

ESPAÑA

10 ES	11	457374	10 AT
21	FECHA DE PRESENTACION		
22	30 MARZO 1.977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
671.763	30 MARZO 1.976.	U.S.A.
Int. U ⁴ CO7C 127/19, A61K 31/17		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C, CO7D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDINOUREAS N-OXIGENADAS".		
71 SOLICITANTE (S)		
WILLIAM H. RORER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
500 Virginia Drive. Fort Washington, Pennsylvania 19034 U.S.A.		
72 INVENTOR (ES)		
(1) GEORGE HENRY DOUGLAS de nacionalidad británica, (2) WILLIAM LYON STUDDT y STUART ALAN DODSON, de nacionalidad estadounidense.		
73 TITULAR (ES)		
WILLIAM H. RORER INC.		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una nueva clase de compuestos químicos y su procedimiento de preparación. Estos compuestos presentan valiosas propiedades como agentes antiseoretos, anti-espasmódicos, antiulcerogénicos y antidiarreicos.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención describe una nueva clase de compuestos químicos y el procedimiento para su preparación. Esta invención describe además valiosos preparados farmacéuticos que son eficaces para producir acciones antisecretora, antiespasmódica, antiulcerogénica y antidiarreica. La invención describe además una clase de compuestos químicos denominadas amidinoureas N-oxigenadas y éstas poseen un grado efectivo de actividad que es capaz de producir efectos antisecretos, antiespasmódicos, antiulcerogénicos y antidiarreicos en mamíferos.

10

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las composiciones farmacéuticas que se han utilizado como agentes antiulcerogénicos han sido la atropina, homatropina, bromuro de propantelina, hidrocioruro de dicitlomina y otros compuestos que son estructuralmente diferentes de las amidinoureas de esta invención. Debido a las propiedades anticolinérgicas de estos compuestos, se sabe que producen efectos secundarios indeseables tales como midriasis, xerostomía, cicloplegia y otros efectos indeseables.

20

25

La diarrea está muy extendida entre la población mundial. En algunas enfermedades, este trastorno entérico puede ser la causa de un alto grado de morbilidad e incluso mortalidad.

30

Los analgésicos narcóticos continúan siendo las drogas

1 de elección para el tratamiento de la diarrea y la disente-
rfa. Sin embargo, este grupo de drogas presenta graves incon-
venientes. Poseen las propiedades narcóticas de producción
de sueño así como de analgesia. También producen dependencia
5 física y psicológica. La morfina y la codeína continúan sien-
do dos notables ejemplos de este grupo.

En 1957, se introdujo en el régimen terapéutico del
control de la diarrea un derivado de meperidina, el difenoxi-
lato. Este agente posee propiedades morfínicas así como anti-
10 colinérgicas, las cuales son ambas responsables de sus accio-
nes antidiarreicas. El difenoxilato, debido a sus propiedades
narcóticas, es capaz de mantener una dependencia física de la
morfina en el mono. Las dosis excesivas en niños pueden con-
ducir a síntomas y casos fatales que son característicos de
15 los narcóticos, v.g. depresión respiratoria e inversión de
la morbilidad con nalorfina.

Hemos encontrado nuevas amidinoureas que son valiosos
agentes farmacológicos que presentan útiles propiedades anti-
secretora, antiespasmódica, antiulcerogénica y antidiarreica.

20 También hemos hallado que los compuestos de esta in-
vención están esencialmente exentos de los efectos secunda-
rios anticolinérgicos que acompañan a este tipo de agentes.

Además hemos encontrado un método sencillo y eficaz
para el tratamiento de las úlceras de duodeno y pépticas.

25 También hemos encontrado compuestos que inhiben la
generación de pepsina.

También hemos encontrado que los compuestos de esta
invención presentan un grado eficaz de propiedades relajantes
de los músculos, que son capaces de reducir los espasmos ute-
30 rinos.

1 Además hemos encontrado que los compuestos de esta
invencción son útiles en el control de los calambres premens-
truales y de la dismenorrea.

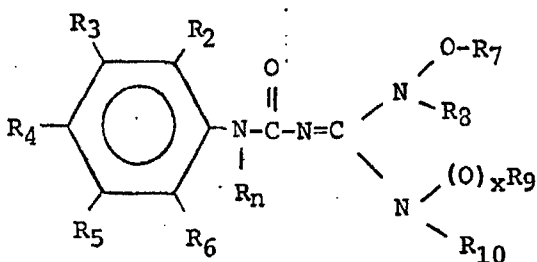
5 También hemos encontrado que la administración de las
amidinoureas de esta invencción constituye un método senci-
llo y eficaz para el tratamiento de los trastornos gastroin-
testinales, espasmolíticos, ulcerogénicos y diarreicos.

Hemos encontrado que las amidinoureas de esta inven-
cción pueden ser preparadas convenientemente.

10 Hemos encontrado que la presencia del grupo N-oxige-
nado sobre el radical de amidinourea reduce la basicidad de
la molécula en un factor de 1000 aproximadamente y, por lo
tanto, tiene el interés de que reduce cualquier efecto secun-
dario cardiovascular que se presentaría en los compuestos
15 que no tuvieran esta característica.

DESCRIPCION Y REALIZACIONES PREFERIDAS

Esta invencción describe una nueva clase de compuestos
químicos de fórmula:



donde

25 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes y
representan:

- 30
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo inferior,
 - haloalquilo inferior,

1

nitro,
amino,
acilamino,
hidroxi,

5

aralquiloxi o
alcoxi inferior;

R_n es hidrógeno o alquilo inferior;

R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} pueden ser iguales o diferentes y representan:

10

hidrógeno,
alquilo,
alqueno,
alquino,
cicloalquilo o

15

aralquilo;

R_7 y R_8 unidos y R_9 y R_{10} unidos pueden formar un anillo de 5-7 átomos que puede contener además 0-1 heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre,

x es 0 o 1;

20

la suma total de átomos de carbono presentes en R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} es inferior a 12 y sus sales no tóxicas de adición de ácido.

25

En cualquier discusión de la verdadera estructura de una amidinourea, debe tenerse en cuenta el tautomerismo. Resultará evidente para cualquier experto en este campo que la cadena lateral de amidinourea puede ser representada legítimamente en una cualquiera de las diversas modificaciones tautoméricas y geométricas.

