo,  
 5-metil-5-aza-1,9-nananodiilo,  
 3,6-dimetil-3,6-diaza-1,8-octanodiilo,  
 10 4,7-dimetil-4,7-diaza-1,10-decanodiilo,  
 1,4-piperazinabis(2,1-etanodiilo),  
 1,4-piperazinabis(3,1-propanodiilo),  
 1,4-piperazinabis(1-metil-2,1-etanodiilo),  
 1,4-piperazinabis(2-metil-2,1-etanodiilo),  
 15 1,4-piperazinabis(2-metil-3,1-propanodiilo),  
 1,4-(1,4-diazacicloheptano)bis(3,1-propanodiilo) y  
 1,4-piperazinabis(4,1-dibutanodiilo).

Para el grupo B se prefieren los grupos carbamil-  
 guanidino, y los compuestos preferidos que contienen estos gru-  
 20 pos son aquellos en los cuales la porción guanidino del grupo  
 está unida al grupo central Y. De este modo, los compuestos pre-  
 feridos son aquellos que tienen la fórmula:



25 Grupos adecuados Z en los nuevos compuestos inclu-  
 yen:

Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 1-butilo,  
 1-pentilo, 1-hexilo, 1-heptilo, 1-octilo, 1-nonilo, 1-decilo,  
 1-undecilo, 1-dodecilo, 2-propilo, i-butilo, t-butilo, 2-pentilo,  
 i-pentilo, neopentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metil-  
 30 pentilo, 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-metilhexilo, 2-etilhexilo,

2-metilheptilo, 1,5-dimetilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo; di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilamino-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, por ejemplo, dietilaminoetilo, 2-(N-piperidino)etilo, 2-(N-morfolino)etilo; alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> por ejemplo, alilo, 10-undecenilo, 2-etil-2-hexenilo, 2,4-dimetil-2-penten-3-ilo, 9-decenilo, 5-hexen-3-ilo; alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> por ejemplo 2-propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 2-dodecinilo, 3-butinilo, 4-etil-1-hexin-3-ilo; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopentilo, 2-metilciclopentilo, 3-metilciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 3-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 2-isopropilo-5-metilciclohexilo, 5-isopropil-2-metil-ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, ciclododecilo; cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclohexilpropilo, ciclooctilmetilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>2</sub>, por ejemplo 2-etoxietilo, 2-butoxietilo, 2-hexoxietilo, 3-hexoxipropilo, cicloalquenilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo; cicloalquenilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>; por ejemplo 2-ciclohexenilmetilo, 3-ciclohexenilmetilo, 2-(3-ciclohexenil)etilo; policicloalquilo C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo cis-hexahidroindan-5-ilo, trans-hexahidroindan-5-ilo, 1-cis-decahidronaftilo, 2-cis-decahidronaft-1-trans-decahidronaftilo, 2-trans-decahidronaftilo, exo-2-norbornilo, endo-2-norbornilo, 1-adamantilo; policicloalquilalquilo C<sub>9</sub>-C<sub>14</sub>, por ejemplo, 1-adamantilmetilo; policicloalquenilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-ilo; policicloalquenilalquilo C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>, por ejemplo, biciclo[2,2,2]oct-5-eno-2-il-metilo; alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>2</sub>, por ejemplo, 2-etiltioetilo, 2-butiltioetilo; ariloxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, 2-fenoxietilo, 4-fenoxibutilo; feniltioalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

por ejemplo, 2-feniltioetilo; arilo  $C_6-C_{14}$ , por ejemplo, fenilo, 4-bifenililo, 1-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo; aralquilo  $C_7-C_{14}$ , por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, arilcicloalquilo  $C_9-C_{14}$ , por ejemplo, 2-fenilciclopropilo; benzocicloalquilo  $C_9-C_{14}$ , por ejemplo, 1-indanilo, 2-indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo; arilo  $C_6-C_{14}$  y aralquilo sustituido por grupos tales como alquilo inferior, por ejemplo, 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 2-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-butilfenilo, 4-hexilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 2,6-diisopropilfenilo, 2-etil-6-metilfenilo, 2-metil-6-isopropilfenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo; trifluormetilo, por ejemplo, 2-trifluormetilfenilo, 3-trifluormetilfenilo, 4-trifluormetilfenilo, 3,5-bis(trifluormetil)fenilo, 2-trifluormetilbencilo, 3-trifluormetilbencilo, 4-trifluormetilbencilo, 2-(3-trifluormetilfenil)etilo; alcoxi inferior; por ejemplo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-butoxifenilo; 2,4-dimetoxifenilo; trifluorometoxi, por ejemplo, 4-trifluorometoxifenilo; fenoxi, por ejemplo, 4-fenoxifenilo; alquiltio inferior, por ejemplo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 4-etiltiofenilo; halo, por ejemplo, 2-fluorfenilo, 3-fluorfenilo, 4-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-iodofenilo, 4-cloro-1-naftilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,5-difluorfenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,3,4,5-tetraclorofenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorbencilo, 4-bromobencilo, 2-(4-clorofenil)etilo, 1-(4-clorofenil)etilo; nitro, por ejemplo, 2-nitrofenilo,

5

10

15

20

25

30

3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-nitrobencilo; ciano, por ejemplo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo; acilo, por ejemplo, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-acetilbencilo; benzoilo, por ejemplo, 4-benzoilfenilo; 5 alcoxi(inferior)carbonilo, por ejemplo, 2-etoxicarbonilo, 3-etoxicarbonilo, 4-etoxicarbonilo; dialquil(inferior)amino, por ejemplo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-dietilaminofenilo; alquil(inferior)sulfonilo, por ejemplo, 4-butilsulfonilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo; fluorsulfonilo, 10 por ejemplo, 3-fluorsulfonilfenilo; alquil(inferior)sulfinilo, por ejemplo, 3-metilsulfinilfenilo, 4-metilsulfinilfenilo; mezclas de sustituyentes, por ejemplo, 4-bromo-2,6-dimetilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 5-cloro-2-metilfenilo, 2-cloro-5-trifluor- metilfenilo, 4-cloro-3-trifluormetilfenilo, 2-cloro-3-nitrofeni- 15 lo, 2-cloro-4-nitrofenilo, 2-cloro-5-nitrofenilo, 4-cloro-2- nitrofenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 2-metoxi-4-nitrofenilo, 2-metoxi-5-nitrofenilo, 4-metil-2-nitrofenilo, 4-metil-3-nitro- fenilo, 3-cloro-4-fluorfenilo, 3-cloro-2-metoxifenilo, 4-cloro- 2-metoxifenilo, 2-fluor-3-nitrofenilo, 2-fluor-5-nitrofenilo, 20 3-cloro-2-fenoxifenilo, 3-cloro-2,4-dimetoxifenilo, 4,5-dimetil- 2-nitrofenilo, 4-metiltio-3-clorofenilo.

