

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

Case R.I. 39.



400587

Memoria Descriptiva.

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DE TIUREA.

Solicitante SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, entidad
inglesa, residente en Mundells, Welwyn Garden City,
Herts, Inglaterra.

Int. Cl.²: <u>007D 11A6K</u>

Esta invención se relaciona con un procedi-
miento para la obtención de compuestos farmacologicamen-
te activos. Los compuestos obtenidos mediante el procedi-
miento de esta invención pueden existir como las sales de

5. adición de ácido però, por razones de conveniencia, se

400587

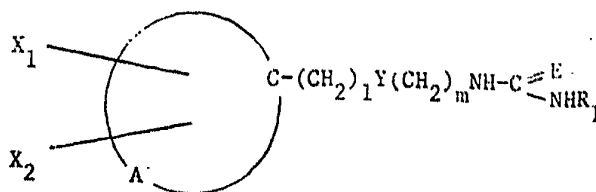
- 2 -



hará referencia a través de esta memoria a los compuestos principales.

- Ya se ha postulado durante mucho tiempo que la mayor parte de las sustancias fisiológicamente activas,
5. dentro del cuerpo animal, en el transcurso de su actividad, se combinan con ciertos puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es un compuesto que se cree actúa en una forma tal, pero, puesto que las acciones de la histamina caen dentro de más de un tipo, se cree que existe más de un tipo de receptor de histamina.
10. El tipo de acción de la histamina que es bloqueada por drogas normalmente denominadas "anti-histaminas" (de las cuales la mepiramina es un ejemplo típico) se cree implica un receptor que ha sido designado por Ash y Schild (Brit. J. Pharmac. 1966, 27 427) como H-1. Las sustancias de la presente invención se distinguen por el hecho de que actúan en receptores de histamina diferentes al receptor H-1. De este modo, dichas sustancias son de utilidad para inhibir ciertas acciones de la histamina que no son inhibidas por las "anti-histaminas" anteriormente mencionadas. Las sustancias de esta invención pueden ser también de utilidad como inhibidores de ciertas acciones de la gastrina.
15. 20.

- Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención pueden representarse por la siguiente fórmula general; puesto que el tautomerismo afecta a los compuestos mencionados en esta solicitud, la numeración del núcleo ha sido modificada correspondientemente:
- 25.



FORMULA I

- en la que A es tal que junto con el átomo de carbono representa un núcleo heterocíclico insaturado, con preferencia con 5 ó 6 átomos, cuyo núcleo comprende como mínimo un átomo de nitrógeno y puede comprender otros heteroátomos tales como azufre y oxígeno, por ejemplo, imidazol, piridina, tiazol, oxazol, pirazol, triazol, tiadiazol, pirimidina, pirazina o piridazina; X_1 y X_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo inferior, trifluormetilo, hidroxilo, bencilo, halógeno, amino, $(\text{CH}_2)_1\text{Y}(\text{CH}_2)_m\text{NHC} \begin{array}{l} \text{E} \\ \text{NHR}_1 \end{array}$; ó X_1 puede formar, junto con X_2 y por lo menos dos de los átomos que comprende A, otro anillo, por ejemplo, un anillo bencénico, un anillo de pirimidina o un anillo parcialmente insaturado; l y m son números enteros de 0 a 4 a condición de que la suma de l y m sea 3 ó 4; Y es oxígeno, azufre ó NH; E es oxígeno, azufre ó, siempre que A no sea tal que forme un anillo de piridina, representa NR_2 ; R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, tal como metilo, acilo, por ejemplo, benzilo, o dialquilaminoalquilo, tal como dimetilaminoetilo; y R_2 es hidrógeno, nitro o ciano. Con preferencia A es tal que el átomo de nitrógeno es adyacente al átomo de carbono mostrado y, más preferiblemente, es tal que forma con el citado átomo de carbono un anillo imidazol, tiazol o piridina.

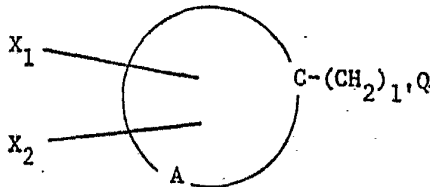


Preferiblemente, X_1 es hidrógeno, metilo, bromo, amino e hidroxilo y X_2 es hidrógeno. Un grupo de compuestos preferidos dentro de la presente invención es aquél en donde Y y E son azufre, l es 1, m es 2 y R_1 es metilo.

5. Los compuestos específicos que han resultado ser particularmente útiles, son:

- N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((4-imidazolil)-metiltio)etil]-tiourea,
 N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil]-tiourea,
 N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((5-bromo-4-imidazolil)metiltio)etil]-tiourea,
 10. N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((1-metil-2-imidazolil)metiltio)etil]-tiourea,
 N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((2-imidazolil)metiltio)etil]-tiourea,
 N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((2-tiazolil)metiltio)etil]-tiourea,
 N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etil]-tiourea,
 N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -(5-amino-2-(1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etil]-tiourea,
 15. N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -(3-(1,2,4-triazolil)metiltio)etil]-tiourea y N-metil-N'- $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)tiopropil]-tiourea.

Los compuestos de la presente invención en los que Y es azufre y l es 1 ó 2, pueden producirse mediante procedimientos que parten de una sustancia de la siguiente fórmula general:



FORMULA II

en la que A, X_1 y X_2 se definen como anteriormente en conexión con la fórmula I, excepto que X_1 y/o X_2 pueden ser $(CH_2)_1Y(CH_2)_mNHC \begin{matrix} \leq E \\ \searrow NHR_1 \end{matrix}$ pero pueden ser adi-

25.



cionalmente $(\text{CH}_2)_1, \text{Q}$; l' es 1 ó 2 y Q es hidroxilo, halógeno o metoxi. En la primera etapa de este procedimiento, el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un amino-mercaptan de la siguiente fórmula III:



en la que m' es 2 ó 3.

Cuando Q es halógeno, esta reacción puede realizarse bajo condiciones fuertemente básicas, por ejemplo, en presencia de etóxido sódico o hidróxido sódico.

10. Puesto que la sustancia de fórmula III es una amina primaria, puede ser necesario proteger el grupo amino, por ejemplo, mediante un grupo ftalimido, el cual puede separarse ulteriormente mediante hidrólisis ácida o mediante hidrazinólisis. Cuando Q es hidroxilo o halógeno,

15. se ha encontrado que la reacción tendrá lugar bajo condiciones acídicas, por ejemplo, en presencia de un ácido halogenado, tal como bromuro de hidrógeno acuoso al 48 %, o de un ácido halogenado en presencia de ácido acético glacial. Cuando Q es metoxi, la reacción tendrá lugar en presencia de bromuro de hidrógeno al 48 %.

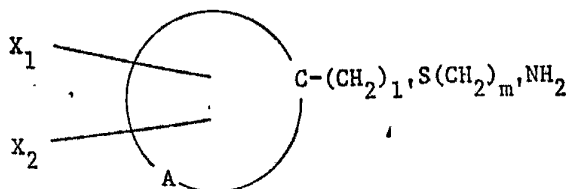
20. Cuando l es cero, la primera etapa correspondiente de la reacción es entre un núcleo directamente sustituido con un tiol o una tiona y, bajo condiciones acídicas, con 3-aminopropanol ó 4-aminobutanol, o, bajo condiciones alcalinas, con una 3-halopropilamina o una 4-halobutilamina, estando protegido, si es necesario, el grupo amino, en este último caso, por ejemplo, mediante un grupo ftalimido.

25. El producto obtenido por estos procedimientos es de la siguiente fórmula IV y puede, desde luego,

30.



encontrarse en forma de la sal de adición de ácido.



FORMULA IV

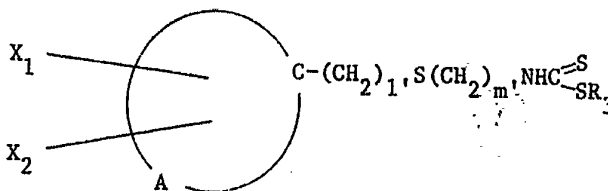
- en la que A, X₁ y X₂ se definen como anteriormente en conexión con la fórmula II, siendo Q en este caso
5. Z(CH₂)_m,NH₂; l' es 0-2 y m' es 2-4, a condición de que l' + m' sea 3 ó 4. La base libre de fórmula IV puede obtenerse a partir de la sal de adición de ácido mediante tratamiento con una base apropiada, por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido sódico o
10. una base inorgánica, tal como carbonato potásico.
- Los compuestos de fórmula I en los que R₁ es hidrógeno, Y es azufre y E es azufre, pueden prepararse a partir de una amina de fórmula IV mediante reacción con un isotiocianato de acilo en un disolvente apropiado,
15. tal como cloroformo. La hidrólisis alcalina de estos compuestos, por ejemplo, los derivados benzoilo en los que R₁ es C₆H₅CO, con un reactivo tal como hidróxido potásico acuoso o carbonato potásico acuoso, proporciona los compuestos de fórmula I en la que R₁ es hidrógeno e
20. Y y E son azufre.
- Los compuestos de fórmula I en la que R₁ es hidrógeno, Y es azufre y E es azufre, pueden prepararse alternativamente de forma directa a partir de la amina de fórmula IV mediante reacción, a temperatura
25. elevada, con el tiocianato de amonio o de un metal tal



como sodio o potasio.