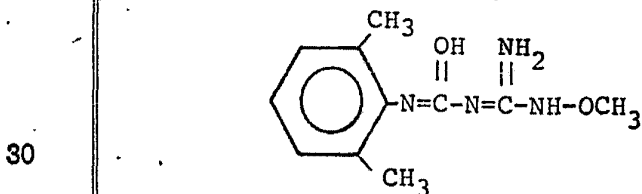
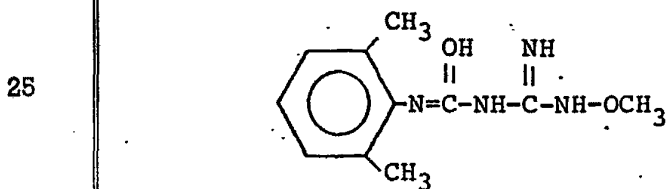
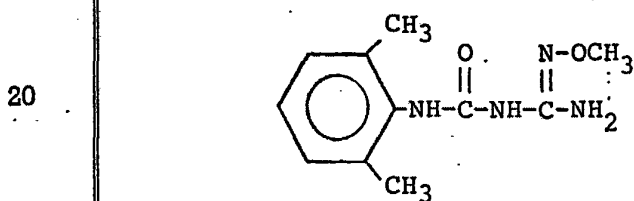
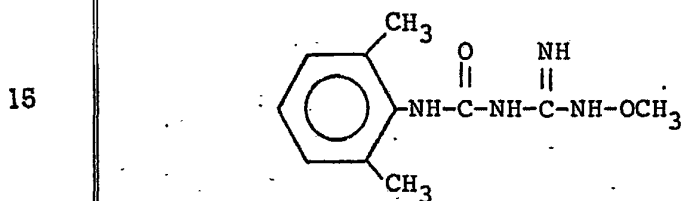
30

El número total de posibles variaciones de estructura es bastante alto, pero es cierto que estas variaciones pueden

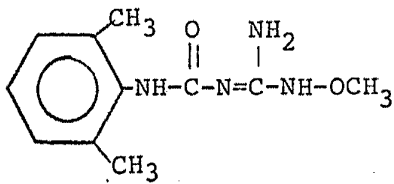
1 ocurrir y, hasta cierto punto ocurren, cuando estos compuestos se encuentran en solución.

5 Una forma puede predominar sobre otra, dependiendo del grado y de la localización de la sustitución y de la naturaleza del disolvente. Las velocidades de conversión de un tautómero en otro dependen de la naturaleza del disolvente, del grado de puentes de hidrógeno permitido, de la temperatura y posiblemente de otros factores (como pH, impurezas traza y similares).

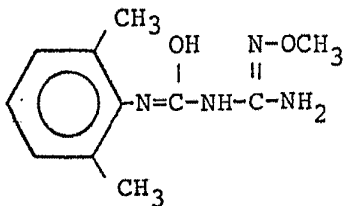
10 Para ilustrar lo que queremos decir con esto, mostramos aquí un número de estructuras similares para solamente uno de los compuestos de esta invención.



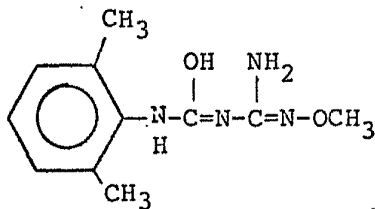
1



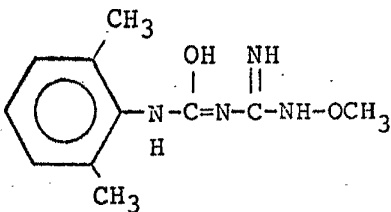
5



10



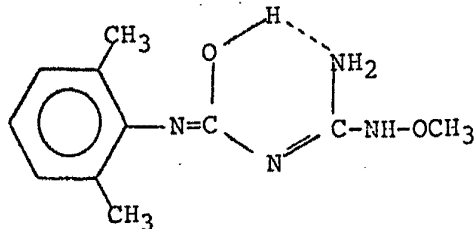
15



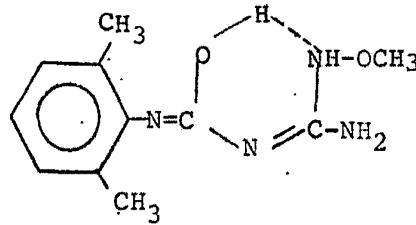
20

Naturalmente, son posibles otros tipos de estructuras como aquéllas que presentan puentes de hidrógeno.

25



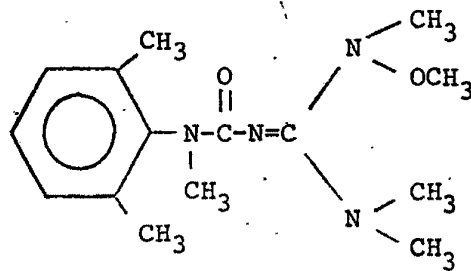
30



No se ha realizado ningún intento de agotar las posibles estructuras, porque éstas forman legión. Las estructuras dadas aquí son representativas del tipo de fenómeno que estamos tratando de describir y están comprendidas dentro de los límites de esta invención.

Cabe prever que, en condiciones fisiológicas, pueden existir cualesquiera o la totalidad de estas estructuras o incluso predominar en los centros en los cuales actúan estas moléculas.

Naturalmente, el tautomerismo, por definición, solamente se aplica a los protones y no a otros grupos. Así, en el ejemplo dado, la conversión libre entre estructuras se produce suavemente por transferencia de un solo protón. Cuando aparecen otros sustituyentes, el tautomerismo hasta ese punto debe ser excluido. Por ejemplo, cuando no hay protones en absoluto debido a que la sustitución es total, sólo puede decirse razonablemente que exista una estructura, como la siguiente:



Los compuestos preferidos de esta invención son aquéllos donde:

1

R₂ y R₆ son halógeno,
alquilo inferior,
haloalquilo inferior,
nitro o

5

alcoxi inferior;
R₃ y R₅ son hidrógeno;
R₄ es hidrógeno,

10

halógeno,
alquilo inferior,
amino,
acilamino o
hidroxi;

15

R₇, R₉ y R_n son hidrógeno o alquilo;
R₇ y R₉ también pueden ser aralquilo;
R₈ y R₁₀ son hidrógeno, alquilo inferior, alqueno o
alquinilo y
R₇ y R₈ unidos y R₉ y R₁₀ unidos son alquilideno; y
x es 0 o 1.

20

Los compuestos más preferidos de esta invención son
aquéllos donde:

25

R₂ es halógeno o alquilo inferior;
R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;
R₆ es alquilo inferior,
nitro,
haloalquilo inferior,
alcoxi inferior o
halógeno;

30

R₇, R₉ y R_n son hidrógeno o alquilo;
R₇ y R₉ también pueden ser aralquilo;
R₈ y R₁₀ son hidrógeno o alquilo inferior;

1 R₇ y R₈ unidos y R₉ y R₁₀ unidos son alquilidenilo y
x es 0 o 1.

Los compuestos más preferidos de esta invención son
aquellos donde:

5 R₂ es cloro,
bromo,
flúor,
metilo o
etilo;

10 R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₆ es metilo,
etilo,
nitro,
metoxi,

15 etoxi,
cloro,
bromo o
flúor;

20 R_n es hidrógeno,
metilo o
etilo;

R₈ y R₁₀ son hidrógeno,
metilo o
etilo;

25 R₇ y R₉ son hidrógeno,
metilo,
etilo,
propilo,
isopropilo,

30 butilo,

1 isobutilo,
sec-butilo,
t-butilo,
5 pentilo,
hexilo,
heptilo o
bencilo y
x es O.

10 Una realización especial de esta invención comprende los compuestos donde:

R₂ es cloro,
bromo,
flúor,
15 metilo o
etilo;

R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;
R₆ es metilo,
20 etilo,
nitro,
metoxi,
etoxi,
cloro,
bromo o
flúor;

25 R_n es hidrógeno,
metilo o
etilo y

R₇ y R₈ unidos son trimetileno y tetrametileno;
30 R₉ y R₁₀ son hidrógeno,
metilo,

1

etilo o
unidos son trimetileno o tetrametileno y
x es 0.

