

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 751528 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **751528**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.05.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.05.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.12.1975**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.06.1974 DE 2426683

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bosies, Elmar, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Stach, Kurt, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Schmidt, Felix Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Heerdt, R., BRD, SAKSA, (DE)

5 •Weber, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Biguanidien valmistusmenetelmä

Framställningsförfarande för biguanider

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, Mannheim-Waldhof, Saksan Liittotasavalta

Biguanidien valmistusmenetelmä -
Framställningsförfarande för biguanider

1-substituoitujen biguanidien luokkaan kuuluvista yhdisteistä käytetään nykyään kolmea diabetes mellituksen hoidossa, nimittäin 1,1-dimetyyllibiguanidia (Metformin), 1-butyylibiguanidia (Buformin) ja 1-fenetyyllibiguanidia (Phenformin).

Biguanidit, varsinkin 1-fenetyyllibiguanidi edistävät tunnetusti lakta-sidoosia eräissä predisponoivissa sairauksissa kuten munuaisinsuffi-sienssissa ja sydäninsuffisienssissa. Kyseessä olevan keksinnön tar-koituksena on ollut valmistaa parammin siedettäviä, antidiabeettises-ti vaikuttavia biguanideja.

Kyseessä olevan keksinnön kohteena ovat biguanidit, joiden yleinen kaava on I



jossa

A tarkoittaa tyydytettyä tai tyydyttämätöntä sykloalkyyli-ryhmää, ja niiden fysiologisesti vaarattomat happoadditiosuolat, näiden yh-

disteiden valmistusmenetelmä samoin kuin sellaisten farmaseuttisten valmisteiden, jotka sisältävät yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä käyttäminen lääkeaineina, jotka alentavat verensokeria.

Substituentti A on etupäässä tyydytetty sykloalkyyli-ryhmä, joka sisältää 3-7 hiiliatomia, tai tyydyttämätön sykloalkyyli-ryhmä, jossa on yksi tai kaksi kaksoissidosta ja joka sisältää 5-7 hiiliatomia; tyydyttämättömänä sykloalkyylijäännöksenä, jossa on kaksi kaksoissidosta, tulee kyseeseen varsinkin sykloheksa-1,4-dieeni-1-yyli-jäännös.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa ennestään tunnetuilla menetelmillä, etupäässä siten, että

a) annetaan amiinin, jonka yleinen kaava on II



jossa A merkitsee samaa kuin edellä on mainittu, tai sen suolojen reagoida biguanidi-johdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa

X merkitsee amino-, merkapto- tai pyratsoli-1-yyli-ryhmää tai jäännöstä -OR tai -SR ja

Y merkitsee vetyä, jolloin X ja Y voivat yhdessä esittää myös valenssi-viivaa ja

R merkitsee bentsyyli- tai alempaa alkyyliryhmää, tai sen suolojen kanssa, tai

b) annetaan yhdisteen, jonka yleinen kaava on IV



jossa

X_1 merkitsee amino- tai merkptoryhmää tai jäännöstä -OR tai -SR ja

A, Y ja R merkitsevät samaa kuin edellä on määriteltty, jolloin Y

voi myös yhdessä X_1 :n kanssa esittää valenssi-viivaa,

tai sen suolojen reagoida virtsa-ainejohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on V



jossa

X_1 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä on mainittu, jolloin toisen substituentaista X_1 on kulloinkin oltava aminoryhmä, tai sen suolojen kanssa, tai

c) annetaan yhdisteen, jonka yleinen kaava on VI



jossa

A, Y ja X_1 merkitsevät samaa kuin edellä on mainittu, ja molemmat X_1 jäännökset eivät voi tällöin samanaikaisesti merkitä aminoryhmää, reagoida ammoniakkin tai jonkin ammoniumsuolan kanssa, jonka jälkeen saadut yhdisteet muutetaan haluttaessa fysiologisesti vaarattomiksi happoadditiosuoloiksi.

Substituentin R alemmat alkyyli-ryhmät voivat sisältää 1-4 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisen menetelmän toteuttaminen tapahtuu etupäässä lämmitämällä jossakin inertissä liuottimessa.