5. Los compuestos de fórmula I en la que R_1 es alquilo inferior o dialquilaminoalquilo, Y es azufre y E es azufre, pueden prepararse a partir de la amina de fórmula IV, mediante reacción con un éster isotiocianico de fórmula $R_1 N=C=S$ en un disolvente apropiado tal como cloroformo, etanol, isopropanol, acetonitrilo o agua.

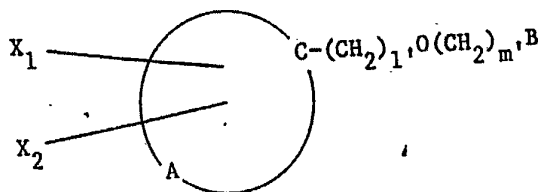
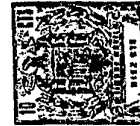
10. Alternativamente, la amina de fórmula IV puede convertirse mediante reacción con disulfuro de carbono en el ácido ditiocarbámico de fórmula:



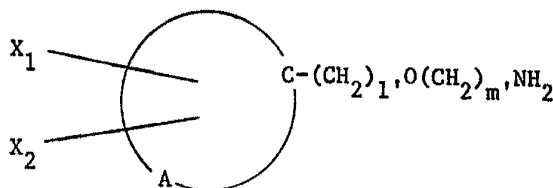
FORMULA V

15. en la que A, X_1 , X_2 , l' y m' se definen como anteriormente en conexión con la fórmula IV y R_3 es hidrógeno y se metila este ácido entonces para producir el compuesto de fórmula V en la que R es metilo. Finalmente, la reacción de este éster metílico con una amina de fórmula $R_1 NH_2$ en la que R_1 es alquilo inferior, proporciona el compuesto requerido.

20. En el caso de los compuestos de fórmula I en la que Y es oxígeno, el procedimiento para su producción comienza con un compuesto de fórmula VI (el cual puede formarse mediante tratamiento con haluro de tionilo del alcohol correspondiente resultante de la reacción de un compuesto heterocíclico haloalquílico y la sal sódica de un diol):
- 25.

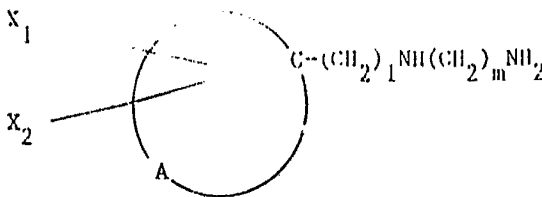
FORMULA VI

- en la que A, X₁ y X₂ se definen como anteriormente en conexión con la fórmula I, l' y m' son de 1 a 3, l' + m' es 3 ó 4 y B es halógeno. Este compuesto puede reaccionarse con una azida de metal alcalino y reducirse el producto resultante, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador de dióxido de platino, para producir una amina de fórmula VIII.

FORMULA VII

10. El compuesto de fórmula VII puede convertirse a los compuestos de fórmula I en la que Y es oxígeno y E es azufre, por métodos análogos a los descritos anteriormente para la conversión de los compuestos de fórmula IV a los compuestos de fórmula I en la que tanto Y como E es azufre.

15. Los compuestos de fórmula I en la que Y es NH y E es azufre, se forman similarmente a partir de un compuesto de fórmula VIII.



FORMULA VIII

en la que A, X₁, X₂, l, m y R₂ se definen como anteriormente en conexión con la fórmula I, excepto que X₁ y X₂ no pueden ser (CH₂)₁Y(CH₂)_mNHC $\begin{matrix} \text{E} \\ \text{NHR}_1 \end{matrix}$ pero pueden ser adicionalmente (CH₂)₁Y(CH₂)_mNH₂.

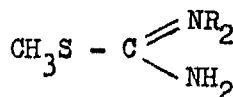
5.

Los compuestos de fórmula I en la que E es oxígeno pueden formarse a partir de las aminas de fórmula IV, fórmula VII ó fórmula VIII mediante tratamiento de las mismas con un isocianato de fórmula R₁NCO, en la que R₁ es alquilo inferior. Los compuestos de fórmula I en la que E es oxígeno y R₁ es hidrógeno pueden obtenerse mediante reacción de las citadas aminas con cianato sódico o potásico.

10.

Los compuestos de fórmula I en la que E es NR₂ pueden prepararse a partir de las aminas de fórmula IV, fórmula VII ó fórmula VIII mediante tratamiento de las mismas con una isotiourea de fórmula IX:

15.



FORMULA IX

Como antes se ha indicado, los compuestos representados por la fórmula I, han resultado tener una actividad farmacológica en el cuerpo animal como anta-

20.

400587

- 10 -



- gonistas a ciertas acciones de histamina que no son bloqueadas por "antihistaminas" tal como mepiramina. Por ejemplo, se ha encontrado que dichos compuestos inhiben selectivamente la secreción de ácido gástrico, estimulada por la histamina, de los estómagos perforados de ratas anestesiadas con uretano. Similarmente, la acción de estos compuestos puede demostrarse, en muchos casos, por su antagonismo a los efectos de histamina sobre otros tejidos, que, de acuerdo con el artículo antes mencionado de Ash & Schild, no son receptores H-1. Ejemplos de tales tejidos son el corazón perforado, aislado del cerdo de guinea, el atrium recto aislado del cerdo de guinea y el útero aislado de la rata. Los compuestos de la invención han resultado también inhibir la secreción de ácido gástrico estimulado por pentagastrina o por los alimentos.
- 5.
- 10.
- 15.

- El nivel de actividad encontrado para las composiciones que comprenden los derivados de tiourea de la presente invención, se ilustra mediante la gama de dosis eficaces en la rata anestesiada, como antes se ha indicado, de 0,5 a 256 micromoles por kg.
- 20.

- Muchos de los compuestos de la presente invención producen una inhibición del 50 % en este ensayo a una dosis de 1 a 10 micromoles por kg. Se han encontrado resultados similares en el perro y en el hombre.
- 25.

- Para su empleo terapéutico, los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención se administrarán normalmente como una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo esencial, por lo menos uno de tales compuestos en forma básica o en forma de una sal de adición de ácido con el ácido
- 30.



farmaceuticamente aceptable y en asociación con un vehículo farmacéutico para el mismo.

5. En ciertos casos pueden incluirse en la composición otros compuestos farmacológicamente activos. Convenientemente, la composición se prepara en una unidad de dosificación apropiada al modo deseado de administración, por ejemplo, como una tableta, cápsula, solución inyectable o como una crema para administración tópica.

10. La invención se ilustra pero no se limita en modo alguno, por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

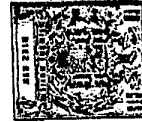
N-metil-N'-[2-((4-imidazolil)metiltio)etil]tiourea

15. (i) (a) Se calienta bajo reflujo durante la noche una solución de 67 g de hidrocloreto de 4(5)-hidroximetilimidazol y 56,8 g de hidrocloreto de cisteamina en 1 litro de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. Después de enfriar, la solución se evapora a sequedad y el sólido residual se lava con etanol/éter para dar 20. 156 g de dihidrobromuro de 4(5)-[2-(2-aminoetil)-tiometil]imidazol, p.f. 178 - 179°C.

25. (b) Se añade en porciones, con agitación, 2 g de ftalimidoetanolitol a una solución de etóxido sódico (preparada a partir de 0,23 g de sodio) en 20 ml de etanol, a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0°C, durante 2½ horas más, la solución amarilla resultante se enfría con un baño de hielo-sal y se añade gota a gota, en el transcurso de 10 minutos, una solución de 0,76 g de hidrocloreto de 4(5)-clorometilimidazol en 5 ml de etanol. Después de la adición, 30. la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la

400587

- 12 -



- noche, se acidifica entonces con cloruro de hidrógeno etanólico y se evapora a sequedad. La adición de agua precipita 0,6 g de ftalimidoetanotiol sin reaccionar el cual se separa por filtración. El filtrado se concentra y basifica con una solución acuosa de bicarbonato sódico para suministrar un precipitado blanco, el cual, tras la recristalización en etanol acuoso, proporciona 0,75 g de 4(5)-[2-ftalimidoetil]tiometilimidazol, p.f. 136 - 137°C. Se calienta bajo reflujo, durante la noche, una
5. mezcla agitada de 0,62 g de este derivado ftalimido en 40 ml de ácido bromhídrico acuoso al 18 %. Después de enfriar a 0°C, la solución clara resultante se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. La recristalización del residuo en etanol proporciona 0,52 g de dihidrobromuro de 4(5)-[2-aminoetil]tiometilimidazol, p.f. 178 - 179°C.
- 10.
- 15.