5

Es sabido en farmacología que las sales de adición de ácidos no tóxicos de los compuestos amínicos farmacológicamente activos no difieren en actividad de su base libre. Las sales simplemente comunican un factor conveniente de solubilidad.

10

Las aminas de esta invención pueden ser fácilmente convertidas en sus sales de adición de ácidos no tóxicos por métodos habituales en este campo. Las sales no tóxicas de esta invención son las sales cuyo componente ácido es farmacológicamente aceptable a las dosis utilizadas; estas sales incluyen las preparadas a partir de ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos grasos superiores, ácidos grasos de elevado peso molecular, etc, tales como:

15

ácido clorhídrico	ácido succínico,
ácido bromhídrico	ácido glicólico
ácido sulfúrico	ácido láctico
ácido nítrico	ácido salicílico
ácido fosfórico	ácido benzoico
ácido metanosulfónico	ácido nicotínico
ácido bencenosulfónico	ácido ftálico
ácido acético	ácido esteárico
ácido propiónico	ácido oleico
ácido málico	ácido abiético, etc.

20

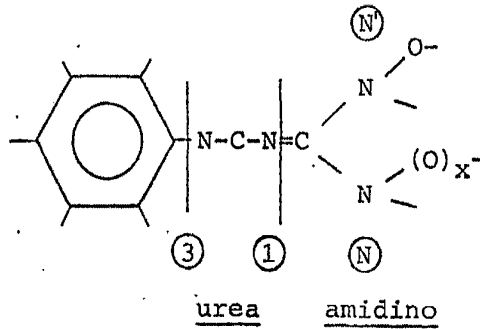
25

La nomenclatura aplicada a los compuestos de esta invención se basa en el radical urea, como sigue:

30

1

5



10

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarburado alquílico de 1 a 5 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificada, mientras que el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburado alquílico que puede contener hasta 10 átomos de carbono.

El término "alqueno" se refiere a una cadena hidrocarburada alquénica de 3 a 7 átomos de carbono.

15

El término "alquino" se refiere a una cadena hidrocarburada alquínica de 3 a 7 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

20

El radical "alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi que contiene de 1 a unos 5 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado.

El grupo "arilo" preferido es el fenilo.

Los grupos "aralquilo" preferidos son bencilo y fenilo.

25

El grupo "haloalquilo inferior" preferido es el trifluormetilo.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados mediante la siguiente síntesis general.

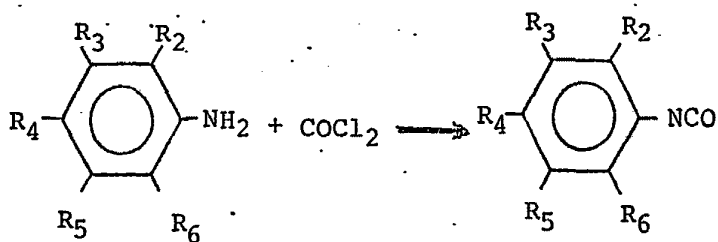
30

Por condensación de un fenilisocianato sustituido (preparado a partir de una anilina y fosgeno en la forma habitual) con una guanidina N-oxigenada se obtiene una 3-fenil

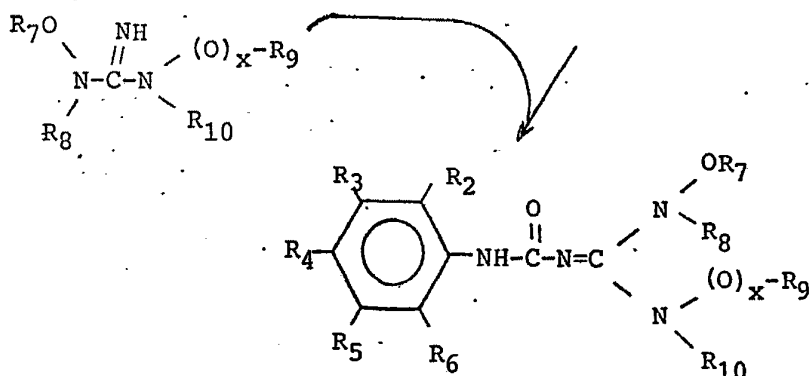
1

sustituído-1-(N-oxiamidino)urea. La reacción se lleva a cabo en un medio polar, utilizando disolventes como dimetilformamida, tetrahidrofurano, etc:

5



10

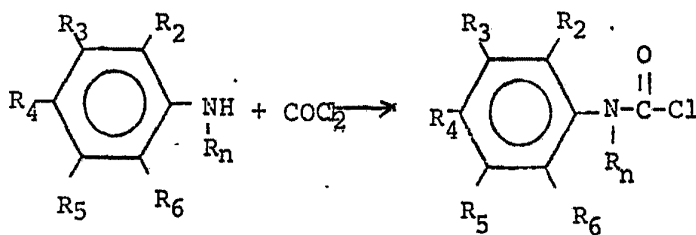


15

20

Cuando se desea un sustituyente R_n en la posición N-3, naturalmente el material de partida será una anilina con un sustituyente N-alquilo. La reacción con fosgeno da lugar al cloruro de carbamoilo que después se hace reaccionar con la guanidina N-oxigenada para preparar la 3-fenil sustituido-3-alquil-1-(N-oxiamidino)urea.

25

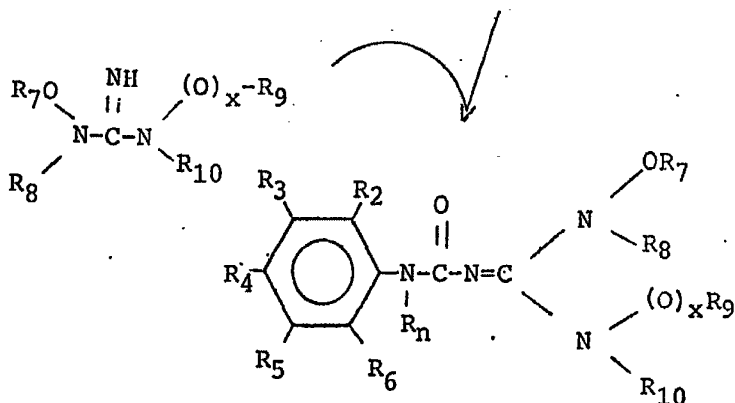


30



1

5



10

Las guanidinas de partida son compuestos conocidos o pueden ser preparadas mediante las siguientes reacciones generales:

15

20

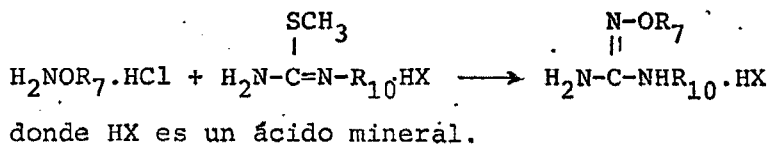
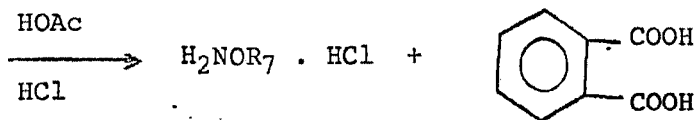
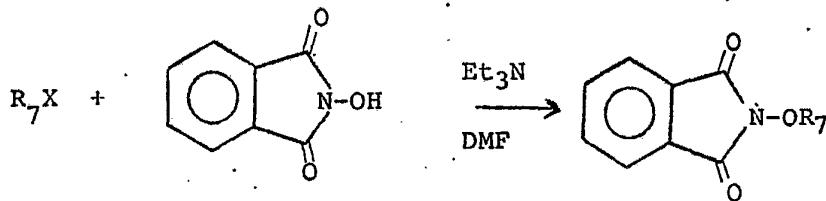
Por reacción de un haluro de alquilo con N-hidroxiftalimida en presencia de una base, seguida de hidrólisis ácida, se obtiene la oxiamina. Esta condensación puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, un alcóxido o una amina terciaria (se utiliza preferiblemente la trietilamina), en un medio polar (preferiblemente alcohol o dimetilformamida) y a la temperatura ambiente. La hidrólisis ácida se realiza en medios ácidos inorgánicos fuertes o en hidrazina en etanol; sin embargo, se prefiere la mezcla de ácido acético/HCl concentrado. La hidrólisis produce la alcoxiamina y ácido ftálico y el aislamiento puede realizarse en la forma habitual, siendo preferible separar el hidrocioruro. Cuando se prefieren grupos R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} distintos de un grupo alquilo, entonces el haluro de partida debe ser el haluro de alquilo, el haluro de alquinilo, el haluro de cicloalquilo o el haluro de aralquilo apropiado.

25

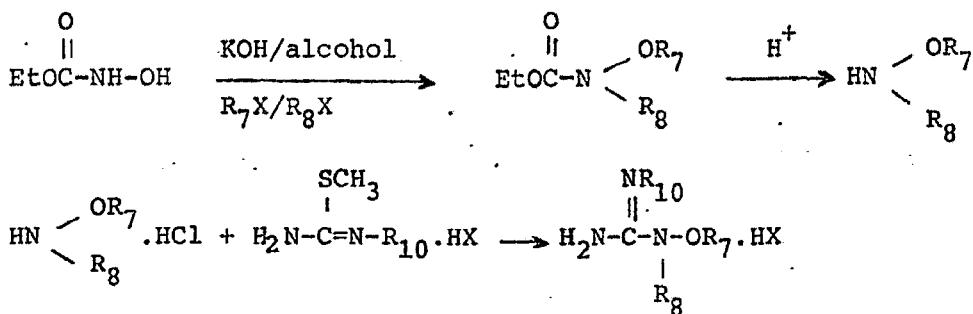
30

La reacción de la oxiamina con una sal de pseudotiouronio sustituida en solución acuosa o alcohólica da la guanidina N-oxigenada. Esta reacción puede llevarse a cabo a cualquier

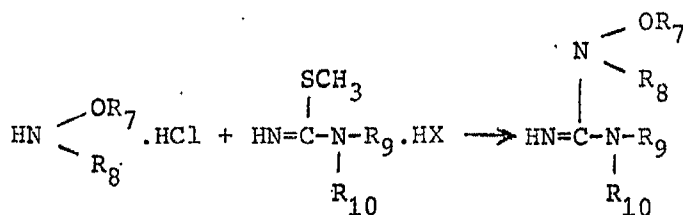
1 temperatura conveniente entre la ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción:



20 Cuando se hace reaccionar un N-hidroxiuretano con dos equivalentes de un haluro de alquilo en un medio básico alcohólico (preferiblemente KOH alcohólico), se prepara el correspondiente N-alquil-N-oxiuretano. Después éste puede ser hidrolizado a la amina y hecho reaccionar como antes con una sal de pseudotiuronio adecuada.



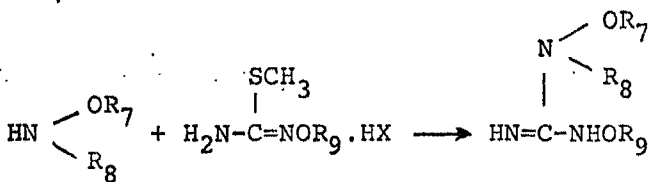
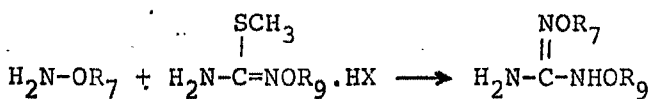
1



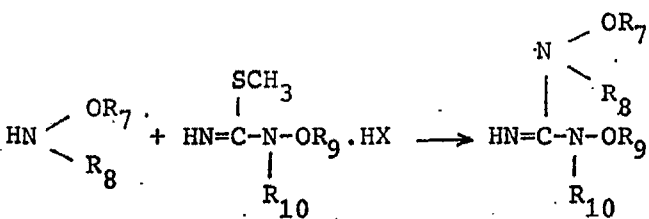
5

Cuando se desea que haya dos grupos alcoxi en la guanidina, entonces el pseudotiuronio utilizado debe ser una sal de N-oxi-pseudotiuronio que se hace reaccionar con la alcoxiamina:

10



15



20

Hemos encontrado que los compuestos de esta invención presentan útiles propiedades antiulcerogénicas. Además, presentan un grado eficaz de actividad antisecretora gástrica y reducen efectivamente el volumen y la acidez de los humores gástricos en el hombre y en los mamíferos. Todavía más, estos compuestos producen una considerable acción espasmolítica sobre la musculatura gastrointestinal, es decir, reducen la acción peristáltica de la musculatura gastrointestinal que se manifiesta por un retraso del tiempo de vaciado gástrico.

25

30

Hasta ahora, los compuestos antiulcerogénicos conocidos que presentan acción antisecretora y espasmolítica gastrointestinal han incluido agentes como la atropina, homatropi-

1 na, propantelina, diciclomina, etc. Sin embargo, estos com-
puestos producen efectos anticolinérgicos indeseables simul-
táneos, tales como midriasis, xerostomia, ciclopegia, etc.

5 Hemos encontrado que las amidinoureas N-oxigenadas de
esta invención son especialmente útiles como agentes antise-
cretorios, antiespasmódicos y antiulcerogénicos porque están
esencialmente desprovistas de estos efectos secundarios inde-
seables.

10 En particular, las amidinoureas N-oxigenadas aquí des-
critas son útiles en el tratamiento de trastornos y enferme-
dades ulcerogénicas como úlcera duodenal y úlcera péptica.

15 Estos compuestos pueden ser utilizados solos o en com-
binación con otros antiácidos conocidos tales como hidróxi-
do de aluminio, hidróxido magnésico, trisilicato magnésico,
glicinato de aluminio, carbonato cálcico y similares.

20 Para todos estos fines, las amidinoureas N-oxigenadas
de esta invención pueden ser normalmente administradas por
vía oral o parenteral. Por vía oral pueden ser administradas
como tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o grá-
nulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas,
jarabes o elixires. El término parenteral en el sentido uti-
lizado aquí comprende la inyección subcutánea, intravenosa,
intramuscular o intraesternal o las técnicas de infusión.