Menetelmä a) suoritetaan siinä tapauksessa, että jokin amiinisuola reagoi disyandiamidin kanssa käyttäen jotakin inerttiä liuotinta kuten bentseeniä, tolueeniä, ksyleeniä tai o-diklooribentseeniä kulloinkin niiden kiehumapisteen lämpötilassa, tai suolahapon vesiliuoksessa tai jossakin alkoholissa (metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, butanolissa) keittäen pystyjäähdyttäjän kanssa. Reaktioon osallistuvat yhdisteet voidaan myös sekoittaa keskenään ja antaa niiden reagoida keskenään sulatteena lämpötilavälillä 120-200°C. Kun amiinin annetaan reagoida N-amidiino-pyratsoli-1-yyli-karboksiamidiinin kanssa, käytetään etupäässä kloroformia, kloroformi/etanolia, etanolia tai etanoli/vettä liuottimena. Lämpötilaväli on 20-80°C. Amiinin ja amidiinivirtsa-ainejohdannaisen reaktiossa käytetään liuottimena etupäässä tolueeniä tai ksyleeniä ja reaktiolämpötila on välillä 100-160°C. Reaktio voidaan suorittaa kuitenkin myös vedessä. Kun kyseessä on S-metyyliyhdiste, huomataan reaktion loppuminen metyyli-merkaptaanin kehittymisen lakkaamisesta. Amiinin reaktio biguanidin kanssa suoritetaan 10-1 prosenttisessa suolahapossa keittämällä pystyjäähdyttäjän kanssa.

Menetelmä b) suoritetaan käyttäen liuottimina alkoholeja (esimerkiksi metanolia, etanolia, isopropanolia, butanolia, etyleeniglykolia) korkeammassa lämpötilassa, mahdollisesti lisäten vettä. Liuottimina voidaan käyttää myös korkealla kiehuvia, ei-polaarisia liuottimia kuten tolueenia, ksyleeniä, anisolia, di-n-butyylieetteriä. Syanamidin tai sen johdannaisten asemesta voidaan käyttää niiden natriumsuoloja ja reaktioon osallistuvat aineet voivat reagoida myös sulatteena.

Menetelmä c) suoritetaan siinä tapauksessa, että annetaan amidiinotiovirtsa-aineen tai ditiobiureetin, joiden kaava on VI, reagoida ammoniakkin kanssa, käyttäen liuottimina alkoholeja (esimerkiksi metanolia, etanolia tai isopropanolia, mahdollisesti veden kanssa sekoitettuna) ja lämpötilavälillä 20-80°C. Kun kaavan VI mukaiset O- tai S-substituidut johdannaiset reagoivat ammoniakkin kanssa, käytetään liuottimena parhaiten alkoholeja kuten esimerkiksi metanolia, etanolia tai isopropanolia, mahdollisesti veden kanssa sekoitettuna. Reaktio suoritetaan tavallisesti suljetussa astiassa ja lämpötila on välillä 100-150°C. Kaavan VI mukaisen syanguanidiini-johdannaisten annetaan reagoida ammoniumsuolan kanssa korkealla kiehuvaan liuottimeen. Komponenttien voidaan antaa reagoida keskenään myös sulatteessa lämpötilassa 140-160°C. Ammoniumsuoloista tulevat kyseeseen esimerkiksi ammoniumkloridi, -bromidi, jodidi- tai ammoniumsulfonaatit kuten esimerkiksi ammoniumbentseenisulfonaatti. Liuottimena voidaan käyttää butanolia, dimetyylisulfoksidia, o-diklooribentseeniä ym.

Lähtöaineiden suoloina käytetään edellä mainituissa menetelmissä yleensä epäorgaanisten tai orgaanisten happojen suoloja, kuten halogeenivetyhappojen, hiilihapon, rikkihapon, typpihapon ja metaanisulfonylhapon suoloja. Näiden suolojen annetaan reagoida mahdollisesti siten, että mukana on emäksiä. Emäksinä käytetään tertiäärisiä amiineja kuten esimerkiksi trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia, pyridiiniä, kinoliinia. Mutta myös alkalimetallialkoksiedeja voidaan käyttää, etupäässä natriummetylaattia.

Niissä tapauksissa, että toinen reaktioon osallistuva aine sisältää rikkiatomin (esimerkiksi tiovirtsa-aine-, ditiobiureettijohdannaiset ym.) annetaan reaktion edellä mainituissa menetelmissä tapahtua siten, että mukana on raskaita metalleja tai raskaiden metallien oksiedeja. Raskaiden metallien oksideista tulevat etupäässä kyseeseen elohopea- ja lyijyoksidi, raskaista metalleista Raney-nikkeli.