Entre estos grupos, los grupos Z preferidos son alquilo  $C_4-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_5-C_{10}$  de cadena recta y ramificada, cicloalquilalquilo  $C_6-C_{10}$ , cicloalquenilalquilo  $C_6-C_{10}$ , fenilo, 25 naftilo, fenilo( $C_1-C_4$ )alquilo, fenil( $C_3$ )cicloalquilo, alquilfenilo  $C_1-C_4$ , alquilbencilo  $C_1-C_3$ , trifluormetilfenilo, trifluormetil- bencilo, trifluormetilfeniletilo, alcoxifenilo  $C_1-C_4$ , trifluor- metoxifenilo, fenoxifenilo, alquiltiofenilo  $C_1-C_4$ , halofenilo, halobencilo, halofeniletilo, acilfenilo  $C_1-C_4$ , alcoxicarbonil- 30 fenilo  $C_1-C_4$ , alquilsulfonilfenilo  $C_1-C_4$ , y trifluormetilfenil-

etilo. Más grupos preferidos son: 2-etilhexilo, 1,5-dimetilhexilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, 1-metilhexilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopentilmetilo, 3-ciclohexen-1-ilmetilo, fenilo, 4-tolilo, 1-feniletilo, 3-trifluormetilfenilo, 4-trifluormetilfenilo, 4-etoxifenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 2-fluorfenilo, 3-fluorfenilo, 4-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 4-metiltio-3-clorofenilo, 1-adamantilo, 2-norbornilo, 1-adamantilmetilo, 1-(4-clorofenil)etilo, 2-(4-clorofenil)etilo, y 2-(3-trifluormetilfenil)etilo.

Mediante la combinación de los grupos anteriormente descritos, se pueden preparar compuestos antimicrobiales diferentes. Los compuestos preferidos son aquellos que exhiben el mayor grado de actividad antimicrobial, junto con un tiempo de residencia intraoral y una actividad antimicrobial más prolongados. Los compuestos preferidos son aquellos que tienen la fórmula:



en la que Y se elige del grupo consistente en: 3-aza-1,5-pentanodiilo, 4-metil-4-aza-1,8-octanodiilo, 4-metil-4-aza-1,7-heptanodiilo, 1,4-piperazinabis(2,1-etanodiilo), y 1,4-piperazinabis(3,1-propanodiilo), y Z se selecciona del grupo consistente en 2-etilhexilo, 1,5-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, 1-metilhexilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, 3-ciclohexen-1-ilmetilo, fenilo, 3-trifluormetilfenilo, 4-trifluormetilfenilo, 4-etoxifenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 3-fluorfenilo, 4-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofe-

nilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-iodofenilo, 4-metiltio-  
3-clorofenilo, 1-adamantilo, 2-norbornilo, 1-adamantilmetilo,  
2-(4-clorofenil)etilo, 1-(4-clorofenil)etilo, 4-clorobencilo.

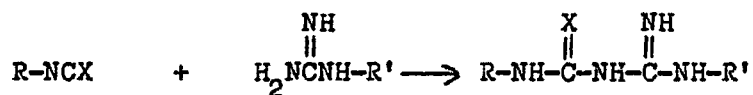
5 Debe entenderse que el término fenilo sustituido  
por dialquil(inferior)amino incluye aquellos compuestos en donde  
los grupos alquilo están separados y aquellos compuestos en  
donde los dos grupos alquilo, unidos al átomo de nitrógeno amino,  
constituyen parte de un anillo homocíclico o heterocíclico.

10 En las técnicas farmacológicas es bien conocido que  
las sales de adición de ácido de compuestos amina farmacologica-  
mente activos no difieren en actividad con respecto a sus bases  
libres. Las sales proporcionan simplemente un factor de solubi-  
lidad conveniente.

15 Los compuestos de carbamilguanidino de esta inven-  
ción pueden convertirse a sus sales de adición de ácido farma-  
ceuticamente aceptables por métodos convencionales en la técnica.  
Las sales farmacéuticamente aceptables de esta invención son  
aquellas sales cuyo componente ácido es farmacológicamente acep-  
table en las dosis proyectadas. Las sales adecuadas son aquellas  
20 preparadas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Tales  
ácidos incluyen, pero no de forma limitativa, ácido clorhídrico,  
ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido sul-  
fúrico, ácido sulfámico, los ácidos polifosfóricos, ácido fosfó-  
rico, ácido monofluorofosfórico, ácido glicerofosfórico, ácido  
25 acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido succínico,  
ácido glicólico, ácido 2,3-dihidroxi propiónico, ácido sacárico,  
ácido glucónico, ácido lactobiónico, ácido fenilacético, ácido  
ciclohexilcarboxílico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido lác-  
tico, ácido cítrico, ácido málico, ácido camfórico, ácido ben-  
30 zóico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido salicílico,

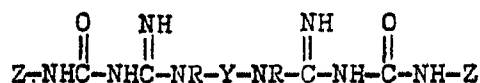
ácido ftálico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido micotínico, ácido ascórbico y similares. Los ácidos preferidos son clorhídrico, acético, glucónico y metanosulfónico.

5 Los compuestos que contienen el grupo carbamilguanidino o tiocarbamilguanidino se pueden preparar por la reacción general de un isocianato o isotiocianato orgánico con una guanidina sustituida según el siguiente esquema de reacción general:

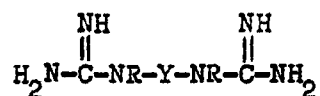


10 en donde R y R' representan radicales orgánicos y X representa oxígeno o azufre.

Para preparar un compuesto de bis-carbamilguanidino según la invención, del tipo:



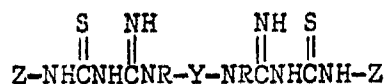
15 se hace reaccionar 1 mol de un compuesto bis-guanidino de fórmula:



con dos moles de un isocianato de fórmula:



20 por el procedimiento anteriormente descrito. El correspondiente compuesto que tiene azufre en lugar de oxígeno, es decir un compuesto de fórmula:



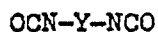
se prepara analogamente haciendo reaccionar 2 moles de un isotiocianato de fórmula: Z-NCS con un mol de un compuesto bis-guanidino.

5 El isotiocianato se puede preparar a partir del correspondiente isocianato por reacción con O,O'-dietil-ditiofosfato según el proceso descrito en la Patente USA 3.409.656.

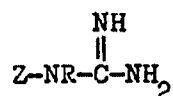
Cuando se ha de preparar un compuesto de fórmula:



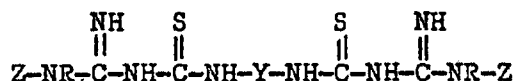
10 se hace reaccionar un mol de un diisocianato adecuado de fórmula:



con dos moles de una guanidina de fórmula:



15 bajo las condiciones anteriormente especificadas. Similarmente, el compuesto análogo que contiene azufre en lugar de oxígeno, es decir el compuesto que tiene la fórmula:



se puede preparar por el mismo procedimiento utilizando un diisotiocianato en lugar del diisocianato.

20 Puesto que las guanidinas y los isocianatos se pueden preparar facilmente a partir de los correspondientes compuestos

amino, los nuevos compuestos de esta invención se pueden sintetizar a partir de aminas adecuadas y fácilmente disponibles, por métodos convencionales. Según un procedimiento de síntesis común, los grupos amino se convierten a grupos isocianato por reacción con fosgeno,  $\text{COCl}_2$ . Una síntesis particular para la preparación de diisocianatos mediante esta reacción se ofrece en la Patente británica No. 901.337. Para preparar los isocianatos necesarios, se pueden emplear también otras síntesis, tal como la transposición térmica de azidas de ácidos carboxílicos (transposición de Curtius) y la descomposición térmica o descomposición catalizada con bases de uretanos, ureas y similares.

Las guanidinas o bis-guanidas requeridas para sintetizar los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de las correspondientes aminas por la reacción ya conocida como cianamida sódica o por reacción con sulfato de S-metilisotiourea según el proceso descrito por Heyn en la Patente USA No. 1.737.192.