25 Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser
preparadas por cualquier método conocido en farmacología pa-
ra la manufactura de composiciones farmacéuticas y estas com-
posiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados
entre el grupo formado por agentes edulcorantes, agentes
30 aromatizantes, agentes colorantes y agentes preservativos,
con objeto de formar un preparado farmacéuticamente presenta-

1 ble y de buen sabor.

5 Además, estos compuestos pueden ser comprimidos o formulados de alguna otra manera de forma que por cada 100 partes en peso de la composición haya presentes entre 5 y 95 partes en peso del ingrediente activo. La forma de dosis unitaria contendrá generalmente entre 1 y 500 mg aproximadamente de los ingredientes activos de esta invención. La dosis unitaria preferida está comprendida entre 10 y 100 mg aproximadamente.

10 El régimen de dosificación para poner en práctica los métodos de esta invención es tal que asegura la máxima respuesta terapéutica hasta que se obtiene una mejora y a continuación el nivel mínimo efectivo que produce alivio. Así, en general, las dosis son las terapéuticamente efectivas en
15 el tratamiento de los estados o síntomas ulcerogénicos, tales como úlcera de duodeno o péptica. En general, la dosis diaria puede estar comprendida aproximadamente entre 0,1 mg/kg y 150 mg/kg (preferiblemente entre 1 y 100 mg/kg/día),
20 teniendo en cuenta, naturalmente, que en la selección de la dosis apropiada en cualquier caso específico, debe tenerse en consideración el peso del paciente, su estado de salud general, su edad y otros factores que pueden influir en la respuesta a la droga.

25 Se han realizado diversos ensayos en animales para poner de manifiesto la capacidad de los compuestos de esta invención para producir reacciones que pueden ser relacionadas con la actividad antiulcerogénica en el hombre. Estos ensayos comprenden por ejemplo el efecto de las amidinoureas N-oxigenadas sobre la secreción gástrica y sobre los espasmos gastrointestinales. Se ha encontrado que cuando los compuestos
30

1 de esta invención se analizan en la variedad de situaciones mencionada, presentan una marcada actividad.

5 Uno de estos ensayos es el ensayo de secreción gástrica. Se realiza como sigue: se mantienen en ayunas durante 4-8 horas unas ratas Shay, que reciben agua a placer. Las ratas se seleccionan al azar y se separan en grupos de 10. Los animales se tratan por vía intraduodenal (I.D.) con el compuesto de ensayo o con el vehículo, inmediatamente después de ligar el estómago en el esfínter pilórico. Los animales se sacrifican con cloroformo 4 horas después de la administración de la droga; se extirpa el estómago y se analiza el volumen, el pH y los ácidos totales de su contenido.

10 Un segundo ensayo de secreción gástrica se lleva a cabo en perros. Este ensayo está descrito en Handbook of Physiology, Sección 6: Alimentary Canal, volumen II: Secretion, American Physiology Society, Washington, D.C., 1967.

15 Se ha encontrado que, cuando los compuestos de esta invención se someten a los ensayos de secreción gástrica anteriores, presentan una marcada capacidad de reducción del volumen gástrico y de la acidez gástrica. Se sabe que estos ensayos mantienen una buena relación con la actividad gástrica en el hombre y es el ensayo normalizado que se utiliza para determinar las propiedades antisecretoras.

20 Para determinar la eficacia antiulcerogénica, se emplea el siguiente ensayo: se mantienen en ayunas durante 4-8 horas unas ratas Shay que reciben agua a placer. Las ratas se seleccionan al azar y se separan en grupos de 10. Los animales se tratan por vía intraduodenal (I.D.) con el compuesto de ensayo o con el vehículo, inmediatamente después de ligar el estómago en el esfínter pilórico. Los animales se sacrifican

25

30

1 con cloroformo 22 horas después de la administración de la
droga, se extirpa el estómago y se determina la presencia de
úlceras que después son clasificadas junto con el grado de
supervivencia.

5 Un segundo ensayo empleado utiliza las úlceras induci-
das por la cisteamina, siguiendo el procedimiento descrito
en Digestion 11 198-214 (1974), A. Robert, J.E. Nezamis,
C. Lancaster y J.N. Badalamenti.

10 La motilidad uterina puede ser determinada por el méto-
do descrito en Can.J.Physical Pharmacol.49: 988-998, 1971
Ivo Polecek y Edwin E. Daniel.

15 La inhibición de la pepsina puede ser determinada si-
guiendo el método de Chiang. L. y colaboradores, Proc.Sec.
Expt.Biol.Med., 22:700, 1966 y Anson, M.L. y Mirsky, A.E.,
J.Gen.Physical 16: 159, 1932.

20 A la vista de los resultados de estos ensayos, los
datos farmacológicos indican claramente que las amidinoureas
de esta invención pueden ser consideradas como eficaces agen-
tes antiulcerogénicos, que presentan activas propiedades
antisecretoras gástricas y antiespasmódicas y que están
esencialmente exentos de efectos anticolinérgicos secundarios
y son pocos tóxicos.

25 Los compuestos descritos en esta solicitud también son
útiles agentes antidiarreicos. Para estos fines, pueden ser
administrados por vía oral, parenteral o rectal. Se prefiere
la administración por la vía oral. Por esta vía, estos com-
puestos suelen ser administrados en tabletas, cápsulas duras
o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos
dispersables, emulsiones, jarabes o elixires. Naturalmente,
30 la dosis óptima dependerá del compuesto particular utilizado

1 y del tipo y gravedad del estado en tratamiento. En cual-
quier caso específico, la dosis apropiada seleccionada depen-
derá también de factores del paciente que pueden influir en
la respuesta a la droga; por ejemplo, estado de salud gene-
5 ral, edad, peso, etc, del sujeto en tratamiento.

Aunque las cantidades óptimas de los compuestos de
esta invención a utilizar como agentes antidiarreicos depen-
den del compuesto empleado y del tipo particular de enferme-
dad tratada, cuando se administran a un mamífero unas dosis
10 orales de los compuestos preferidos comprendidas entre 0,01
y 500 mg por kg de peso corporal al día, se obtienen resultados
especialmente útiles. El intervalo preferido es de 0,05 a
200mg/kg. Pueden utilizarse dosis comparativas en la adminis-
tración parenteral o rectal.

15 Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser pre-
paradas siguiendo los métodos conocidos en este campo para
la manufactura de composiciones farmacéuticas. Estas compo-
siciones pueden contener uno o más agentes seleccionados
entre el grupo formado por agentes edulcorantes, agentes aro-
20 matizantes, agentes colorantes, agentes preservantes, etc,
para obtener un preparado farmacéuticamente presentable y
de buen sabor.

Además, la amidinourea activa puede ser administrada
sóla o en mezcla con otros agentes que presenten propiedades
25 farmacológicas iguales o diferentes.