Uudet yhdisteet eristetään tavallisesti mineraalihappojen mono- tai di-suoloina. Emäkset voidaan vapauttaa suoloista voimakkaan emäksen avulla ja muuttaa hapon avulla toiseksi suolaksi.

Farmakologisesti vaarattomia suoloja saadaan tavalliseen tapaan vapaasta emäksestä I antamalla sen reagoida ei-toksisten epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi suolahapon, rikkihapon, fosforihapon, bromivetyhapon, etikkahapon, maitohapon, sitruunahapon, oksaalihapon, omenahapon, salisyylihapon, malonihapon tai meripihkahapon kanssa.

Keksinnön mukaisina verensokeria alentavina valmisteina tulevat kyseeseen kaikki tavanmukaiset oraaliset käyttömuodot, esimerkiksi tabletit, drageet, kapselit, suspensiot jne, etupäässä valmisteet, joissa vaikutusaineen vapautumisen nopeutta on hidastettu. Tätä tarkoitusta varten vaikutusaine sekoitetaan kiinteiden tai nestemäisten kantaja-aineiden kanssa ja saatetaan se lopuksi haluttuun muotoon. Esimerkkeinä kiinteistä kantaja-aineista mainittakoon laktoosi, tärkkelys, talkk, kalsiumvetyfosfaatti, aluminiumhydroksidi, selluloosajohdannaiset, gelatiini, vahat, hartsit, magnesiumstearaatti ja liukenemista edistävät aineet; nestemäisinä kantaja-aineina käytetään orgaanisia nesteitä kuten polyetyleeniglykolia tai korkeampia alkoholeja, joihin vaikutusaine ei liukene.

Uusia aineita samoin kuin niiden valmistusta valaistaan seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

1-(syklopentyylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridi

13,5 g syklopentyylimetyyliamiini-hydrokloridia ja 8,4 g disyandiamidia kuumennetaan 60 ml:ssa ksyleeniä 6 tuntia pystyjäähdyttäjän alla. Jäähdyttyä dekantoidaan ksyleeni pois, jäännös liuotetaan kuumaan etanoliin, liuos käsitellään aktiivihieillä, suodatetaan kuumana ja lisätään eetteriä. Sakka imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saalis: 13,2 g ($\hat{=}$ 63 % teor. määrästä); sp. 223-225°C.

Analogisella tavalla saadaan antamalla disyandiamidin reagoida

a) syklopent-2-eeni-1-yyylimetyyliamiini-hydrokloridin kanssa 1-(syklopent-2-eeni-1-yyylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia sp. 214-215°C (etanolista); saalis: 58 % teor. määrästä.

b) sykloheks-3-eeni-1-yylimetyyliamiini-hydrokloridin kanssa
1-(sykloheks-3-eeni-1-yylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia
sp. 180-182°C (isopropanolista); saalis: 59 % teor.määrästä.

c) sykloheksa-1,4-dieeni-1-yylimetyyliamiini-hydrokloridin kanssa
1-(sykloheksa-1,4-dieeni-1-yylimetyyli)-biguanidi-dihydrokloridia
sp. 203-207°C (isopropanoli/eetteristä); saalis: 38 % teor. määrästä.
Monohydrokloridi liuotetaan etanoliin ja dihydrokloridi saostetaan
eetteriä sisältävällä suolahapolla.

Esimerkki 2

1-(sykloheksyylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridi

Seosta, joka sisältää 15 g sykloheksyylimetyyliamiini-hydrokloridia
ja 8,4 g disyandiamidia, kuumennetaan öljyhauteessa hitaasti lämpö-
tilaan 160°C. Reaktion alkaminen huomataan reaktioon osallistuvien
aineiden sulamisesta ja lämpötilan noususta. Tämän jälkeen seosta pi-
detään vielä 1 tunti 160°C:ssa. Jäähdyttyä kiteytetään sulatekakku
uudelleen isopropanolista, johon on lisätty aktiivihieletä.
Saalis: 12,85 g ($\hat{=}$ 55 % teor.määrästä), sp. 170-172°C.