De este modo, la síntesis de compuestos de fórmula:

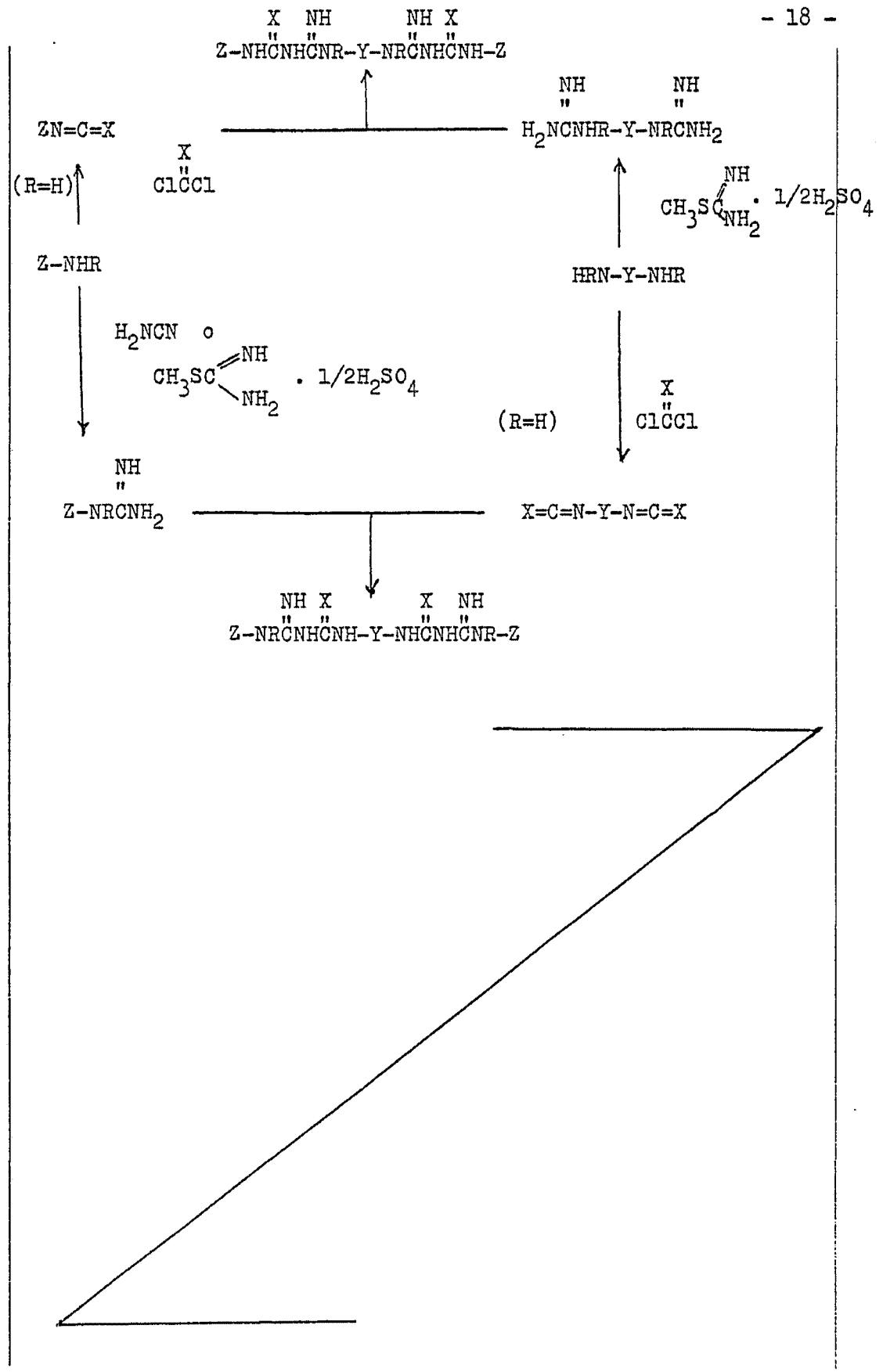


de fórmula:

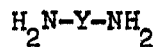


a partir de aminas y diaminas fácilmente disponibles, se puede ilustrar por el siguiente esquema:

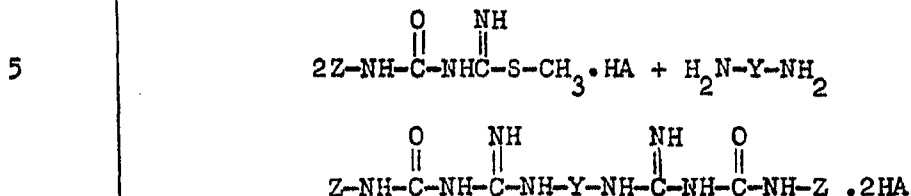
5.  
  
  
  
10.  
  
  
15.



en la que A es el anión de un ácido, con 1 mol de una diamina de fórmula:



según la ecuación:



La reacción se puede efectuar convenientemente poniendo en contacto los reactivos en un disolvente adecuado a una temperatura entre 20 y 100°C.

10 Es preferible reaccionar el isotiobiuret y el compuesto que contiene grupos amino alifáticos  $H_2N-Y-NH_2$  disueltos o suspendidos en un disolvente adecuado, a una temperatura entre 20 y 60°C. Disolventes adecuados incluyen agua, alcoholes  $C_{1-4}$  y cetonas, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, así como mezclas de los anteriores. Disolventes preferidos son metanol, etanol y alcohol isopropílico. La reacción se completa normalmente en un periodo de tiempo que oscila entre unas cuantas horas y varios días. El producto se puede aislar entonces por medios convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica.

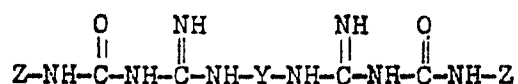
15

20

El proceso de puede realizar utilizando el 1-sustituido-4-alkil-4-isotiobiuret en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácido. Cuando se utiliza la base libre, la amidinourea se obtiene en forma de la base libre. Cuando se utiliza como material de partida una sal de adición de ácido del 1-sustituido-4-alkil-4-isotiobiuret, se obtienen las correspondientes sales de adición de ácidos de las amidinoureas.

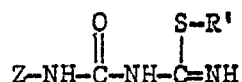
25

Según una forma de realización preferida de este procedimiento, un compuesto de bis(amidinourea) de fórmula:



5 en la que Z es un grupo alifático o alicíclico e Y contiene uno o más grupos amino, se sintetiza mediante un proceso que comprende las etapas de :

1) formar un 1-sustituído-4-alkil-4-isotiobiuret de fórmula:



10 en la que Z es un grupo alifático o alicíclico y R' es un grupo alquilo inferior C<sub>1-4</sub>;

2) reaccionar dicho 1-sustituído-4-alkil-4-isotiobiuret con un compuesto que contiene dos grupos aminoalifáticos.

15 El 1-sustituído-4-alkil-4-isotiobiuret, formado en la primera etapa de este proceso preferido, se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica. Un método preferido consiste en hacer reaccionar un isocianato de fórmula: Z-N=C=O con una S-alkilisotiourea, preferiblemente S-metilisotiourea, en un disolvente adecuado, a una temperatura entre 0 y 80°C. Disolventes adecuados para esta reacción incluyen agua y disolventes orgánicos miscibles en agua tales como alcoholes C<sub>1-3</sub>, acetona, tetrahydrofurano y p-dioxano, solos o en mezclas con agua.