- (c) Una suspensión de 118,8 g de hidrocioruro de cisteamina en 200 ml de etanol (secado sobre tamices moleculares) se añade en porciones, a 0°C, a una solución de etóxido sódico (preparada a partir de 48 g de sodio) en 1 litro de etanol, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0°C, durante 2 horas más, se añade gota a gota, en el transcurso de 45 minutos, mientras la temperatura se mantiene en $-1 \pm 2^\circ\text{C}$, una solución de
20. 80 g de hidrocioruro de 4(5)-clorometilimidazol en 400 ml de etanol. Después de la adición, la mezola se agita a temperatura ambiente durante la noche, se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La solución se evapora entonces a sequedad, se disuelve
25. el residuo en etanol (1 litro) y se añade una solución
- 30.



de ácido pícrico en exceso en etanol caliente. El picrato bruto resultante se disuelve en 2,7 litros de agua y, después de la decantación de un aceite insoluble, se deja enfriar la solución para dar el dipicrato de 4-(5)-

5. -((2-aminoetil)tiometil)imidazol, p.f. 194 - 195°C.

El tratamiento de este picrato con ácido bromhídrico acuoso seguido por la extracción con tolueno, proporciona el dihidrobromuro, p.f. 178 - 179°C, después de la evaporación a sequedad y de la recristalización del residuo bruto en etanol.

10.

(ii) Una solución de 10 g de dihidrobromuro de 4(5)-((2-aminoetil)tiometil)imidazol en 25 ml de agua se basifica a pH 11 mediante la adición de una solución de 8,7 g de carbonato potásico en 25 ml de agua. La solución resultante se evapora a sequedad, se extracta con alcohol isopropílico y las trazas finales de agua se eliminan mediante destilación azeotrópica con alcohol isopropílico.

15.

La amina residual se extracta del material inorgánico con alcohol isopropílico, se concentran los extractos a 70 ml aproximadamente y se añade una solución de 2,3 g de isotiocianato de metilo en 5 ml de alcohol isopropílico. La mezcla de reacción se calienta entonces bajo reflujo durante 1½ hora y, después de enfriar, se evapora a sequedad. El aceite residual se disuelve en acetona, se filtra la solución para separar las trazas de material inorgánico y, el filtrado se concentra para dar 4,1 g de N-metil-N'-(2-(4-imidazolilmetiltio)etil)tiourea, p.f. 96 - 98°C. Una muestra, recristalizada en acetona, tiene un p.f. de 98 - 99°C.

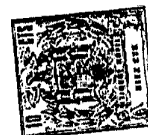
20.

25.

30. (Encontrado: C, 41,8; H, 6,4; N, 24,4; S, 27,6. $C_8H_{14}N_4S_2$)

400587

- 14 -



requiere: C, 41,7; H, 6,1; N, 24,3; S, 27,8).

Ejemplo 2

N-metil-N'-[2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil]tio-
urea

5. (i) (a) Se calienta bajo reflujo, durante 10 horas, una solución de 30 g de hidrocloreto de 4-hidroximetil-5-metilimidazol y 23 g de hidrocloreto de cisteamina en 200 ml de ácido acético. Después de enfriar a 15 - 20°C, el sólido cristalizado se recoge y se lava con alcohol isopropílico para dar 4,5 g de dihidrocloreto de 4-metil-5-[2-(2-aminoetil)tiometil]imidazol, p.f. 189 - 192°C.
10. (b) Se calienta bajo reflujo, durante 17 horas, una solución de 30 g de hidrocloreto de 4-hidroximetil-5-metilimidazol y 23 g de hidrocloreto de cisteamina en 450 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La concentración seguida por la re-evaporación con agua, proporciona un residuo que se disuelve en alcohol isopropílico, se concentra a un bajo volumen y se enfría para proporcionar 40,6 g de dihidrocloreto de 4-metil-5-[2-(2-aminoetil)tiometil]imidazol, p.f. 185 - 191°C.
15. (c) Se calienta bajo reflujo, durante 7 horas, una mezcla de 15,0 g de hidrocloreto de 4-hidroximetil-5-metilimidazol, 11,5 g de hidrocloreto de cisteamina y una solución de bromuro de hidrógeno en 225 ml de ácido acético al 48 %. El enfriamiento proporciona 21,6 g de dihidrobromuro de 4-metil-5-[2-(2-aminoetil)tiometil]imidazol, p.f. 208 - 211°C.
20. (ii) Se añaden 7,75 g de carbonato potásico a una solución de 14,6 g de dihidrocloreto de 4-metil-5-
- 25.
- 30.



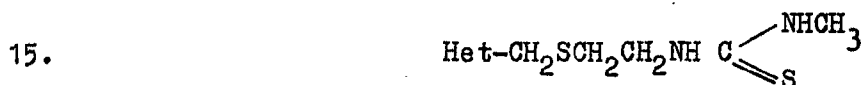
-[2-aminoetil]tiometilimidazol en 120 ml de agua. La solución se almacena a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añaden 5,15 g de isotiocianato de metilo. Después de calentar a reflujo, durante 30 minutos, la solución se enfría lentamente a 5°C.

El producto (13,1 g) se recoge y se recristaliza en agua para dar N-metil-N'-[2-((5-metil-4-imidazolil)-metiltio)etil]tiourea, p.f. 150 - 152°C.

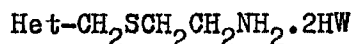
(Encontrado: C, 44,5; H, 6,7; N, 23,0; S, 26,2. $C_9H_{16}N_4S_2$ requiere: C, 44,2; H, 6,6; N, 22,9; S, 26,2).

Ejemplos 3 - 27

Mediante los procedimientos de dos etapas prácticamente similares a los descritos en los ejemplos i (i) y (ii), se producen los compuestos de tiourea de fórmula:



en la que Het tiene el significado indicado más adelante en la Tabla 1. El disolvente en el cual se cristaliza el producto y el punto de fusión y los datos del análisis elemental del producto, se indican también en la tabla junto con el punto de fusión de la sal amínica intermedia correspondiente, de fórmula:



en la que W es un anión picrato o bromuro como se indica en la tabla.

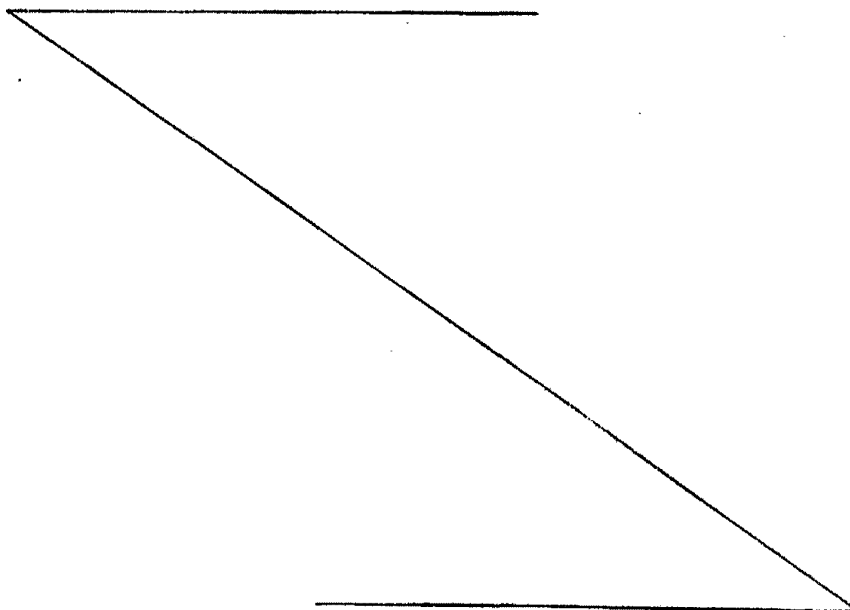
25. Los materiales de partida de fórmula Het-CH₂Q en la que Q es hidroxilo, halógeno o metoxi, son todos ellos compuestos conocidos con la excepción de los utilizados en los ejemplos 3, 4 y 5, 14 y 26, cuya preparación

400587

16 -

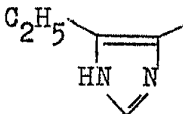
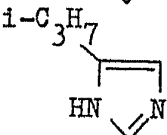
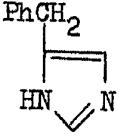
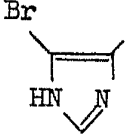
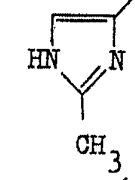
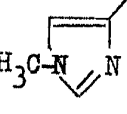
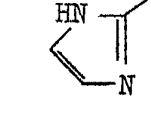


- se describe después de la Tabla 1. En cada caso, el material de partida se hace reaccionar con hidrocloreto de cisteamina en ácido bromhídrico acuoso, como se describe en el ejemplo 1 (i) (a). Cuando sea necesario, la amina resultante se purifica mediante conversión al picrato seguido por el tratamiento con ácido clorhídrico o bromhídrico y eliminación del ácido pícrico, proporcionando así el hidrocloreto o hidrobromuro correspondiente (como se describe en el ejemplo (i) (c)).
- 5.
10. La conversión de este hidrocloreto o hidrobromuro en la base libre, mediante la adición de carbonato potásico seguido por concentración y extracción con isopropanol o éter/etanol (3:1) proporciona un extracto que se hace reaccionar con isotiocianato de metilo en un disolvente apropiado bajo condiciones similares a las anteriormente descritas en el ejemplo 1 (ii). Los productos de tiourea resultantes, cuando eran cristalizables, se recrystalizaron en un disolvente como se indica en la Tabla 1.
- 15.