La composición puede contener excipientes selecciona-
dos tales como diluyentes inertes, v.g. carbonato cálcico,
lactosa, etc; agentes granulantes y desintegrantes como almi-
dón de maíz, ácido alginico, etc; agentes lubricantes como
30 estearato magnésico, etc; agentes ligantes como gelatina,

1 almidón, etc; agentes suspensores como metilcelulosa, aceite
vegetal, etc; agentes dispersantes como lecitina, etc; agen
tes espesantes como cera de abejas, parafina dura, etc; agen
tes emulsionantes como gomas naturales, etc; excipientes
5 no irritantes como manteca de cacao, polietilenglicoles, etc
y similares. Además, al formular estos compuestos, por cada
100 partes en peso de la composición puede haber presente
entre 5 y 95 partes en peso del ingrediente activo. La dosis
unitaria generalmente contiene entre 0,1 y unos 500 mg de
10 los ingredientes activos de esta invención. La dosis unitaria
preferida está comprendida entre 1 y unos 50 mg. Las compo
siciones pueden tomarse de 1 a 8 veces al día, de acuerdo
con la dosis unitaria requerida.

15 Pueden efectuarse diversos ensayos en modelos animales
para poner de manifiesto la capacidad de las amidinoureas de
esta invención de exhibir reacciones que pueden relacionar
se con la actividad antidiarreica en el hombre. Los siguien
tes ensayos demuestran la capacidad de los compuestos de
esta invención de inhibir la diarrea en animales y se sabe
20 que su relación con la actividad antidiarreica en el hombre
es buena. Se consideran ensayos normalizados que se utilizan
para determinar las propiedades antidiarreicas. Esta correla
ción puede ser demostrada por las actividades de los compues
tos que se sabe que son clínicamente activos. A la vista de
25 los resultados de estos ensayos, las amidinoureas de esta
invención pueden considerarse agentes antidiarreicos.

30 1. Producción fecal en las ratas: Se determina la DE₅₀
oral (la dosis que se espera que reduzca la producción fecal
en un 50 %) por un método descrito por Bass y colaboradores,
1972. En pocas palabras, el método consiste en aplicar una

1 dosis a las ratas y recoger la producción fecal durante un
periodo de 8 horas (desde 4 de la tarde a 12 de la noche) con
la habitación oscurecida, empezando a las cuatro y media
de la tarde.

5 Ref: Bass, P., Kennedy, J.A. y Willy, J.N.: Measurement
of fecal output in rats. Am.J.Dig.Dis.10: 925-928. 1972.

2. Ensayo con aceite de castor en ratones: Unos grupos
de ratones reciben por vía oral el compuesto de ensayo y me-
dia hora más tarde todos los ratones reciben 0,3 ml de aceite
10 de castor. Tres horas después de la administración del aceite
de castor, se observa si los ratones presentan diarrea y la
dosis del compuesto experimental que protege al 50 % de los
ratones de la diarrea es la dosis DE₅₀.

15 3. Ensayos con aceite de castor en ratas: El ensayo se
realiza de acuerdo con Niemegeers y colaboradores, 1972. La
rata recibe por vía oral dosis graduales del compuesto de
ensayo. Una hora después de la administración, cada animal
es atacado con 1 ml de aceite de castor por vía oral. Se exa-
mina la producción fecal al cabo de 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas
20 de haber administrado el aceite de castor. La ausencia de
diarrea constituye un criterio de la eficacia de la droga.

25 Ref: Niemegeers C.J.E., Lenaerts, F.M. y Janssen, P.A.J.,
Difenoxina, un agente antidiarreico potente, activo por vía
oral y seguro, en ratas. Arzneim-Forscth. (Drug Res.) 22,
516 -518, 1972.

EJEMPLO 1

Hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-metoxiamidinourea

30 A una suspensión de 12,0 g (0,11 moles) de hidrocloru-
ro de metoxiguanidina en 100 ml de tetrahidrofurano se aña-
den 8,8 g (0,11 moles) de solución acuosa de hidróxido sódico

1 co al 50 % (en peso). Al cabo de una hora de agitación,
se agregan 5,0 g de sulfato sódico anhidro y la mezcla se
5 agita durante una hora más. Se añade gota a gota una solu-
ción de 14,7 g (0,1 moles) de isocianato de 2,6-dimetilfeni-
lo en 30 ml de tetrahidrofurano y después la mezcla se agi-
ta a la temperatura ambiente durante la noche. Se separa el
tetrahidrofurano a vacío y el residuo se reparte en agua
y cloroformo. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae
10 cuatro veces con 100 ml cada vez de cloroformo. Los extrac-
tos orgánicos combinados se lavan una vez con 50 ml de agua.
se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El
filtrado se acidula con HCl etéreo y los disolventes se sepa-
ran a vacío para dar un aceite pardo que se cristaliza en
15 acetonitrilo, dando el hidrocloreuro de 1-(2,6-dimetilfenil)-
3-metoxiamidinourea, p.f. 170-171°C.

EJEMPLO 2

Hidrocloreuro de 1-(2,6-dietilfenil)-3-(N-metoxi-N'-metilami-
dino)urea

20 A una suspensión de 10,0 g (30,0 milimoles) de picra-
to de N-metoxi-N'-metilguanidina en 60 ml de tetrahidrofu-
rano se añaden 2,4 g (30,0 milimoles) de solución acuosa de
hidróxido sódico al 50 % en peso y la mezcla se agita duran-
te hora y media. Se añaden 5,0 g de sulfato sódico anhidro
y la mezcla se agita durante media hora más. A esta mezcla
25 se añade una solución de 4,8 g (30,0 milimoles) de isociana-
to de 2,6-dietilfenilo en 20 ml de tetrahidrofurano y la mez-
cla se agita durante la noche. La mezcla se reparte en cloro-
formo y agua y se separan las capas. La capa clorofórmica
se lava bien con solución acuosa diluída de hidróxido sódico
30 hasta que se ha eliminado la mayor parte del color y des

1
5
5
pués se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra para dar un aceite que se disuelve en metanol y se acidula con ácido clorhídrico metanólico. El metanol se separa a vacío para dar una goma espumosa que se cristaliza en metanol/acetato de etilo dando el hidrocioruro de 1-(2,6-dietilfenil)-3-(N-metoxi-N'-metilamidino)urea, p.f. 159,5-160,5°C.

EJEMPLO 3

10
15
A. N-propoxiftalimida. Se agita durante la noche una mezcla de 212 g de N-hidroxiftalimida, 132 g de trietilamina, 160 g de 1-bromopropano y 500 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se vierte en 4,5 litros de agua y se agita a la temperatura del hielo durante hora y media. Se separa el sólido por filtración, se lava con agua y se seca a vacío para dar N-propoxiftalimida, p.f. 51-53°C.

20
25
B. Hidrocioruro de propoxiamina. Una solución de 219 g de N-propoxiftalimida en una mezcla de 600 ml de ácido acético y 300 ml de ácido clorhídrico concentrado, se lleva a ebullición suave y se mantiene así durante 30 minutos. Se enfría la mezcla y se filtra para separar el ácido ftálico. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se reparte en agua y éter. La capa acuosa se lava dos veces con 250 ml de éter cada vez, se filtra y se evapora a vacío. El sólido blanco resultante se disuelve en etanol absoluto y de nuevo se evapora a vacío para dar, después de seco, hidrocioruro de propoxiamina cristalino, p.f. 146-149°C.