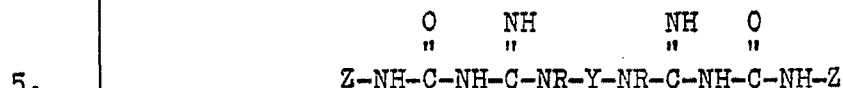
20

25 Es preferible aislar el isotiobiuret antes de proceder a la segunda etapa del proceso. Este aislamiento se efectúa por métodos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los 1-sustituído-4-alquil-4-isotiobiurets pueden prepararse también por otros procesos, especialmente por alquilación de tiobiurets, tal y como se describe, por ejemplo, en Birthwell, S.; Curd, F.H.S.; Hendry, J.A.; y Rose, F.L., J. Chem. Soc. (Londres), 1948, 1645, y Lakra, H. y Dains, F.B., J. Am. Chem. Soc. 51, 2220 (1929).

La segunda etapa del proceso preferido se efectúa haciendo reaccionar el 1-sustituído-4-alquil-4-isotiobiuret con un compuesto que contiene dos grupos aminoalifáticos. Las condiciones son, en general, las mismas que cuando el proceso se efectúa utilizando un compuesto que contiene un grupo amino alifático, excepto que se hacen reaccionar 2 moles de isotiobiuret con 1 mol del compuesto diamino. Compuestos adecuados que contienen dos grupos amino alifáticos incluyen polietileno-poliaminas tales como 1,4-dimetildietilentriamina, y 1,4-bis(aminoalquil)piperazinas tal como 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina. Cuando se sintetizan compuestos bis(carbamilguanidino) es preferible que estén presentes solamente dos grupos amino con hidrógeno reemplazable en el compuesto que contiene dos grupos amino alifáticos. Si están presentes más de dos grupos amino que tienen hidrógeno reemplazable, se pueden obtener mezclas de productos. De este modo, la síntesis de los compuestos de esta invención por vía de los intermediarios isotiobiurets, a partir de aminas y utilizando reactivos y procesos bien conocidos, puede ilustrarse por el siguiente esquema:

La reacción de cianoureas sustituidas con diaminas puede utilizarse también para preparar compuestos de esta invención de fórmula:



Por lo tanto, si se hacen reaccionar 2 moles de una cianourea sustituida de fórmula:



con 1 mol de un dihidrocloruro de diamina de fórmula:



pueden obtenerse compuestos del tipo anteriormente descrito.

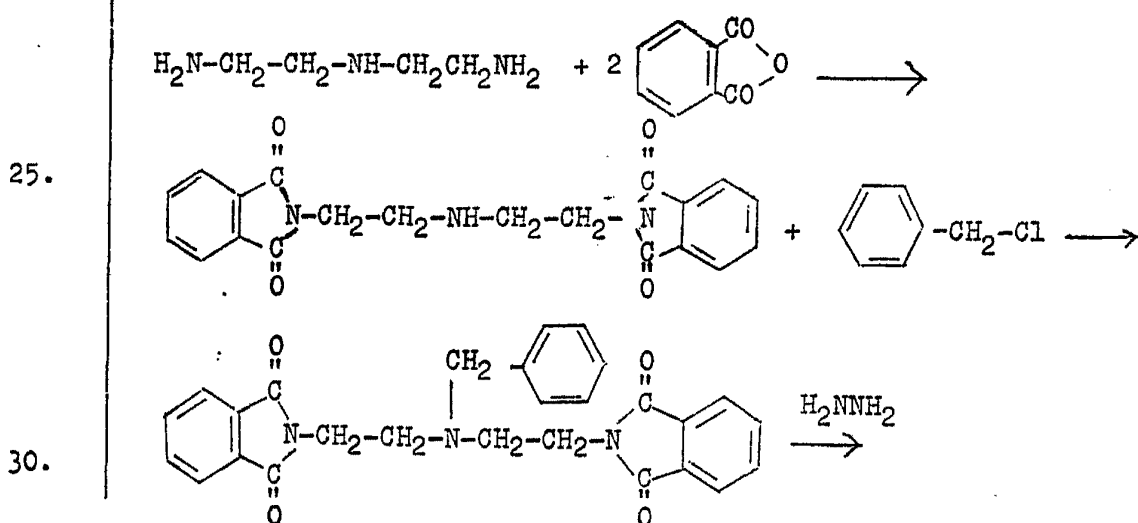
15. Los expertos en la técnica podrán observar que cuando una poliamina que tiene dos grupos amino primarios y uno o más grupos amino secundarios se ha de convertir en un compuesto de esta invención por el procedimiento anteriormente indicado, pueden formarse mezclas de compuestos. Por consiguiente, puede ser necesario separar las bis-guanidinas y bis-carbamilguanidinas deseadas de subproductos indeseables formados por reacción de los grupos amino secundarios con el reactivo. Esta separación se puede realizar por técnicas bien conocidas tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

20. . . . .

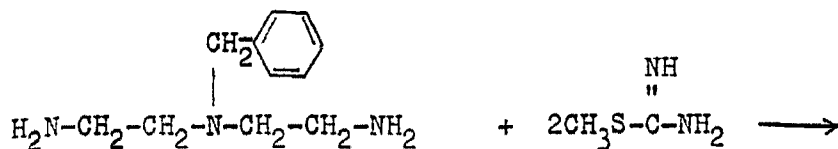
25. Alternativamente, los grupos aza pueden protegerse de la reacción con ZNCO o ZNCS ligándoles a un grupo protector que puede separarse fácilmente después de que los grupos amino terminales han reaccionado según el esquema anterior. El grupo protector puede ser cualquiera de los normalmente utilizados para proteger temporalmente grupos amino secundarios, por ejemplo bencilo, acetilo o carbobenzoxi. El grupo protector parti-

30.

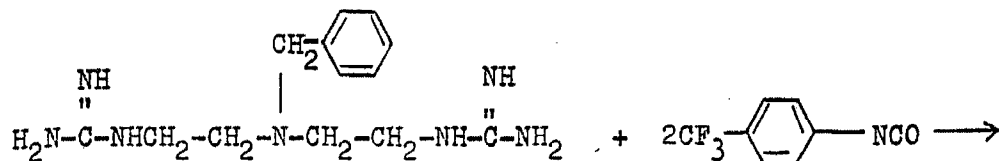
5. cular elegido debe ser, naturalmente, estable hacia todas las reacciones utilizadas en un procedimiento de síntesis particular. El grupo protector puede estar unido a los grupos aza mediante reacción de un precursor del grupo protector con una poliamina adecuada después de que los grupos amino terminales han sido bloqueados por reacción con un grupo bloqueante. Cuando los grupos amino terminales son grupos amino primarios, se puede utilizar un grupo ftalimido, que resulta específico para bloquear aminas primarias, bajo condiciones conocidas en la técnica. Una vez protegidos los grupos aza, los grupos amino terminales pueden regenerarse separando sus grupos bloqueantes y la síntesis se puede realizar como anteriormente se ha indicado. Una vez terminada la síntesis, los grupos aza se regeneran separando los grupos protectores por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por hidrogenación catalítica. La introducción y separación de grupos protectores para aminas se describe en textos convencionales, por ejemplo J. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press., New York, 1973. De este modo, la síntesis de un compuesto de esta invención por el presente procedimiento, debería proceder como sigue:
- 10.
- 15.
- 20.