T A B L A 1

Ejemplo No	Het	Sal amínica intermediaria		Producto:		
		W	p.f. (°C)	Recristalizado en	p.f. (°C)	Fórmula Molecular
3		bromuro	-	etanol acuoso	187- 189	$C_{10}H_{18}N_4S_2$ Picrclonato
4		picrato	170- 172,5	acetato de isopropilo/éter	86- 89	$C_{11}H_{20}N_4S_2$
5		bromuro	-	etanol acuoso	131- 133	$C_{15}H_{20}N_4S_2$
6		bromuro	180- 181	acetoni trilo	152- 153	$C_8H_{13}BrN_4S_2$
7		bromuro	181- 182	agua	119- 122	$C_9H_{16}N_4S_2$
8		bromuro	196- 198	metil etil cetona	114- 115	$C_9H_{16}N_4S_2$
9		bromuro	195- 197	Acetato de etilo/éter de petróleo	76- 78	$C_8H_{14}N_4S_2$

400587



N-metil-N' - $\sqrt{2}$ - (***metiltio) etil7 tiourea

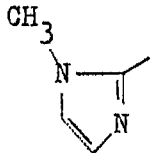
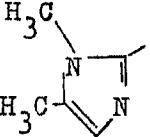
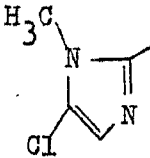
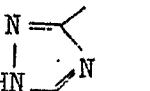
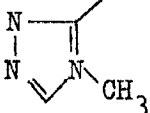
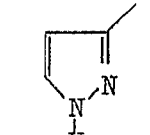
Análisis elemental								***
Encontrado				Requerido				
C	H	N	S	C	H	N	S	
6,3	5,0	21,2	12,1	46,0	5,1	21,4	12,3	5-etil-4-imidazolil
8,5	7,6	20,8	23,6	48,5	7,4	20,6	23,5	5-isopropil-4-imidazolil
6,0	6,2	17,3	20,0	56,2	6,3	17,5	20,0	5-bencil-4-imidazolil
1,1	4,4	18,1	20,4	31,1	4,2	18,1	20,7	5-bromo-4-imidazolil
4,0	6,6	22,7	25,9	44,2	6,6	22,9	26,2	2-metil-4-imidazolil
4,5	6,7	22,8	25,7	44,2	6,6	22,9	26,2	1-metil-4-imidazolil
1,8	6,1	24,3	27,9	41,7	6,1	24,3	27,8	2-imidazolil

400587

- 18 -

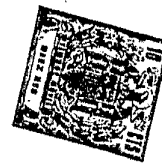


T A B L A 1 (Continuación)


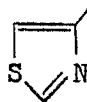
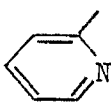
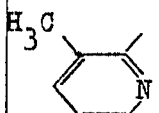
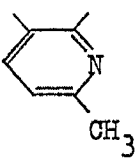
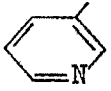
Ejemplo Nº	Het	Sal amínica intermediaria		Producto:		
		W	p.f. (°C)	Recristalizado en	p.f. (°C)	Fórmula Molecular
10		picrato	172- 174	acetato de iso propilo/etanol	114- 116	$C_9H_{16}N_4S_2$
11		bromuro	-	acetato de iso propilo	105- 107°	$C_{10}H_{18}N_4S_2$
12		bromuro	-	agua	96- 98	$C_9H_{15}ClN_4S_2$
13		bromuro	177- 179	etanol/éter	97- 99	$C_7H_{13}N_5S_2$
14		bromuro	175- 177°	agua	154- 155	$C_8H_{15}N_5S_2$
15		bromuro	153- 154	-	-	$C_8H_{14}N_4S_2$

400587

- 19 -



T A B L A 1 (Continuación)

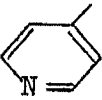
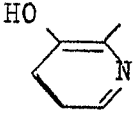
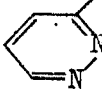
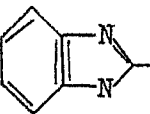
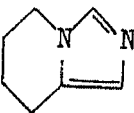
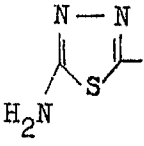
Ejemplo Nº	Het	Sal amínica intermediaria				Producto:
		W	p.f. (°C)	Recristalizado en	p.f. (°C)	Fórmula Molecular
16		bromuro	144- 147,5	acetato de iso- propilo	114- 116	$C_8H_{13}N_3S_3$
17		bromuro	197- 203	acetato de iso- propilo/isopro- panol	78- 80,5	$C_8H_{13}N_3S_3$
18		bromuro	191- 193	-	-	$C_{10}H_{15}N_3S_2$
19		bromuro	171- 173	-	-	$C_{11}H_{17}N_3S_2$
20		bromuro	188- 189	acetato de iso- propilo	82- 83	$C_{11}H_{17}N_3S_2$
21		bromuro	185- 187	metanol-éter	78- 80	$C_{10}H_{15}N_3S_2$

400587

- 20 -



T A B L A 1 (Continuación)

Ejemplo No	Het	Sal amínica intermediaria			Producto:	
		W	p.f. (°C)	Recristalizado en	p.f. (°C)	Fórmula Molecular
22		bromuro	236- 238	-	-	$C_{10}H_{15}N_3S$
23		bromuro	231- 232	agua	130- 133	$C_{10}H_{15}N_3O$
24		picrato	145- 148	acetona-éter	110- 111	$C_9H_{14}N_4S_2$
25		bromuro	242-	isopropanol/ acetato de iso- propilo	157- 159	$C_{12}H_{16}N_4S_2$
26		bromuro	-	acetato de iso- propilo/acetato de etilo	105- 106	$C_{12}H_{20}N_4S_2$
27		bromuro	229- 232	etanol acuoso	143- 145	$C_7H_{13}N_5S_3$

400587



N-metil-N' -[2- (***)metiltio) etil] tiourea								
Análisis elemental								***
Encontrado				Requerido				
C	H	N	S	C	H	N	S	
18,8	5,4	17,0	38,9	38,8	5,3	17,0	38,9	2-tiazolil
18,8	5,3	17,2	38,7	38,8	5,3	17,0	38,9	4-tiazolil
9,4	6,3	17,3	26,2	49,8	6,3	17,4	26,6	2-piridil
1,4	6,5	16,2	24,8	51,7	6,7	16,5	25,1	3-metil-2-piridil
1,8	7,0	16,6	21,6	51,7	6,7	16,5	25,1	6-metil-2-piridil
9,5	6,2	17,3	26,5	49,8	6,3	17,4	26,6	3-piridil



Preparación de los materiales de partida de los ejemplos 3, 4 y 5, 14 y 26:

(a) Hidrocloruro de 4-etil-5-hidroximetilimidazol (ejemplo 3).

5. Se añade, gota a gota, 286 g de cloruro de sulfuro a una solución de 300 g de 3-oxopentanoato de etilo en 250 ml de cloroformo, a 10 - 15°C. Después de la adición, la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, se calienta a reflujo durante 0,5 horas y se enfría. Después de lavar con agua, bicarbonato sódico y agua, la solución se seca (sulfato sódico), se concentra y se fracciona para producir 2-cloro-3-oxopentanoato de etilo, p.e. 94 - 96°C/14 mm.

10. Se calienta a 140-148°C, una mezcla de 178 g de 2-cloro-3-oxopentanoato de etilo, 450 g de formamida recientemente destilada y 38 ml de agua y entonces se enfría y se añade a ácido clorhídrico diluido. Después de decantar del material insoluble, la solución se basicifica con hidróxido amónico para dar un sólido el cual, después de la recristalización en etanol acuoso y etanol-acetato de etilo, produce 29 g de 4-etil-5-carbetoxiimidazol, p.f. 170 - 172°C. Se reducen 14 g de este éster con 4,6 g de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano y se trata entonces con cloruro de hidrógeno para dar 10,6 g de hidrocloruro de 4-etil-5-hidroximetilimidazol, p.f. 141 - 143°C (en alcohol isopropílico-éter).

20. (b) Hidrocloruro de 4-isopropil-5-hidroximetilimidazol (ejemplo 4)

25. Se añade gota a gota, con agitación, una solución de 43,8 g de nitrito sódico en 92 ml de agua, a una

30.

400587

22 -



solución de 100,3 g de isobutirilacetato de etilo en 80 ml de ácido acético, a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 3 horas, se añaden 100 ml de agua y la mezcla se extracta con éter.