Esimerkki 3

1-(sykloheks-1-eeni-1-yylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridi

Seoksen, jossa on 11,1 g sykloheks-1-eeni-1-yylimetyyliamiinia ja
18,8 g N-amidiino-pyratsoli-1-yyli-karboksiamidiini-hydrokloridia
150 ml:ssa 50-prosenttista etanolia, annetaan kiehua 4 tuntia pysty-
jäähdyttäjän kanssa. Tämän jälkeen liuos haihdutetaan pienempään
tilavuuteen, jäänös otetaan veteen ja tämä liuos ravistellaan useita
kertoja kloroformin ja eetterin kanssa. Vesifaasi haihdutetaan kuivii-
jäänös kuivataan ja kiteytetään isopropanolista uudelleen.
Saalis: 8,34 g ($\hat{=}$ 36 % teor.määrästä), sp. 205-208°C.

Analogisella tavalla saadaan antamalla N-amidiino-pyratsoli-1-yyli-
karboksiamidiini-hydrokloridin reagoita

a) syklopropyylimetyyliamiinin kanssa
1-(syklopropyylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia
sp. 214-216°C (isopropanolista), saalis: 66 % teor.määrästä;

b) syklobutyylimetyyliamiinin kanssa
1-(syklobutyylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia
sp. 212-213°C (isopropanolista), saalis: 47 % teor.määrästä,

c) sykloheks-2-eeni-1-yylimetyyliamiinin kanssa
1-(sykloheks-2-eeni-1-yylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia
sp. 170-172°C (isopropanolista), saalis: 42 % teor.määrästä,

d) sykloheptyylimetyyliamiinin kanssa
1-(sykloheptyylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia
sp. 171-173°C (isopropanolista) saalis: 35 % teor.määrästä,

e) syklopent-1-eeni-1-yylimetyyliamiinin kanssa
1-(syklopent-1-eeni-1-yylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia
sp. 195-198°C (isopropanolista), saalis: 16 % teor.määrästä.

Syklopent-1-eeni-1-yylimetyyliamiinia saadaan siten, että pelkistetään syklopentanoni-syanhydriiniä litium-aluminiumhydridillä 1-aminometyyli syklopentan-1-oliksi (Kp₁₂: 85-93°C) ja tämän jälkeen lohkaistaan tionyylikloridilla tolueenissa vettä pois, jolloin saadaan syklopent-1-eeni-1-yylimetyyliamiinia (Kp: 50-55°C).

f) syklohept-1-eeni-1-yylimetyyliamiinin kanssa
1-(syklohept-1-eeni-1-yylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia
sp. 182-185°C (isopropanolista), saalis: 37 % teor.määrästä,

Pelkistämällä sykloheptanoni-syanhydriiniä litium-aluminiumhydridillä saadaan 1-aminometyyli-sykloheptan-1-olia (Kp₁₂: 117-120°C) josta vettä lohkaistemalla tionyylikloridin avulla tolueenissa valmistetaan syklohept-1-eeni-1-yylimetyyliamiinia (Kp_{0,2}: 40-45°C).

g) syklohept-2-eeni-1-yylimetyyliamiinin kanssa
1-(syklohept-2-eeni-1-yylimetyyli)-biguanidi-hydrokloridia
sp. 144-148°C (isopropanolista), saalis: 36 % teor.määrästä.

Syklohept-2-eeni-1-yylimetyyliamiinia (Kp₁₂: 75-78°C) saadaan pelkistämällä syklohept-2-eeni-1-karbonitriiliä (Kp₁₂: 80-85°C) litium-aluminiumhydridillä. Syaaniyhdistettä voidaan valmistaa antamalla 3-bromi-syklohept-1-eenin reagoida kaliumsyanidin kanssa.

Esimerkki 4

1-(syklopent-3-eeni-1-yylimetyyli)-biguanidi-dihydrokloridi

Liuokseen, jossa on 4,9 g syklopent-3-eeni-1-yylimetyyliamiinia 100 ml:ssa ksyleeniä, lisätään 12,2 g amidiino-S-metyyli-isotiovirtsa-

ainesulfaattia. Seosta pidetään 3 tuntia lämpötilassa 140°C . Jäähdytystä otetaan jäännös veden ja etanolin seokseen, suodatetaan ja saostetaan biguanidi ammoniakkia sisältävällä kuparisulfaattiliuoksella. Imusuodatettu sakka liuotetaan laimennettuun suolahappoon. Liuokseen johdetaan rikkivetyä ja sen jälkeen imusuodatetaan ja haihdutetaan täysin kuiviin. Jäännös kiteytetään ensiksi isopropanoli/eetteristä, ser jälkeen isopropanoli/etanolistä.