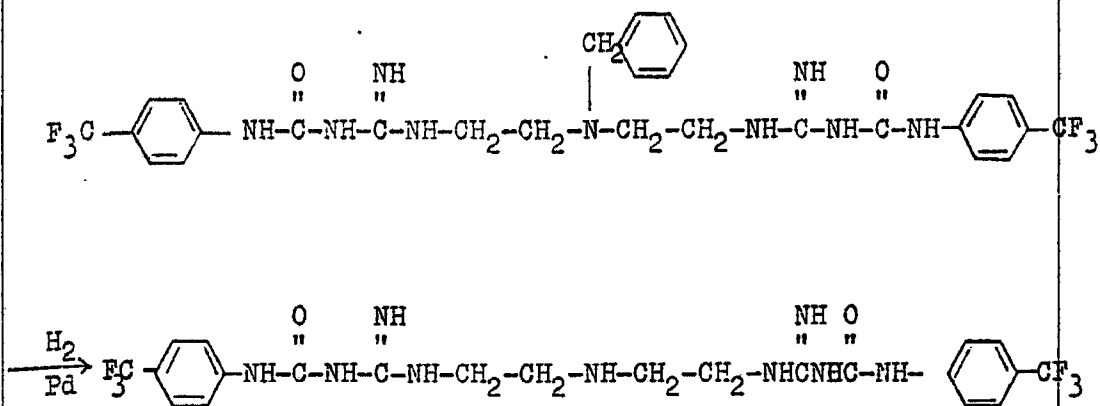
5.



10.



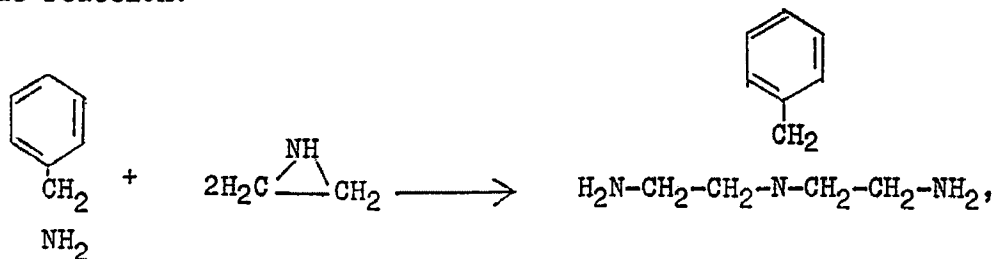
15.



20.

Según un procedimiento alternativo, la poliamina que tiene los grupos aza protegidos puede sintetizarse directamente a partir de una amina que incorpora los grupos protectores. Por ejemplo, se puede utilizar la siguiente secuencia de reacción:

25.

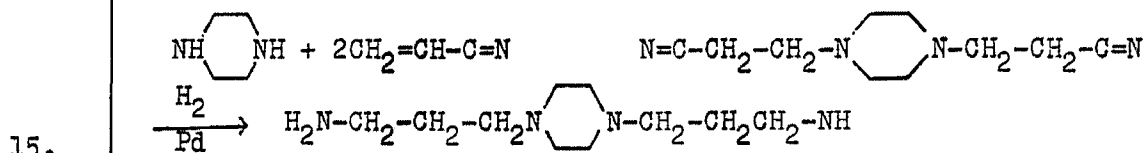


30.

La poliamina resultante se puede utilizar entonces

para preparar la correspondiente carbamilguanidina por el esquema de reacción anteriormente indicado y el grupo bencilo se puede separar por hidrogenación catalítica para dar un compuesto según esta invención.

5. Cuando se desea un compuesto de la invención que tenga un esqueleto diamino cíclico en el grupo Y, el material de partida de poliamina adecuada se puede reaccionar con un halonitrilo o nitrilo insaturado adecuado para formar un compuesto N,N'-bis-alquilnitrilo el cual se puede convertir a continuación a la poliamina por hidrogenación catalítica. De este modo, se puede utilizar la siguiente secuencia de reacción para preparar una poliamina cíclica típica.



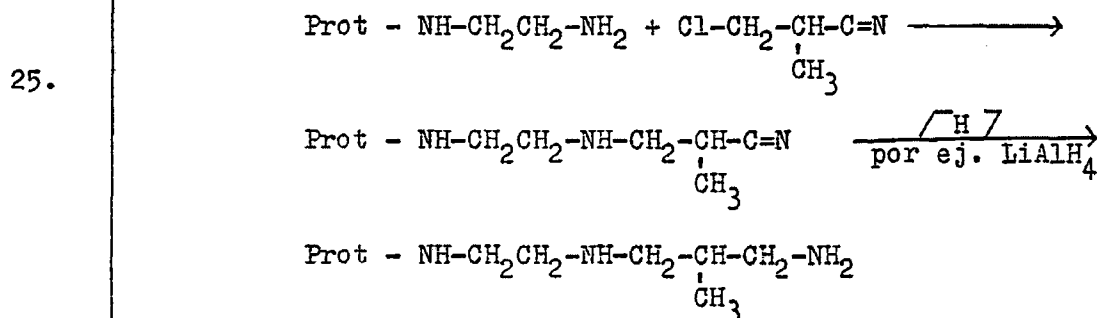
20. Procedimientos adecuados para preparar poliaminas de este tipo pueden encontrarse en Mull, R.P.; Mizzoni, R. H.; Dapero, M. R.; y Egbert, M. E., J. Med. Pharm. Chem., 5, 944-949 (1962) y en Behr, L. C.; Kirby, J. E.; MacDonald, R. N.; y Todd, C. W., J. Am. Chem. Soc., 68, 1296-1297 (1946). Cuando poliaminas de este tipo se utilizan como materiales de partida para preparar compuestos de esta invención, no es necesario utilizar grupos protectores, puesto que además de los grupos aminoterminales que entran en la reacción solamente están presentes en la poliamina grupos aminoterciarios, los cuales no llevan hidrógeno activo.

25. Similarmente, cuando se ha de preparar un compuesto de esta invención que tiene un grupo Y de cadena abierta conteniendo solo grupos amino terciarios dentro de la cadena, por ejemplo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , como material de partida se

30.

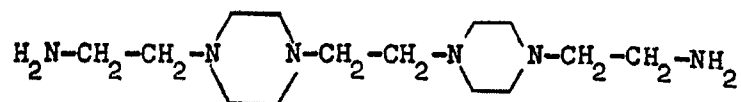
5. utiliza una poliamina adecuada que tiene grupos amino terminales, primarios o secundarios, y grupos amino terciarios internos. Puesto que los grupos amino terciarios están libres de hidrógeno activo, los mismos no reaccionarán con los reactivos utilizados en la síntesis general anteriormente indicada. Por consiguiente, la síntesis de compuestos de la invención de este tipo es directa y sin complicación.

10. Las poliaminas de cadena abierta, terminadas con grupos amino primarios o secundarios, que sirven como materiales de partida para la síntesis de los compuestos de esta invención, pueden prepararse por medios convencionales. Por ejemplo, las aminas de fórmula  $H_2N-CH_2-CH_2-N^R-CH_2-CH_2-NH_2$  en la que R es un grupo alquilo, se pueden preparar por condensación de 2 moles de etilenimina con una amina primaria que tiene la fórmula  $RNH_2$ . Similarmente, las aminas primarias se pueden condensar con halonitrilos adecuados tales como  $ClCH_2$  ó  $Cl-CH_2-CH_2-C=N$  ó  $Cl-CH_2-CH_2-CH_2-C=N$ , o acrilonitrilo o metacrilonitrilo, y el producto de condensación se hidrogena catalíticamente para dar poliaminas que tienen 2 ó 3 ó 4 átomos de carbono entre los grupos amino. De forma similar, y por medios bien conocidos a los expertos en la técnica, las poliaminas asimétricas pueden ser preparadas. Por ejemplo, puede utilizarse una reacción tal como la siguiente:

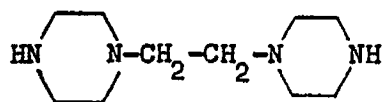


30. en donde Prot es un grupo protector de aminas convencional el cual se separa una vez terminada la síntesis.