5. Los extractos se lavan con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua. Después de secar (sulfato cálcico), la solución se evapora para dar 112 g de 2-oximino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo como un aceite bruto.
10. Se añade una solución de esta oximinoacetona (219 g) en 280 ml de etanol, a una suspensión de 10 g de carbón paladiado al 10 %, pre-reducido, en 1 litro de etanol y 512 ml de cloruro de hidrógeno etanólico saturado y la mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se concentra y se añade acetato de etilo para dar 230,6 g de hidrocloreuro de 2-amino-3-metil-3-oxopentanoato de etilo, p.f. 129 - 131°C (descomposición). Se disuelven
15. 50,5 g de esta aminocetona en 180 ml de formamida redestilada y la solución se calienta a 120°C durante 2 horas, a 130°C durante 1 hora y finalmente a 140°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra y el producto cristalino se lava con agua para dar 22 g de 4-isopropil-5-carbetoxi-imidazol etílico, p.f. 177 - 178°C.
20. Se colocan 108 g de este éster en un Soxhlet y se reduce con 34,5 g de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano para dar 62,3 g de 4-hidroximetil-5-isopropilimidazol, p.f. 121 - 123°C.
- 25.



(c) Hidrocloruro de 4-bencil-5-hidroximetilimidazol
(ejemplo 5)

5. La reacción de 10,3 g de 3-oxo-4-fenilbutirato de etilo con nitrito sódico seguido por la reducción de 10,8 g de 2-oximino-3-oxo-4-fenilbutirato de etilo bruto, en la forma descrita en la sección (b) anterior, proporciona 8,5 g de hidrocloruro de 2-amino-3-oxo-4-fenilbutirato de etilo, p.f. 150 - 153°C. Una muestra analítica recristalizada en etanol/acetato de etilo, tiene un p.f. de 154 - 155°C.

10. La reacción de esta aminocetona (160 g) con formamida (480 ml) mediante el método descrito en la sección (b) anterior, proporciona 75 g de 4-bencil-5-carboximidazol, p.f. 168,5 - 169,5°C. La reducción de este éster (30 g) con 6,4 g de hidruro de litio-aluminio en 600 ml de tetrahidrofurano, seguido por la adición de agua, filtración y acidificación del filtrado con cloruro de hidrógeno etanólico, proporciona 22,9 g de hidrocloruro de 4-bencil-5-hidroximetilimidazol, p.f. 149 - 151°C, después de la concentración y adición de acetato de etilo.

(d) 4-metil-3-hidroximetil-1,2,4-triazol (ejemplo 14)

25. Se añaden lentamente 57 g de cloruro de etoxiacetilo a una solución agitada de 53,5 g de 4-metiltiosemicarbazida en 500 ml de piridina seca a 0 - 5°C. La mezcla se deja que alcance la temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 18 horas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se trata con una solución de 21,4 g de sodio en 500 ml de etanol

30. y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Des-

400587



-metil-N'-[3-(***)tio)propil] tiourea								***
Análisis elemental								
Encontrado				Requerido				
C	H	N	S	C	H	N	S	
44,5	6,5	23,1	26,3	44,2	6,6	22,9	26,2	1-metil-2-imidazolil
38,6	5,3	16,9	38,9	38,8	5,3	17,0	38,9	2-tiazolil
43,4	6,0	15,1	23,0	43,2	5,8	15,1	23,1	2-piridil
31,5	5,0	26,2	36,1	31,9	5,0	26,6	36,5	5-amino-2-(1,3,4-tiadiazolil)

400587



-metil-N' -[2- (***metiltio) etil] tiourea								
Análisis elemental								* * *
Encontrado				Requerido				
C	H	N	S	C	H	N	S	
49,9	6,5	17,3	26,3	49,8	6,3	17,4	26,6	4-piridil
46,4	5,9	16,1	24,8	46,7	5,9	16,3	24,9	3-hidroxi-2-piridil
44,5	5,9	23,0	26,3	44,6	5,8	23,1	26,5	3-piridazinil
51,3	5,8	19,9	22,5	51,4	5,8	20,0	22,9	2-bencimidazol
50,7	7,1	19,6	22,3	50,7	7,1	19,7	22,5	5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,5-a]piridil
32,0	5,0	26,7	36,2	32,0	5,0	26,6	36,5	5-(2-amino-1,3,4-tiadiazolil)

400587

- 24 -



- pués de la concentración y acidificación con ácido clorhídrico, se obtiene un sólido. Después de la concentración parcial, el sólido se recoge y se recristaliza en acetato de etilo para dar 53 g de 3-etoximetil-4-metil-1,3,4-triazolina-5-tiona, p.f. 137 - 138°C.
- 5.

- Se desulfuran 44 g de la tiona mediante lenta adición a una solución preparada a partir de 75 ml de ácido nítrico, 150 ml de agua y 1,5 g de nitrito sódico, a 15 - 20°C. Después de la basificación con carbonato sódico y de la concentración, el residuo se extrae con etanol-éter 1:1 y se destila para proporcionar 30 g de 3-etoximetil-4-metil-1,2,4-triazol, p.f. 154 - 156°C/0,05 mm. Se disuelven 15 g del compuesto anterior en 150 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48 % y se calienta la solución a reflujo durante 24 horas, se concentra hasta sequedad y el residuo obtenido se emplea directamente en la reacción con hidrocloreuro de cisteamina y ácido bromhídrico.
- 10.
- 15.

- (e) 3-hidroximetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina (ejemplo 26)
- 20.

- Se añade una solución 1,58 molar de n-butil-litio en 49 ml de n-hexano, en 0,5 horas, a una solución agitada de 8,9 g de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina en éter seco, a -60°C, bajo nitrógeno. Después de 3 horas, el formaldehído gaseoso generado por la condensación térmica de 6,9 g de paraformaldehído se pasa al interior de la solución roja. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. La capa acuosa se basifica con un exceso de solución satura-
- 25.
- 30.

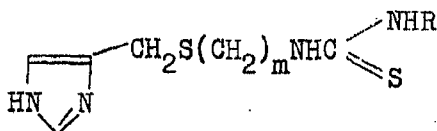


- da de carbonato sódico y se extracta con cloroformo. La concentración y recristalización del residuo en etanol-acetato de etilo-éter de petróleo, proporciona la 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina, p.f. 188 - 199°C.

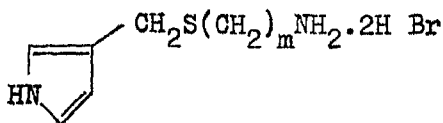
Ejemplos 28 - 30

Se emplean los procedimientos en dos etapas descritos en los ejemplos 3 - 27 para la producción de compuestos de la siguiente fórmula:

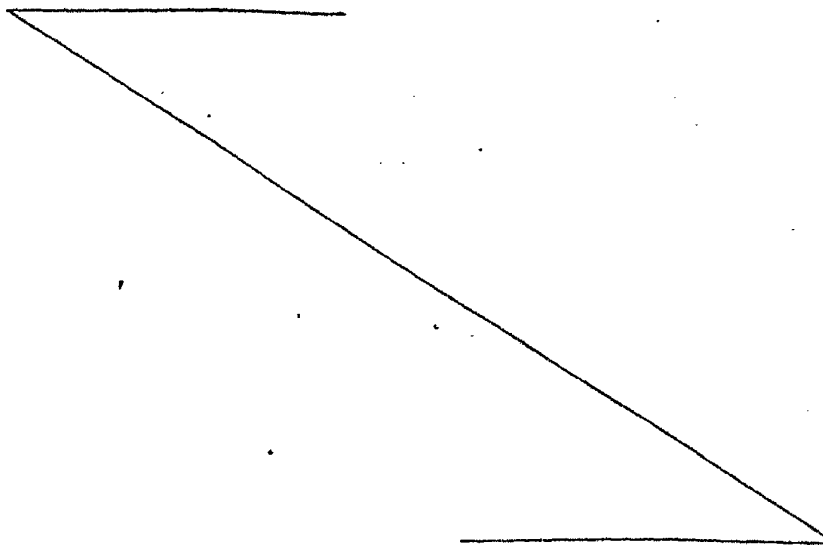
10.



en la que R tiene el significado indicado en la Tabla 2. En cada caso, la amina intermediaria tiene la fórmula:



15. La Tabla 2 muestra los valores de m y R₁ y el disolvente de recristalización, punto de fusión y análisis elemental para cada producto.