Sp. $204-208^{\circ}\text{C}$, saalis: 20 % teor. määrästä.

Patenttivaatimus

1. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa biguanideja, joiden yleinen kaava on



jossa

A merkitsee tyydytettyä tai tyydyttämätöntä sykloalkyyli-ryhmää, samoin kuin niiden fysiologisesti vaarattomia happoadditiosuoloja, tunnettu siitä, että annetaan

a) amiinin, jonka yleinen kaava on II



jossa A merkitsee samaa kuin edellä on mainittu, tai sen suolojen reagoida biguanidijohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa

X merkitsee amino-, merkapto- tai pyratsoli-1-yyli-ryhmää tai jäännöstä -OR tai -SR ja

Y on vety, jolloin X ja Y voivat myös yhdessä esittää valenssiviivaa j R tarkoittaa bentsyyli- tai alempaa alkyyliryhmää, tai sen suolojen kanssa, tai

b) annetaan yhdisteen, jonka yleinen kaava on IV



jossa

X_1 merkitsee amino- tai merkapto-ryhmää tai jäännöstä -OR tai -SR ja

A, Y ja R merkitsevät samaa kuin edellä on mainittu, jolloin Y voi yhdessä X_1 :n kanssa myös esittää valenssiviivaa, tai sen suolojen reagoida virtsa-ainejohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on V



jossa

X_1 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty, jolloin kulloinkin toisen substituentista X_1 on oltava aminoryhmä, tai sen suolojen kanssa, tai

c) annetaan yhdisteen, jonka yleinen kaava on VI

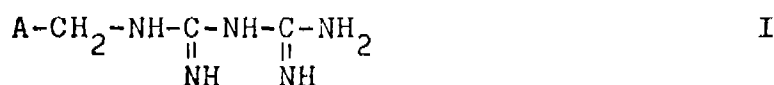


jossa

A, Y ja X_1 merkitsevät samaa kuin edellä on mainittu, mutta molemmat jäännökset X_1 eivät voi tällöin merkitä samanaikaisesti aminoryhmää, reagoida ammoniakkin tai ammoniumsuolan kanssa, jonka jälkeen saadut yhdisteet muutetaan haluttaessa fysiologisesti vaarattomiksi happoditiosuoloiksi.

Patentkrav

Förfaranden för framställning av biguanider med den allmänna formeln

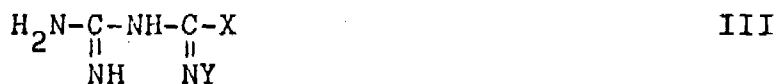


vari A betecknar en mättad eller omättad cykloalkylgrupp, ävensom deras farmakologiskt fördragbara syraadditionssalter, k ä n n e - t e c k n a d e därav, att man

a) bringar en amin med den allmänna formeln



vari A har den ovan angivna betydelsen, resp. dess salter, att reagera med ett biguanid-derivat med den allmänna formeln



vari X betecknar en amino-, merkpto-, resp. pyrazol-1-yl-grupp eller en rest -OR resp. -SR och Y betecknar en väteatom, varvid X och Y även tillsammans kan beteckna ett valensstreck och R betecknar en bensyl- eller en lågalkylgrupp, resp. med dess salter, eller

b) omsätter en förening med den allmänna formeln



vari X₁ betecknar en amino- resp. merkpto-grupp eller resten -OR resp. -SR och A, Y och R har de ovan angivna betydelserna, varvid Y även tillsammans med X₁ kan beteckna ett valensstreck, resp. deras salter, med ett karbamid-derivat med den allmänna formeln



vari X och Y har den ovan angivna betydelsen, varvid varje gång en av substituenterna X_1 måste vara en aminogrupp, resp. med dess salter, eller

c) bringar en förening med den allmänna formeln



vari A, Y och X_1 har den ovan angivna betydelsen, varvid endast en av resterna X_1 kan beteckna en aminogrupp, att reagera med ammoniak eller med ett ammoniumsalt, varefter erhållna föreningar I eventuellt överföres till sina farmakologiskt fördragbara syraadditionssalter.