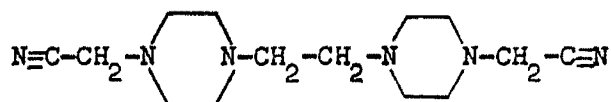
Las aminas del tipo 1,2-etanobis[4-(1-(2-aminoetil)-piperazina)], que tienen la fórmula estructural:



5 se pueden preparar haciendo reaccionar 1,2-etano-bis(1-piperidina) de fórmula estructural:



(preparada según los procesos de la Patente USA No. 2.943.135) con cloroacetonitrilo para formar 1,2-etanobis[4-(1-cianometil)-piperazina] de fórmula estructural:



10 seguido por reducción catalítica como anteriormente se ha indicado para formar la amina deseada.

15 Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se preparan añadiendo una solución que contiene una cantidad equivalente del correspondiente ácido a una solución del compuesto.

La cantidad equivalente se determina por el número de átomos de hidrógeno ionizables presentes en el ácido y la sal que se desea. Los nuevos compuestos de esta invención contienen

5 tres o más puntos básicos en la molécula pudiendo reaccionar la totalidad de los mismos con los átomos de hidrógeno ionizables del ácido. De este modo, uno o más moles de un ácido monobásico tal como ácido clorhídrico, ácido acético o ácido glucónico, se puede hacer reaccionar con 1 mol del nuevo compuesto para formar la mono-, tri- ó sal superior respectivamente. Similarmente, se puede hacer reaccionar medio mol, 1 mol o más de un ácido dibásico tal como ácido sulfúrico o ácido succínico, con 1 mol de la bis-carbamilguanidina. De nuevo, se puede combinar 10 un ácido tribásico tal como ácido fosfórico o ácido cítrico, en proporciones de  $1/3$ ,  $1/2$ ,  $2/3$ , 1,  $4/3$ ,  $3/2$ ,  $5/3$ , 2 ó 3 moles de ácido a 1 mol de bis-carbamilguanidina, en función del número total de grupos amino de la molécula. Los expertos en la técnica entenderán que las sales reales formadas bajo condiciones particulares dependerán de las constantes de ionización de los ácidos 15 y bases y de la relación molar en la cual se presentan.

Las sales particularmente preferidas son aquellas que contienen varios aniones tales como los trimetanosulfonatos y trigluconatos de compuestos que tienen tres grupos básicos 20 y los tri-(y tetra-metanosulfonatos y tri- y tetragluconatos de compuestos que contienen cuatro grupos básicos.

La actividad antimicrobial de los compuestos de la invención se determina por los siguientes ensayos in vitro :

25 Se forma una zona de inhibición colocando un disco de papel de filtro de 6,35 mm de diametro mojado con una solución acuosa del compuesto del ensayo de la concentración elegida, sobre una infusión de cerebro-corazón o placa de agar de soja de tripticasa germinada con el microorganismo a inhibir.

La placa se incuba a 37°C durante 24 horas y se mide el diámetro de la zona alrededor del papel de filtro en el cual se ha inhibido el crecimiento del microorganismo. Cuanto mayor es el diámetro de la zona de inhibición, más eficaz es el compuesto contra el microorganismo particular. Este ensayo se puede realizar también con el medio diluido con un volumen igual de agua.

Se puede llevar a cabo igualmente un ensayo cuantitativo de dilución en serie, según el siguiente procedimiento.

Se prepara una solución de 20 mg/ml del compuesto a ensayar en un medio de caldo de infusión normalizado de cerebro-corazón que ha sido diluido con agua a la mitad de la concentración normalizada.

Se preparan diluciones en series añadiendo 1 ml de la solución a un tubo de ensayo que contiene 9 ml de medio. Se añaden entonces 5 ml de la solución resultante a otro tubo de ensayo que contiene 5 ml del medio. La solución resultante se diluye de nuevo por el mismo procedimiento. Normalmente, se obtiene una dilución de 10 veces y cuatro diluciones de dos veces. El procedimiento puede continuarse en el caso de que se requieran más soluciones diluidas. Cada una de las series de tubos que contienen soluciones de los compuestos a ensayar, se inocula con dos gotas de un cultivo pesado del microorganismo elegido en el caldo de infusión de cerebro-corazón. Los tubos se incuban a 37°C durante 36 horas y se anota la solución más diluida que no muestra crecimiento microbial. La concentración de esta solución se registra como la concentración mínima inhibitoria (MIC).

Los compuestos de esta invención son útiles antimicrobiales contra microorganismos tales como *S. mutans*, *A. vis-*

cosus, y *A. naeslundii*, *Staph. aureus*, *E. Coli*, *Ps. aeruginosa* y *C. albicans*.

La toxicidad oral aguda de los compuestos de esta invención se determina en ratones por el siguiente procedimiento. Los ratones permanecen sin recibir alimento alguno durante la noche, a continuación se forman en grupos de 10 para su ensayo. Los animales de cada grupo se alimentan con una dosis elegida y la dosis se varía de grupo a grupo para cubrir una gama de dosis. Los grupos son entonces observados durante un periodo de 5 días y se anota diariamente el número de animales muertos de cada grupo. El valor LD<sub>50</sub> se calcula a partir de estos datos de acuerdo con el método de Weil, Biometrics, 8(3), 249 263 (1952).

Los compuestos de esta invención muestran un bajo orden de toxicidad oral aguda.

El sabor de los compuestos de esta invención puede evaluarse mediante paneles de sabor normalizados. Los compuestos de esta invención están libres del sabor extremadamente amargo asociado con la clorhexidina y no alteran la perfección de sabor después de enjuagar la boca a la concentración útil para la inhibición microbial.

Los nuevos compuestos de esta invención son útiles como agentes antimicrobiales locales. Las concentraciones adecuadas de estos compuestos para la aplicación local, para ejercer sus actividades antimicrobiales, son del orden de 0,1 a 5%, con preferencia de 0,5 a 1 %.

Los compuestos antimicrobiales de esta invención se pueden administrar a la cavidad oral para reducir el número de bacterias formadoras de placas en la boca. Se pueden añadir a pastas de dientes, polvos, elixires y similares, para constituir de 0,1 a 2 % de la composición elegida.

Un método adecuado para el tratamiento consiste en aplicar a los dientes una o dos veces al día una solución que tiene una concentración de 0,1 a 2 %, preferiblemente 0,2 a 1%, de un compuesto de carbamilguanidino de esta invención. Se ha encontrado que dicho tratamiento reduce significativamente el número de bacterias formadoras de placas en las bocas de animales experimentales.

En ensayos in vivo, los compuestos de esta invención reducen sustancialmente el número de *S. mutans* en las bocas de hamsters infectadas con este organismo durante periodos de hasta 6 horas después de una sola administración. La administración diaria repetida aumenta adicionalmente la actividad antimicrobial intraoral de estos compuestos.

La invención se ilustrará adicionalmente por los siguientes ejemplos los cuales no han de ser considerados como limitativos de su alcance.

EJEMPLO 1

Trihidrocloruro de 1,7-bis-(p-clorofenilcarbamilamidino)-1,4-dimetil-1,4,7-triazaheptano.

Este ejemplo ilustra la síntesis de un compuesto de esta invención que tiene un grupo nitrogenado de cadena recta.