400587 - 26 -



T A B L A 2

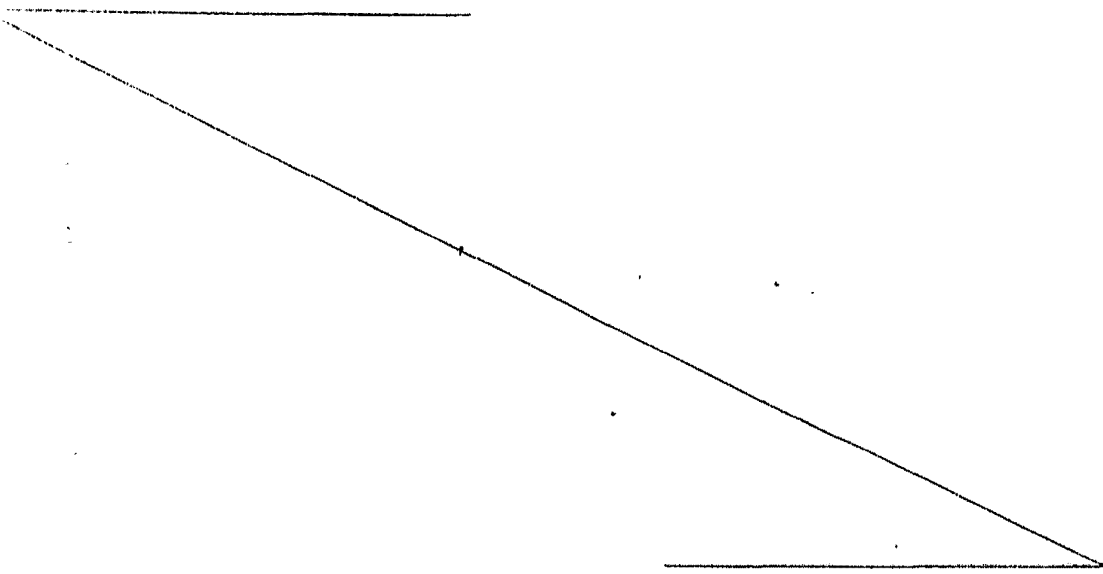
Ejemplo No	Producto:				
	m	R ₁	Recristalización en	p.f. (°C)	Fórmula Molecular
28	3	CH ₃	agua	118- 120	C ₉ H ₁₆ N ₄ S ₂
29	2	C ₂ H ₅	agua	128- 129	C ₉ H ₁₆ N ₄ S ₂
30	2	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	acetato de isopropilo/ éter	97- 99,5	C ₁₁ H ₂₁ N ₅ S ₂

10-75

400587



N-($\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3$) - N'-(W -(4-imidazolilmetiltio) R_4R_5) tiourea										
Análisis elemental								nomenclatura		
Encontrado				Requerido				$\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3$	W	R_4R_5
C	H	N	S	C	H	N	S			
44,0	6,7	22,9	25,7	44,2	6,6	22,9	26,2	metil	3	propil
44,2	6,9	23,2	26,4	44,2	6,6	22,9	26,2	etil	2	etil
46,2	7,6	24,7	22,2	46,0	7,4	24,2	22,3	2-dimetil amino- etil	2	etil



400587

- 27 -



Ejemplo 31

Dihidroyoduro de N-metil-N'-(2-(2-(4-imidazolil)etil)-tioetil)tiourea.

- (i) Una solución de 13,6 g de hidrocioruro de 4(5)-(2-cloroetil)imidazol y 9,3 g de hidrocioruro de cisteamina en 100 ml de agua destilada, se añade, en el transcurso de 30 minutos, a una solución agitada de 15,8 g de hidróxido potásico al 85 % en 40 ml de agua, a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la solución se calienta durante 4 horas a 50°C. De vez en cuando, es necesario añadir unas cuantas gotas de una solución de hidróxido potásico para evitar que el pH de la mezcla de reacción caiga a un valor inferior a 11. La mezcla de reacción se acidifica entonces con ácido clorhídrico 2N, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y las trazas finales de agua se separan formando un azeotropo con n-propanol. El residuo se extrae varias veces con alcohol isopropílico y los extractos combinados se añaden a una solución caliente de ácido cítrico en alcohol isopropílico. Tras enfriar, se obtienen 42,3 g de dipricato de 4(5)-(2-(2-aminoetil)tioetil)-imidazol, p.f. 225-226°C.

- (ii) Este dipricato se convierte al dihidrocioruro mediante la adición de 200 ml de ácido clorhídrico concentrado seguido por una extracción con 5 x 50 ml de tolueno. La solución acuosa se evapora hasta sequedad, el residuo se disuelve en agua y la solución se basifica mediante la adición de una solución acuosa de carbonato potásico. Esta mezcla se evapora entonces hasta sequedad y el residuo se extrae con n-propanol

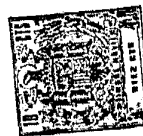


- para dar la base bruta de 4-(5)-(2-(2-aminoetil) tioetil)-imidazol tras la separación del n-propanol. Una solución de 3,3 g de esta base y 1,9 g de isotiocianato de metilo en 15 ml de etanol, se calienta bajo reflujo durante
5. 30 minutos. Después de enfriarse, la solución se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/metanol (3:2) y evaporación de las fracciones medias apropiadas, proporciona un residuo oleoso, el cual se acidifica con ácido yodhídrico acuoso (64 %). La decantación, varias veces con éter, proporciona un precipitado amarillo que, tras su lavado con acetonitrilo y luego con éter, proporciona el dihidroyoduro de N-metil-N'-(2-(2-(4-imidazolil)etil)tioetil)tiourea, p.f. 143-145°C, como un sólido
10. mate. (Encontrado: C, 21,6; H, 3,7; N, 11,1; S, 12,9; I, 50,7. $C_9H_{16}N_4S_2 \cdot 2HI$ requiere: C, 21,6; H, 3,6; N, 11,2; S, 12,8; I, 50,7).
- 15.

Ejemplo 32

N-(2-(4-imidazolilmetiltio)etil)tiourea

20. (i) Se calienta bajo reflujo durante 1 hora, una solución de 6,0 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil)imidazol y 6,0 g de isotiocianato de benzoilo en 150 ml de cloroformo. La concentración seguido por la recristalización en acetato de etilo-acetato de isopropilo proporciona
25. 7,5 g de N-benzoil-N'-(2-(4-imidazolilmetiltio)etil)tiourea. Una muestra analíticamente pura (en alcohol isopropílico acuoso) tiene un p.f. de 126-128°C.
- (ii) Se añaden 6,0 g de la benzoiltiourea a una solución de 1,4 g de carbonato potásico en 80 ml de agua,
30. a 60°C. La solución se mantiene a esta temperatura du-



- rante 1 hora, se concentra a un bajo volúmen y se acidifica con ácido clorhídrico. El ácido benzoico se separa por filtración y el filtrado se basifica con carbonato potásico y se concentra a presión reducida. Después de la extracción con alcohol isopropílico y de la concentración, el producto se cristaliza en acetato de isopropilo. La recristalización en agua proporciona 2,5 g de N-(2-(4-imidazolilmetiltio)etil)tiourea, p.f. 135-137°C.
- (Encontrado: C, 38,9; H, 5,5; N, 26,1; S, 29,6. $C_7H_{12}N_4S_2$ requiere: C, 38,9; N, 5,6; N, 25,9; S, 29,6.
- 5.
- 10.

Ejemplo 33

N-[(2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]tiourea

- (a) La reacción de 5,0 g de 4-metil-5-(2-amino-etiltiometil)imidazol y 23,8 g de isotiocianato de benzilo, mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 32 (i) proporciona 24 g de N-benzoil-N'-[(2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]tiourea, p.f. 138-140°C (en alcohol isopropílico-acetato de etilo-éter). Una muestra analíticamente pura, obtenida por recristalización en alcohol isopropílico acuoso tiene un p.f. de 165-166°C.
- (b) Se hidrolizan 22 g de la benzoiltiourea bruta con carbonato potásico mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 32 (ii) para proporcionar 7,5 g de N-[(2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]tiourea. La ulterior recristalización en agua, seguido por alcohol isopropílico-éter, proporciona 3,8 g del producto puro, p.f. 110-112°C.
- (Encontrado: C, 41,9; H, 6,3; N, 24,5; S, 28,0; $C_8H_{14}N_4S_2$ requiere: C, 41,7; H, 6,1; N, 24,3; S, 27,8).
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

Ejemplo 344,5-bis-(2-(N-metiltioureido)etil)tiometilimidazol

5. (i) La reacción de 1,6 g de hidrocloreuro de 4,5-dihidroximetilimidazol con 2,2 g de hidrocloreuro de cisteamina, mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (i) (a) proporciona 3,8 g de trihidrobromuro de 4,5-bis-((2-aminoetil)tiometil)imidazol, p.f. 233-236°C.
- (ii) La reacción de 1,2 g de 4,5-bis-((2-aminoetil)tiometil)imidazol con 1,5 g de isotiocianato de metilo, mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (ii) proporciona 1,1 g de 4,5-bis-(2-N-metiltioureido)-etil)tiometil)imidazol, p.f. 154-155°C (en alcohol isopropílico-acetato de isopropilo).
10. (Encontrado: C, 39,8; H, 6,2; N, 21,5; S, 32,5. $C_{13}H_{24}N_6S_4$ requiere: C, 39,8; H, 6,2; N, 21,4; S, 32,7.
- 15.

Ejemplo 353,5-bis-(2-(N-metiltioureido)etil)tiometil)-1,2,4-triazol

20. (i) La reacción de 9,0 g de 3,5-dihidroximetil-1,2,4-triazol, obtenido a partir de 1,2,4-triazol y un exceso de formaldehído a temperatura elevada, con 17,3 g de hidrocloreuro de cisteamina, mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (i) (a) proporciona 4,7 g de trihidrobromuro de 3,5-bis-((2-aminoetil)tiometil)-1,2,4-triazol, p.f. 214-215°C.
25. (ii) La reacción de 3,5-bis-((2-aminoetil)tiometil)-1,2,4-triazol (a partir de 6,5 g de trihidrobromuro) con 1,93 g de isotiocianato de metilo, proporciona la bis-tiourea la cual se purifica mediante su paso a través de una columna de gel de sílice con etanol como eluyente. La trituración con acetato de isopropilo,
- 30.