30
C. Hidrocioruro de N-propoxiquanidina. A una solución de 113,2 g de hidrocioruro de propoxiamina en 200 ml de agua enfriada con hielo se añaden 81,2 g de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico. La mezcla se agita durante 30

1 minutos y después se añaden 141,0 g de sulfato de S-metil-
2-tiopseudourea y 200 ml de agua. La mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 2 horas y después se calienta
a reflujo durante una hora. La mezcla se trata con 81,2 g
5 de solución acuosa de hidróxido sódico al 50 %, se filtra
y se evapora a vacío. El residuo se suspende en 200 ml de
etanol absoluto, se filtra la suspensión y el filtrado se
evapora hasta dar un aceite. El aceite crudo se disuelve en
300 ml de cloroformo, se enfría la mezcla y se filtra para
10 dar una solución transparente de la base libre de guanidina.
La solución clorofórmica se acidula con cloruro de hidróge-
no metanólico y después se evapora a vacío para dar hidro-
cloruro de propoxiguanidina en forma de aceite viscoso trans-
parente (p.f. del picrato: 179-180°C).

15 Este procedimiento es el utilizado para preparar las
oxiaminas que no se encuentran en el mercado.

EJEMPLO 4

20 A. Benciloxiguanidina. A una solución de 30,0 g (0,12
moles) de sulfato de S-metiltiouronio en 200 ml de agua se
añade una solución de 24,6 g (0,20 moles) de benciloxiamina
en 250 ml de etanol al 95 %. La mezcla se agita durante 72
horas a la temperatura ambiente. La solución transparente
se calienta a reflujo durante 2 horas, bajo corriente de ni-
trógeno. Los disolventes se separan a vacío y el residuo
25 se trata con 300 ml de isopropanol. Se separa el sólido por
filtración y se disuelve en 300 ml de agua. La solución se
basifica con 90 ml de solución acuosa de hidróxido sódico
al 10 %. Se recoge el precipitado, se lava con agua y se
seca para dar benciloxiguanidina, p.f. 104-105°C.

30 B. Hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-benciloxiami-

1 dinourea. A una solución de 9,20 g (0,056 moles) de bencil-
oxiguanidina en 100 ml de tetrahidrofurano se añade gota a
gota una solución de 8,30 g (0,056 moles) de isocianato
5 de 2,6-dimetilfenilo en 100 ml de tetrahidrofurano. Después
de agitar durante 2 horas, se separa el disolvente a vacío
y el residuo se reparte en agua y cloroformo. El cloroformo
se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se acidula con
solución metanólica saturada de cloruro de hidrógeno. Los
10 disolventes se separan a vacío y la espuma resultante cris-
taliza en 200 ml de acetato de etilo caliente para dar hi-
drocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-benciloxiamidinourea,
p.f. 162-163°C.

15 C. Hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroxiami-
dinourea. A una solución de 6,0 g (0,017 moles) de 1-(2,6-
dimetilfenil)-3-benciloxiamidinourea en 160 ml de etanol
absoluto se añaden 1,0 g de paladio al 5 % en carbón y
después 1 ml de solución etanólica saturada de cloruro de
hidrógeno. La mezcla se hidrogena a la temperatura ambien-
te y a la presión atmosférica hasta que se ha absorbido un
20 equivalente de hidrógeno (1 hora). La suspensión se filtra
a través de un lecho de Celite y el filtrado se evapora has-
ta dar un sólido blanquecino. El sólido se recrystaliza en
150 ml de una mezcla 7:1 de acetonitrilo/metanol para dar
hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroxiamidinourea,
25 p.f. 191-192°C.

EJEMPLO 5

30 A. N-Carbetoxi-isooxazolidina. Se hierven juntos en un
baño de vapor, durante 6 horas, 40,4 g (0,4 moles) de dibro-
muro de trimetileno y 224 ml de una solución etanólica que
contiene 22,4 g (0,4 moles) de hidróxido potásico. El eta-

1 nol se separa por destilación y el residuo se tritura tres
veces con 300 ml de éter cada vez. Las aguas etéreas de la-
vado combinadas se secan sobre sulfato magnésico anhidro,
se filtran y concentran para dar un líquido que se destila
5 a vacío para dar N-carbetoxi-isooxazolidina, p.e. 103°C/13 mm

B. Hidrocloreuro de isooxazolidina. Se calienta a refluo-
jo en un baño de vapor, durante 2 horas, una mezcla de 20,5 g
(0,14 moles) de N-carbetoxi-isooxazolidina y 100 ml de ácido
clorhídrico acuoso al 18 %. Después de enfriar, la solución
10 se extrae una vez con 30 ml de éter y se evapora a sequedad
a presión reducida, eliminándose las últimas trazas de agua
por evaporación con etanol absoluto. El residuo se cristali-
za en etanol/éter para dar hidrocloreuro de isooxazolidina,
p.f. 124-125°C.

15 C. Sulfato de N-amidino-isooxazolidina. A 14,5 g (0,13
moles) de hidrocloreuro de isooxazolidina en 100 ml de agua
se añaden 10,4 g (0,13 moles) de solución acuosa de hidróxi-
do sódico al 50 % en peso y la mezcla se agita durante 15 mi-
nutos. A esta solución se añaden 18,1 g (0,065 moles) de
20 sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea y toda la mezcla se agi-
ta durante la noche bajo una corriente de nitrógeno. La mez-
cla se calienta a reflujo durante hora y media y después se
filtra todavía en caliente. Se separa el agua a vacío para
dar un residuo semisólido que se tritura tres veces con
25 100 ml cada vez de isopropanol caliente. El isopropanol se
separa a vacío para dar un aceite que se cristaliza en iso-
propanol dando el sulfato de N-amidino-isooxazolidina.

30 D. Hidrocloreuro de N-((2,6-dimetilfenilcarbamoil)amidi-
no}isooxazolidina. A 2,9 g (36,0 milimoles) de hidróxido só-
dico al 50 % en peso suspendidos en 50 ml de tetrahidrofurano

1 se añaden 6,0 g (18,0 milimoles) de sulfato de N-amidino-
isooxazolidina y la mezcla se agita durante una hora. Se
agregan 5,0 g de sulfato sódico anhidro y la mezcla se agi-
ta durante una hora más. A esta mezcla se añaden 5,4 g
5 (36,0 milimoles) de isocianato de 2,6-dimetilfenilo y la
mezcla se agita durante 3 horas. La cromatografía en capa
fina (acetato de etilo) demuestra que no queda ningún iso-
cianato de partida de manera que el tetrahidrofurano se se-
para a vacío. El residuo se reparte en agua y cloroformo.
10 Se separan las capas y la capa acuosa se extrae una vez con
100 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados
se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y con-
centran para dar un aceite que se disuelve en metanol y se
acidula (pH = 1) con ácido clorhídrico metanólico. Se sepa-
15 ra el metanol para dar un aceite que se tritura con éter
dietílico, dando un sólido que se cristaliza en tetrahidro-
furano/hexano para dar el hidrocloreuro de N- {(2,6-dimetilfe-
nilcarbamoil)amidino}isooxazolidina, p.f. 147-148°C.