Se disuelve 1 g (0,04 moles) de sodio en 100 ml de acetona. A esta solución se añaden 6 g de sulfato de N- $\sqrt{2}$ -(1-metilguanidino)etil-N-(2-guanidinoetil)metilamina y la mezcla se agita durante 1 hora y 20 minutos. A esta mezcla se añaden 6,2 g (0,04 moles) de 4-clorofenilisocianato. La mezcla resultante se agita durante la noche, se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas, se enfría, se filtra el sulfato sódico precipitado y el filtrado se concentra por destilación de la acetona bajo vacío y a continuación se vierte en agua. Se forma un material

oleoso que se separa del agua por decantación y se tritura con éter dietílico. El sólido se disuelve en 30 ml de cloroformo, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se burbujea gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución hasta que se hace ácida. El disolvente se separa por evaporación bajo vacío, el residuo se tritura con éter dietílico anhidro y la sal trihidrocloruro del producto se recoge en un filtro. P.f. 220-225°C (descomposición).

EJEMPLO 2

1,4-bis[2-(4-clorofenilcarbamilguanidino)propil]piperazina

Este ejemplo ilustra la síntesis de un compuesto de esta invención que tiene un anillo heterocíclico en el radical Y.

Se disuelven 20 g (0,1 moles) de N,N'-bis-(3-amino-propil)piperazina en agua caliente y se añade gota a gota a una solución acuosa caliente de 27,8 g (0,1 moles) de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea con agitación. La mezcla se agita durante 5 horas y el precipitado formado se recoge en un filtro, se lava con agua fría y se recristaliza en agua.

Se disuelve 1 g (0,04 moles) de sodio en acetona con enfriamiento, bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añaden 7,65 g (0,02 moles) de sulfato de N,N'-bis-(3-guanidinopropil)piperazina y la mezcla se agita durante 2 horas. Se añaden entonces 6,1 g (0,04 moles) de 4-clorofenilisocianato y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla se calienta entonces a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfría y el precipitado sólido de sulfato sódico se separa por filtración. El disolvente se separa del filtrado y el residuo sólido se tritura dos veces con agua. El residuo se tritura entonces dos veces con éter dietílico y se recoge en un filtro. P.f. 199-202°C (descomposición).

La sal trimetanosulfonato se prepara añadiendo 0,169 mililitros (0,00255 moles) de ácido metanosulfónico y 0,50 g

(0,00085 moles) del compuesto formado anteriormente a 50 ml de agua y agitando la mezcla durante la noche. La solución se filtra para dar una solución acuosa de color amarillo pálido claro de la sal trimetanosulfonato.

5 La sal dimetanosulfonato se prepara suspendiendo 0,500 g (0,00085 moles) de la base libre en etanol y añadiendo 0,163 g (0,0017 moles) de ácido metanosulfónico. La mezcla se agita durante 1,5 horas. La mezcla contiene un sólido suspendido el cual se recoge sobre un filtro y se lava con etanol. P.f. 195-198°C.

10 EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra la síntesis de varios compuestos de carbamilguanidina de la invención.

15 Cuando se siguen los procedimientos del ejemplo 2, utilizando los reactivos indicados en la Tabla I, se preparan los correspondientes compuestos igualmente indicados en la Tabla I.

TABLA I

<u>Isocianato</u>	<u>Bis-guanidina</u>	<u>Producto</u>
4-clorofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino-3-azapen- tano	1,5-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-3-azapentano
4-clorofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino-3-metil- 3-azapentano	1,5-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-3-metil-3-azapen- tano
4-clorofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino-3-etil- 3-azapentano	1,5-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-3-etil-3-azapentano
4-clorofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino-3-alil- 3-azapentano	1,5-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-3-alil-3-azapentano
4-clorofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino-3-propargil- 3-azapentano	1,5-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-3-propargil-3-aza- pentano
4-clorofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino-3-ciclo- hexil-3-azapentano	1,5-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-3-ciclohexil-3-aza- pentano
4-clorofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino-3-bencil- 3-azapentano	1,5-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-3-bencil-3-azapentano

TABLA I (Continuación)

<u>Reactantes</u>		<u>Productos</u>
<u>Isocianato</u>	<u>Bis-guanidina</u>	
4-clorofeniliso- cianato	1,6-bisguanidino-3- azahexano	1,6-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-3-azahexano
4-clorofeniliso- cianato	1,7-bisguanidino-4- azaheptano	1,7-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-4-azaheptano
4-clorofeniliso- cianato	1,7-bisguanidino-4- metil-4-azaheptano	1,7-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-4-metil-4-azaheptano
4-clorofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino- 2,3,4-trimetil-3-aza- pentano	1,5-bis(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-2,3,4-trimetil-3-aza- pentano
4-clorofeniliso- cianato	1,9-bisguanidino-5-me- til-5-azanonano	1,9-bis(4-clorofenilcarbamilgua- nidino)3-metil-5-azanonano
4-clorofeniliso- cianato	1,8-bisguanidino-3,6- diazaoctano	1,8-bis(4-clorofenilcarbamilgua- nidino)3,6-diazaoctano
4-clorofeniliso- cianato	1,8-bisguanidino-3,6- diazaoctano	1,8-bis(4-clorofenilcarbamilgua- nidino)-3,6-dimetil-3,6-diazaoctano
4-clorofeniliso- cianato	1,11-bisguanidino-4,8- dizaundecano	1,11-bis(4-clorofenilcarbamilgua- nidino)-4,8-dizaundecano
4-clorofeniliso- cianato	1,11-bisguanidino-4,8- dizaundecano	1,11-bis(4-clorofenilcarbamilgua- nidino)-4,8-dizaundecano
4-clorofeniliso- cianato	1,11-bisguanidino-3,6, 9-triazaundecano	1,11-bis(4-clorofenilcarbamilgua- nidino)-3,6,9-triazaundecano
4-clorofeniliso- cianato	1,4-bis(2-guanidino- etil)piperazina	1,4-bis/2-(4-clorofenilcarbamilgua- nidino)etil/piperazina
4-clorofeniliso- cianato	1,4-bis(2-guanidino- etil)-1,4-diazepina	1,4-bis/2-(4-clorofenilcarbamilgua- nidino)etil/1,4-diazepina
4-clorofeniliso- cianato	1,4-bis(4-guanidino- butil)piperazina	1,4-bis/4-(4-clorofenilcarbamil- guanidino)butil/piperazina
4-bromofeniliso- cianato	1,5-bisguanidino-3-me- til-3-azapentano	1,5-bis(4-bromofenilcarbamilguanidi- no)-5-metil-3-azapentano
2-clorofeniliso- cianato	1,4-bis(3-guanidino- propil)piperazina	1,4-bis/3-(2-clorofenilcarbamilgua- nidino)propil/piperazina
3-trifluormetil- fenilisocianato	1,4-bis(3-guanidino- propil)piperazina	1,4-bis/3-(3-trifluormetilfenilcar- bamilguanidino)propil/piperazina
fenilisocianato	1,4-bis(3-guanidino- propil)piperazina	1,4-bis/3-(fenilcarbamilguanidino)- propil/piperazina

TABLA I (Continuación)