400587

31 -



seguido por la recristalización en etanol-éter, proporción 0,9 g de 3,5-bis-(2-(N-metiltioureido)etiltiometil)-1,2,4-triazol, p.f. 133-135°C.

(Encontrado: C, 35,7; H, 5,9; N, 24,6; $C_{12}H_{23}N_7S_4$ 0,5 H₂O requiere: C, 35,8; H, 6,1; N, 24,3).

5.

Ejemplo 36

N-metil-N'-(3-(2-imidazoliltio)propil)tiourea

(i) Se calienta bajo reflujo durante 25 horas, una solución de 2 g de 2-mercaptoimidazol y 1,14 ml de 3-aminopropanol en 25 ml de ácido bromhídrico al 48 %. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y el sólido residual oleoso se recristaliza dos veces en etanol/éter para dar 3,55 g de dihidrobromuro de 2-(3-aminopropilmercapto)imidazol, p.f. 160-162°C.

10.

15.

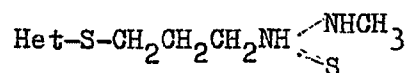
(ii) Se convierten 7 g de este dihidrobromuro de amina a la base libre y se hace reaccionar con 1,75 g de isotiocianato de metilo, mediante el método descrito en el ejemplo 1 (ii), para dar un sólido amarillo bruto después de la evaporación de la mezcla de reacción. Este producto bruto se lava con acetona/acetato de isopropilo (1:1) y se recristaliza en agua para dar 3,46 g de N-metil-N'-(3-(2-imidazoliltio)propil)tiourea, p.f. 139-141°C. (Encontrado: C, 41,5; H, 6,1; N, 24,1; S, 27,7. $C_8H_{14}N_4S_2$ requiere: C, 41,7; H, 6,1; N, 24,3; S, 27,8).

20.

25.

Ejemplos 37-40

Se emplea el procedimiento de dos etapas descrito en el ejemplo 36 (i) y (ii) para producir compuestos de tiourea de fórmula:

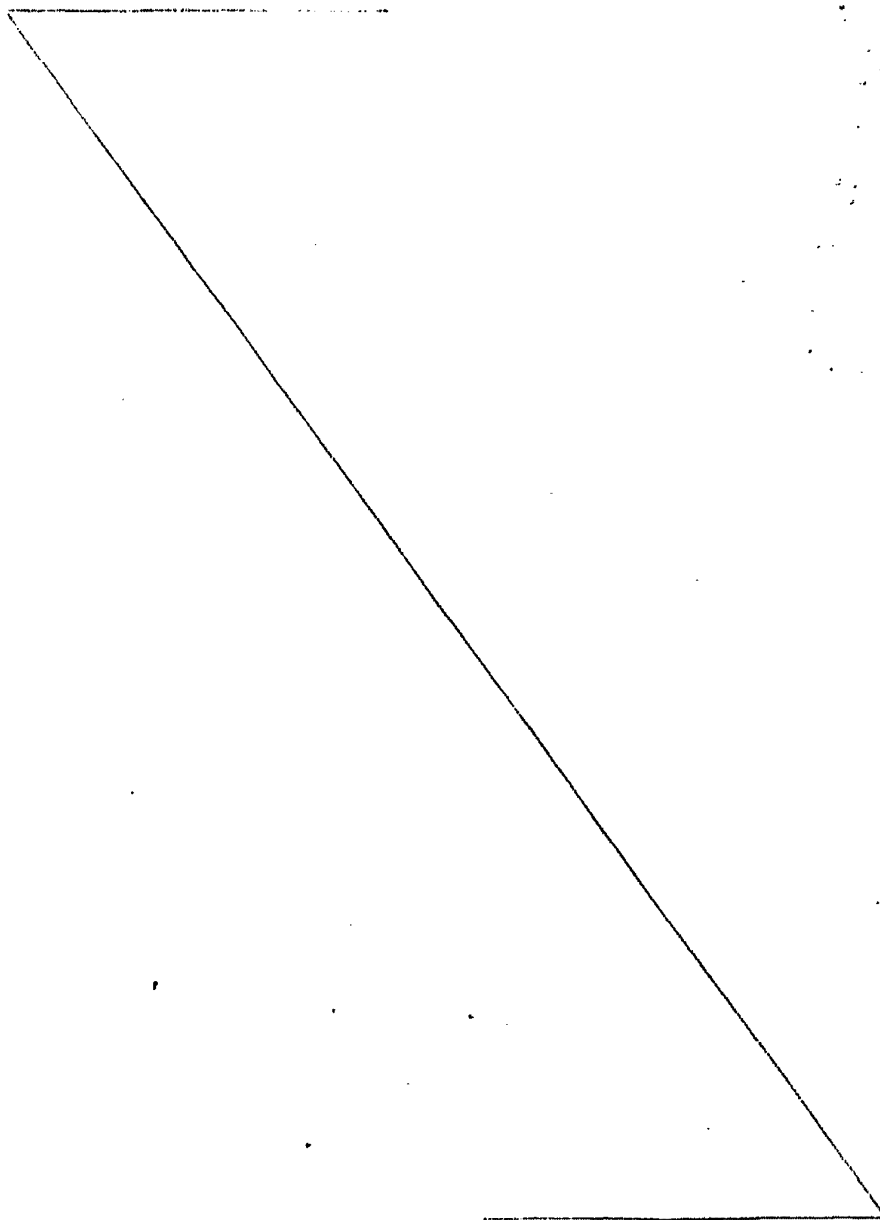
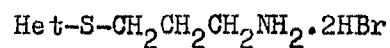


400587

- 32 - 11473



en la que Het tiene el significado dado en la siguiente Tabla 3. El disolvente en el cual se cristaliza el producto y los datos del punto de fusión y análisis elemental del producto se indican también en la tabla junto con el punto de fusión de la sal amínica intermedia correspondiente, de fórmula:



400587

- 33 -



, T A B L A 3

Ejemplo Nº	Het	Dihidrobromuro inter mediario p.f. (°C)	Producto:		
			Recristalizado en	p.f. (°C)	Fórmula molecular
37		164-166	agua	109-111	$C_9H_{16}N_4S_2$
38		175-178	agua	67-68	$C_8H_{13}N_3S_3$
39		186-188	etanol-éter	40-42	$C_{10}H_{15}N_3S_2 \cdot HCl$
40		185-188	etanol-éter	109-110	$C_7H_{13}N_5S_3$

Ejemplo 41N-metil-N'-[3-(2-oxazolil)tiopropil]tiourea

- (i) Se añaden 90 ml de ácido clorhídrico a tiocianato potásico en 1,8 litros de etanol con agitación.
5. Después de la filtración del material inorgánico, se añaden 35,9 g de glicol-aldehído y la solución resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. La concentración, seguido por un enfriamiento, proporciona un sólido blanco, el cual después de la recristalización en etanol, proporciona 30 g de oxazol-2-tiol, p.f. 143-144°C.
10. (ii) Se añaden 13,4 g de 3-bromopropilftalimida a una solución agitada de etóxido sódico (a partir de 1,15 g de sodio) y 5,1 g de oxazol-2-tiol en 100 ml de etanol. La solución resultante se calienta bajo reflujo durante 2,5 horas y se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con 100 ml de agua para proporcionar 14 g de 2-(3-ftalimido-propiltio)oxazol, p.f. 101°C. La recristalización en etanol proporciona el oxazol puro, p.f. 102-103°C.
15. (iii) Se añaden cuidadosamente 5,3 g de hidrato de hidrazina a una solución de 10 g de 2-(3-ftalimido-propiltio)oxazol en 173 ml de etanol, con agitación. La solución se calienta entonces bajo reflujo durante 25 minutos. Después de enfriar, y filtrar la ftalhidrazida,
20. se concentra el filtrado a presión reducida y el residuo se reevapora con etanol para proporcionar 2-(3-amino-propiltio)oxazol bruto el cual se lava dos veces con éter y se disuelve en 60 ml de etanol. Se añaden 2,54 g de isotiocianato de metilo y la solución se calienta bajo
25. reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar y filtrar
- 30.

400587



el material insoluble, el filtrado se concentra a un aceite que se cromatografía en una columna de gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyente. El producto obtenido se cristaliza en etanol-éter-n-hexano para dar 2,4 g de N-metil-N'- β -(2-oxazolil)tiopropil]tiourea, p.f. 43-45°C.

(Encontrado: C, 41,7; H, 5,9; N, 18,3; S, 27,5; $C_8H_{13}N_3OS_2$ requiere: C, 41,5; H, 5,7; N, 18,2; S, 27,7).

Ejemplo 42

10. N-metil-N'- β -(4-metil-2-oxazolil)tiopropil]tiourea

(i) La reacción de 5,8 g de 4-metiloxazol-2-tiol con 13,4 g de 3-bromopropilftalimida, empleando las condiciones descritas en el ejemplo 41, proporciona 14 g de 4-metil-2-(3-ftalimidopropiltio)oxazol, p.f. 92-93°C (etanol-éter).