EJEMPLO 6

N,N'-dimetoxiguanidina

20 A una solución de 50,1 g de hidrocloreuro de metoxiami-
na en 200 ml de agua enfriada con hielo se añaden 48,0 g de
hidróxido sódico acuoso al 50 %. La mezcla se agita durante
30 minutos y después se añaden 149,4 g de yoduro de N-meto-
25 xi-S-metiltiouronio y 100 ml de agua. La mezcla se agita a
la temperatura ambiente durante 72 horas y después se calien-
ta a reflujo durante 3 horas. Se enfría la mezcla y se tra-
ta con 48,0 g de hidróxido sódico acuoso al 50 %. Después
de agitar durante 30 minutos, se evapora la solución a seque-
30 dad a vacío. El residuo se tritura con 200 ml de etanol abso-

1 luto. Se filtra la suspensión y el filtrado se evapora a
vacío. El residuo se disuelve en 150 ml de cloroformo y la
mezcla se enfría y filtra. Se evapora el filtrado transpa-
5 rente dando un aceite viscoso transparente de N,N'-dimetoxi-
guanidina, p.f. del picrato: 160-162°C.

EJEMPLO 7

Los compuestos preferidos de esta invención son
hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-metoxiamidinourea
succinato de 1-(2,6-dietilfenil)-3-metoxiamidinourea
10 hidrocloruro de 1-(2-bromo-6-metilfenil)-3-metoxiamidino-
urea
hidrocloruro de 1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-metoxiamidinourea
hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-etoxiamidinourea
hidrocloruro de 1-(2-cloro-6-metil)-3-etoxiamidinourea
15 hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-n-butoxiamidinourea
hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-n-propoxiamidinourea
hidrocloruro de 1-(2,6-dietilfenil)-3-(N-metoxi-N'-metilami-
dino)urea
hidrocloruro de 1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(N-metoxi-N'-me-
20 tilamidino)urea
hidrocloruro de 1-(4-bromo-2,6-dietilfenil)-3-metoxiamidi-
nourea
hidrocloruro de 1-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)-3-metoxi-
amidinourea
25 succinato de 1-(2,6-dietilfenil)-3-etoxiamidinourea
hidrocloruro de 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3-metoxiamidi-
nourea
hidrocloruro de 1-(2,6-dietil-4-nitrofenil)-3-metoxiamidi-
nourea
30 hidrocloruro de N-{(2,6-dimetilfenilcarbamoil)amidino}iso-

1

xazolidina

hidrocloruro de 1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-n-butoxiamidino-
urea

5

hidrocloruro de 1-(1-naftil)-3-metoxiamidinourea

succinato de 1-(2,6-dietilfenil)-3-n-propoxiamidinourea

hidrocloruro de 1-(2,6-dibromo-4-etilfenil)-3-metoxiamidi-
nourea

dihidrocloruro de 1-(4-amino-2,6-dietilfenil)-3-metoxiami-
dinourea

10

hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroxiamidinourea

hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-benciloxiamidino-
urea

hidrocloruro de N-{(2,6-dimetilfenilcarbamoil)amidino}iso-
oxazina

15

succinato de 1-(2,6-dietilfenil)-3-n-butoxiamidinourea

hidrocloruro de N-{(2,6-dietilfenilcarbamoil)amidino}iso-
oxazina

hidrocloruro de 1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-n-propoxiamidino-
urea.

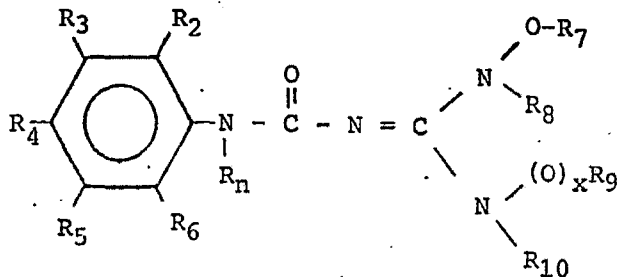
20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas ami-
dinoureas N-oxigenadas de fórmula:

25



30

1 donde

R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes

y representan:

hidrógeno;

5

halógeno,

alquilo inferior,

haloalquilo inferior,

nitro,

amino,

10

acilamino,

hidroxi,

aralquiloxi o

alcoxi inferior;

R_n es hidrógeno o alquilo inferior;

15

R_7, R_8, R_9 y R_{10} pueden ser iguales o diferentes y re-

presentan:

hidrógeno,

alquilo,

alquenilo,

20

alquinilo,

cicloalquilo o

aralquilo;

R_7 y R_8 unidos y R_9 y R_{10} unidos pueden formar un anillo

de 5-7 átomos que puede contener además 0-1 heteroátomo

25

mos de nitrógeno, oxígeno o azufre;

x es 0 o 1;

la suma total de átomos de carbono presentes en $R_7,$

R_8, R_9 y R_{10} es inferior a 12 y

sus sales de adición de ácidos no tóxicos;

30

cuyo procedimiento consiste en:

1 (a) hacer reaccionar una anilina o un derivado N-alquí-
lico de la misma con fosgeno y

(b) hacer reaccionar el producto de la reacción de la
5 etapa anterior con una guanidina N-oxigenada, en un medio
polar y utilizando disolventes como dimetilformamida, tetra-
hidrofurano, etc.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
R₂ y R₆ son halógeno,

alquilo inferior,

10 haloalquilo inferior,

nitro o

alcoxi inferior;

R₃ y R₅ son hidrógeno;

R₄ es hidrógeno,

15 halógeno,

alquilo inferior,

amino,

acilamino o

hidroxi;

20 R₇, R₉ y R_n son hidrógeno o alquilo;

R₇ y R₉ también pueden ser aralquilo;

R₈ y R₁₀ son hidrógeno,

alquilo inferior,

alquenilo o

25 alquinilo y

R₇ y R₈ unidos y R₉ y R₁₀ unidos son alquilidenilo y

x es 0 o 1.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde

30 R₂ es halógeno o alquilo inferior;

R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;

1

R₆ es alquilo inferior,
nitro,
haloalquilo inferior,
alcoxi inferior o
5 halógeno;

5

R₇, R₉ y R_n son hidrógeno o alquilo;
R₇ y R₉ también pueden ser alquilo;
R₈ y R₁₀ son hidrógeno o alquilo inferior;
R₇ y R₈ unidos y R₉ y R₁₀ unidos son alquilidenilo y
10 x es 0 o 1.

10

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde:

15

R₂ es cloro,
bromo,
flúor,
metilo o
etilo;

20

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;
R₆ es metilo,
etilo,
nitro,
metoxi,
etoxi,
cloro,
bromo o
25 flúor;

25

R_n es hidrógeno,
metilo o
etilo;

30

R₈ y R₉ son hidrógeno,
metilo o

pe

1

etilo;

R₇ y R₉ son hidrógeno,

metilo,

etilo,

5

propilo,

isopropilo,

butilo,

isobutilo,

sec-butilo,

10

t-butilo,

pentilo,

hexilo,

heptilo o

bencilo;

15

x es O.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde:

R₂ es cloro,

bromo,

flúor,

20

metilo o

etilo;

R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₆ es metilo,

etilo,

25

nitro,

metoxi,

etoxi,

cloro,

bromo o

30

flúor;

Re

x

1

R_n es hidrógeno,

metilo o

etilo;

R_7 y R_8 unidos son trimetileno y tetrametileno;

5

R_9 y R_{10} son hidrógeno,

metilo,

etilo o

unidos son trimetileno o tetrametileno y

x es 0.

10

6.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMIDINOUREAS N-OXIGENADOS.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 Marzo de 1.977

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25

30