<u>Reactantes</u>		
<u>Isocianato</u>	<u>Bisguanidina</u>	<u>Producto</u>
4-fluorfeniliso- cianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(4-fluorfenilcarbamil- guanidino)propil/piperazina
4-tolilisocianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(4-tolilcarbamilgua- nidino)propil/piperazina
2,6-dietilfeniliso- cianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(2,6-dietilfenilcarba- milguanidino)propil/piperazina
3,4-diclorofenil- isocianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(3,4-diclorofenilcar- bamilguanidino)propil/piperazina
4-butoxifeniliso- cianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(4-butoxifenilcarbamil- guanidino)propil/piperazina
4-trifluormetoxi- fenilisocianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(4-trifluormetoxifenil- carbamilguanidino)propil/pipera- zina
4-butiltiofenil- isocianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(4-butiltiofenilcarba- milguanidino)propil/piperazina
4-bromofeniliso- cianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(4-bromofenilcarbamil- guanidino)propil/piperazina
4-butilsulfonil- fenilisocianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(4-butilsulfonilfenil- carbamilguanidino)propil/pipera- zina
heptilisocianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(heptiltiocarbamilgua- nidino)propil/piperazina
bencilisotiocia- nato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(benciltiocarbamilgua- nidino)propil/piperazina
4-clorofeniliso- tiocianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(4-clorofeniltiocar- bamilguanidino)propil/piperazina
3-trifluormetil- fenilisotiocianato	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(3-trifluormetilfenil- tiocarbamilguanidino)propil/pipe- razina
1-naftilisociana- to	1,4-bis(3-guanidinopro- pil)piperazina	1,4-bis/3-(1-naftilcarbamilgua- nidino)propil/piperazina
4-clorofeniliso- cianato	1,4-bis(1-metil-2-gua- nidoetil)piperazina	1,4-bis/2-(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-1-metiletil/piperazina
4-clorofeniliso- cianato	1,4-bis(2-metil-2-gua- nidinoetil)piperazina	1,4-bis/2-(4-clorofenilcarbamil- guanidino)-2-metiletil/piperazina
4-clorofeniliso- cianato	1,4-bis(4-guanidinobu- til)piperazina	1,4-bis/4-(4-clorofenilcarbamil- guanidino)butil/piperazina

EJEMPLO 4

Este ejemplo muestra la eficacia antimicrobial de los compuestos de esta invención in vitro.

5. Por el procedimiento descrito anteriormente, se determina la concentración mínima inhibitoria de cierto número de compuestos de esta invención con respecto al microorganismo S. Mutans, cepa OMZ-176E. Los resultados se ofrecen en la Tabla II. Como control se utiliza diacetato de clorhexidina, un antimicrobial de éxito comercial.

10. TABLA II

COMPUESTO	MIC /ml
1,7-bis(4-clorofenilcarbamilguanidino)-4-metil-4-azaheptano	0,625
1,4-bis[3-(4-clorofenilcarbamilguanidino)propil]piperazina	0,156-0,312
15. 1,8-bis(4-clorofenilcarbamilguanidino)-3,6-dimetil-3,6-diazaheptano	1,25
Dihidrocloruro de 1,4-bis[3-(1-adamantilcarbamilguanidino)-propil]piperazina	0,625
Dihidrocloruro de 1,4-bis[3-(3-ciclohexilmetilcarbamilguanidino)propil]piperazina	1,25
Dihidrocloruro de 1,4-bis[3-(1,1,3,3-tetrametilbutilcarbamilguanidino)propil]piperazina	1,25
20. Dihidrocloruro de 1,4-bis[3-(n-octilcarbamilguanidino)propil]piperazina	2,50
Dihidrocloruro de 1,4-bis[3-(2-etilhexilcarbamilguanidino)propil]piperazina	5,0
Dihidrocloruro de 1,4-bis[3-(2-(4-clorofenil)etilcarbamilguanidino)propil]piperazina	1,25
Diacetato de clorhexidina	0,156-0,312

25. EJEMPLO 5

Se ensaya un número de compuestos de la invención con respecto a la actividad antimicrobial in vitro contra varios microorganismos patogénicos utilizando el procedimiento anteriormente descrito, excepto que se utiliza caldo de soja de triptica-  
30. sa en lugar de la infusión de cerebro-corazón de concentración

media, como medio. Los resultados, que se ofrecen en la Tabla III, demuestran que los compuestos de esta invención tienen actividad antimicrobial contra los patógenos comunes E. Coli, S. Aureus, C. albicans, A. niger, y Ps. aeruginosa.

5.

TABLA III

CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA

MCG/ML

Compuesto	E. coli	S.aureus	Ps.aeru- ginosa	C.albi- cans	A. niger
10. Dimetanosulfonato de 1,4-bis/3-(ciclohexilmetilcarbamilguanidino)propil/piperazina	6,25	0,78	100	6,25	12,5
Dimetanosulfonato de 1,4-bis/3-((1-adamantil)carbamilguanidino)propil/piperazina	25	6,25	50	12,5	12,5
15. Dimetanosulfonato de 1,4-bis/3-(ciclohexilcarbamilguanidino)propil/piperazina	100	50	100	50	100
Dimetanosulfonato de 1,4-bis/3-(cicloheptilmetilcarbamilguanidino)propil/piperazina	12,5	0,78	12,5	0,78	50
20. Dimetanosulfonato de 1,4-bis/2-((1-adamantil)carbamilguanidino)etil/piperazina	12,5	0,39	6,25	0,78	50
Dihidrocloruro de 1,4-bis/3-((1-metilhexil)carbamilguanidino)propil/piperazina	12,5	1,56	25	6,25	25
25. Clorhexidina	1,56	0,39	50	3,12	12,5

EJEMPLO 6

30. Las propiedades manchantes del compuesto del ejemplo 2, se comparan con aquellas exhibidas por la clorhexidina,

mediante el siguiente procedimiento.

Se preparan soluciones de ensayo conteniendo 0,2 % y 1 % de clorhexidina y 0,2 % y 1 % del compuesto del ejemplo 2, en forma de la sal trimetanosulfonato.

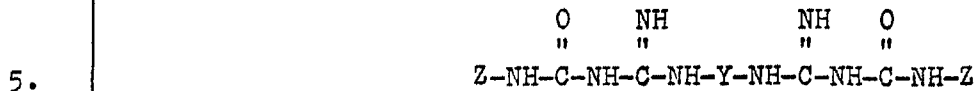
5. En alambres se suspenden dientes incisivos humanos extraídos, los cuales se utilizan sin limpieza u otro tratamiento que separaría la película dental. Diariamente, cada diente se sumerge durante 10 minutos en una de las soluciones del ensayo, suspendiéndose a continuación en saliva estimulada e incubándose a 37°C durante 24 horas.

10. Después de 10 días de exposición de los dientes a las soluciones del ensayo, se observa una decoloración marrón grisácea solamente en los dientes expuestos a la clorhexidina. La cantidad de decoloración aparacida es independiente de la concentración de este agente. Los dientes expuestos al compuesto del ejemplo 2 no muestran señal alguna de decoloración.

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.
- 20.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar compuestos de bis(carbamilguanidino) de fórmula:



en la que Z es un grupo arilo e Y es un grupo alifático, alicíclico, heterocíclico o una combinación de los mismos, caracterizado porque comprende reaccionar un arilisocianato de fórmula:



en la que Z se define como anteriormente, con un compuesto de bisguanidino de fórmula:



en la que Y se define como anteriormente.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho grupo arilo es un grupo 4-clorofenilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho grupo heterocíclico es un grupo 1,4-piperizinabis(3,1-propanodiilo).

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho grupo heterocíclico es un grupo 1,4-piperizinabis(3,1-etanodiilo).

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en acetona.

6.- Procedimiento para preparar compuestos de bis-carbamilguanidino, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

30. Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 JUN 1977  
COOPER LABORATORIES, INC.