15. (ii) El tratamiento de 3,0 g del compuesto ftalimida con 1,53 g de hidrazina, seguido por la reacción del producto directamente con 0,73 g de isotiocianato de metilo, empleando las condiciones descritas en el ejemplo 41, proporciona 1,0 g de N-metil-N'- β -(4-metil-2-oxazolil)tiopropil]tiourea, p.f. 73-74°C (en etanol-éter-n-hexano).

20. (Encontrado: C, 44,0; H, 6,2; N, 17,1; S, 25,9. $C_9H_{15}N_3OS_2$ requiere: C, 44,1; H, 6,2; N, 17,1; S, 26,1).

25. Ejemplo 43

N-metil-N'- β -(4-imidazolilmetoxi)etil]tiourea

30. (i) Una suspensión agitada de 14,7 g de hidrocloreuro de 4-(2-cloroetoximetil)imidazol y 9,8 g de azida de sodio en 103 ml de dimetilformamida seca, se mantiene a 95°C durante 5 horas y a continuación se deja durante



- la noche a temperatura ambiente. Después de la dilución con agua y de la filtración, el filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en una columna seca de alúmina empleando etanol. El producto se
5. basifica con 6,5 g de carbonato potásico en 3 ml de agua y el residuo anhidro se extracta con 3 x 50 ml de alcohol isopropílico. La concentración de los extractos proporciona 7,2 g de 4-(2-azidoetoximetil)imidazol. La hidrogenación de 7,2 g del compuesto azido en 142 ml de alcohol
10. isopropílico, sobre 3,0 g de catalizador de óxido de platino, proporciona 6,48 g de 4-(2-aminoetoximetil)imidazol. Una muestra del monohidrocloreto del monopicrato tiene un p.f. de 139-140°C (en nitrometano).
(Encontrado: C, 35,4; H, 3,8; N, 20,5; Cl, 8,8; $C_{12}H_{15}ClN_6O_8$ requiere: C, 35,4; H, 3,7; N, 20,7; Cl, 8,7).
- 15.

- (ii) Se hacen reaccionar 2,24 g de 4-(2-aminoetoximetil)imidazol con 1,21 g de isotiocianato de metilo en 25 ml de alcohol isopropílico, del modo usual. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre una
20. columna de gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyente y a continuación sobre una columna seca de alúmina, empleando cloroformo. El producto final se recristaliza en acetato de etilo para dar 0,80 g de N-metil-N'-[2-(4-imidazolilmetoxi)etil]tiourea, p.f. 96-98°C.
(Encontrado: C, 44,6; H, 6,5; N, 26,0; S, 14,7; $C_8H_{14}N_4OS$ requiere: C, 44,8; H, 6,6; N, 26,2; S, 15,0)
- 25.

Ejemplo 44

N-metil-N'-[3-(2-piridilamino)propil]tiourea

- Una solución de 2,74 g de 2-(3-aminopropil-
30. amino)piridina y 1,46 g de isotiocianato de metilo en

400587



50 ml de alcohol isopropílico, se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La concentración, seguido por la trituración del residuo bajo metiletilcetona, proporciona el producto bruto el cual se recristaliza en etanol

5. acuoso para dar 2,45 g de N-metil-N'- $\sqrt{3}$ -(2-piridilamino)-propil/7tiourea, p.f. 134-135,5°C.

(Encontrado: C, 53,4; H, 7,2; N, 25,0; S, 14,3. $C_{10}H_{16}N_4S$ requiere: C, 53,5; H, 7,2; N, 25,0; S, 14,3).

Ejemplo 45

10. N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/7urea

Una mezcla de 5,1 g de 4-metil-5-((2-amincetil)-tiometil)imidazol y 2,0 g de isocianato de metilo en acetónitrilo, se calienta durante 18 horas, en un recipiente a presión, a 100°C. Después de enfriar, el sólido obtenido se recoge y se recristaliza en alcohol isopropílico-

15. -acetónitrilo para proporcionar 4,0 g de N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/7urea, p.f. 158-159°C.

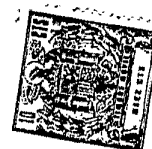
(Encontrado: C, 47,4; H, 7,1; N, 24,5; S, 14,1. $C_9H_{16}N_4OS$ requiere: C, 47,3; H, 7,1; N, 24,5; S, 14,0).

20. Ejemplo 46

Sulfato de 2- $\sqrt{4}$ (4-imidazolil)metiltio/7etilguanidina

Se calienta bajo reflujo durante 3 horas, una solución de 5,8 g de 4-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 4,8 g de sulfato de S-metil-isotiouronio en 50 ml de agua. Después de la concentración a un bajo volumen y acidificación con ácido sulfúrico diluido, se añade etanol. El producto obtenido se recristaliza en metanol acuoso para dar 5,2 g de sulfato de 2- $\sqrt{4}$ (4-imidazolil)metiltio/7etilguanidina, p.f. 211-213°C.

30. (Encontrado: C, 28,1; H, 5,1; N, 23,3; S, 21,3. $C_7H_{13}N_5S$.)



H₂SO₄ requiere: C, 28,3; H, 5,1; N, 23,6; S, 21,6).

Ejemplo 47

N-(2-[4-metil-5-imidazolil]metiltio)etil)-N'-nitroguanidina

5. Una solución de 1,7 g de 4-metil-5-(2-aminoetil-tiometil)imidazol y 1,45 g de S-metil-N-nitroisotiourea en 35 ml de metanol, se calienta a 50-60°C durante 2,5 horas y se deja entonces a temperatura ambiente durante 48 horas. El producto cristalino se filtra y se recristaliza en metanol para dar N-(2-[4-metil-5-imidazolil]metiltio)etil)-N'-nitroguanidina, p.f. 184-186°C.
10. (Encontrado: C, 37,5; H, 5,7; N, 32,5; S, 12,5. C₈H₁₄N₅O₂S requiere: C, 37,2; H, 5,5; N, 32,5; S, 12,4).

Ejemplo 48

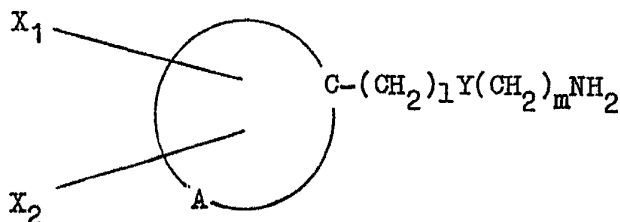
15. N-metil-N'-[2-(5-tiazolil)metiltio)etil]tiourea

- (i) La reacción de 2,01 g de 5-hidroximetiltiazol con 1,99 g de hidrocloruro de cisteamina en ácido bromhídrico acuoso, mediante el método descrito en el ejemplo 1 (i) (a) proporciona 4,85 g de dihidrobromuro de 5-((2-aminoetil)tiometil)tiazol, p.f. 191-194°C (en metanol).
20. (ii) La reacción de 2,24 g de 5-((2-aminoetil)tiometil)tiazol con 0,94 g de isotiocianato de metilo en 10 ml de etanol, proporciona una tiourea que se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyente. La recristalización en acetato de isopropilo-metiletilcetona-éter, proporciona 2,1 g de N-metil-N'-[2-(5-tiazolil)metiltio)etil]tiourea, p.f. 86-88°C.
25. (Encontrado: C, 38,6; H, 5,4; N, 16,9; S, 38,6; C₈H₁₃N₃S₃
- 30.

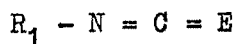


- en la que A es tal que, junto con el átomo de carbono mostrado, forma un núcleo heterocíclico insaturado que comprende como mínimo un átomo de nitrógeno y puede comprender además heteroátomos tales como azufre y oxígeno;
5. X_1 y X_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, hidroxilo, bencilo, halógeno, amino $(CH_2)_1 Y(CH_2)_m NHC$ $\begin{matrix} \text{E} \\ \text{NHR}_1 \end{matrix}$ ó X_1

- puede formar, con X_2 y al menos dos de los átomos que comprende A, un anillo adicional; l y m son enteros de cero a 4, a condición de que la suma de l y m sea 3 ó 4; Y es oxígeno, azufre o NH; E es oxígeno o azufre; y R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, acilo o dialquilaminoalquilo; caracterizado porque un compuesto de fórmula:
- 10.

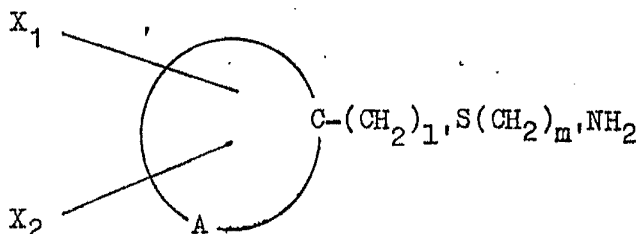


15. en la que A, X_1 , X_2 , l, m e Y se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:



en la que R_1 y E se definen como anteriormente.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula:
- 20.

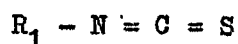


[Handwritten signature or mark]

400587



en la que A, X_1 y X_2 se definen como anteriormente, l' es 1 ó 2, m' es de 1 a 3 y $l' + m'$ es 3 ó 4, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:



5. en la que R_1 es alquilo inferior o dialquilaminoalquilo.

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de tiourea, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 6 JUL. 1972

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
Asesor de la Gestión Financiera