

404879

PATENTE DE INVENCION

Case 4-7624/CIN 514

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_



# Memoria Descriptiva

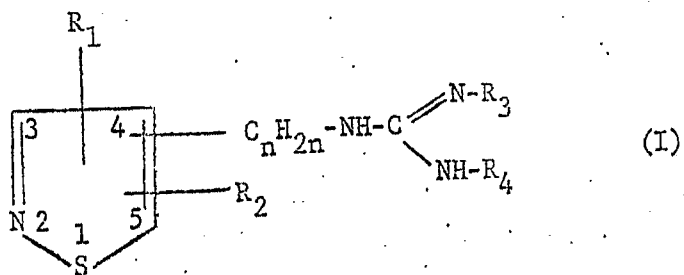
sobre:

## PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ISOTIAZOLILO

Solicitante CIBA-GEIGY, AG, entidad suiza, residente en Basilea,  
SUIZA.

Int. Cl.: C07D

La presente invención se refiere a la obtención  
de compuestos de isotiazolilo de fórmula general I.

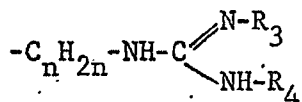


404879



5. en la que  $R_1$  y  $R_2$ , independientes entre si, significan hidrógeno o un resto alquilo inferior,  $R_3$  y  $R_4$ , independientes entre si, significan hidrógeno, un resto alquilo inferior o los restos  $R_3$  y  $R_4$  juntos un resto alquileno inferior, mediante el cual los átomos de nitrógeno enlazados con él están separados, como mínimo, por 2 átomos de carbono y n represente un número entero de 1 a 4, sus compuestos tautómeros y sales.

10. Cada uno de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  y la cadena lateral



se puede encontrar en una de las posiciones 3, 4 y 5.

15. Los grupos de alquilo inferior  $R_1$  a  $R_4$  son, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo o n-heptilo, preferentemente, sin embargo, los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc.butilo. Un resto de alquileno inferior  $R_3$  y  $R_4$  es, preferentemente, un resto

20. 1,2-etileno ó 1,3-propileno, pero también, por ejemplo, un resto 1,2-propileno, 1,2-, 1,3-, 1,4- ó 2,3-butileno, 2,3-, 2,4- ó 1,5-pentileno, 1,4-hexileno o 2,6-heptileno. El resto alquileno  $C_nH_{2n}$ , que puede ser recto o ramificado, significa preferentemente metileno o etilideno, pero también uno

25. de los restos alquileno mencionados para el grupo  $R_3$  y  $R_4$ , con 4 átomos de carbono como máximo.

La expresión "inferior" define, en relación con los compuestos orgánicos mencionados más arriba y a continuación, así como grupos y radicales, aquellos con un máximo de 7,



preferentemente aquellos con un máximo de 4 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas.

5. En primer lugar tienen los compuestos según la presente invención un efecto depletórico sobre la catecolamina en el tejido miocardio, lo que se puede demostrar mediante ensayos en los animales ratas y gatos. Se emplean aquí dosis entre aproximadamente 0,5 mg/kg y 30 mg/kg. En forma correspondiente los nuevos compuestos son adecuados para el tratamiento y regulación de insuficiencias en el tejido del miocardio, tal como, por ejemplo, para el tratamiento de Angina pectoris.

10. Además, los compuestos muestran propiedades hipotensivas y antihipertensivas, tal y como se puede demostrar mediante ensayos con animales empleando ratas como tales animales de ensayo.

15. Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma enteral o parenteral, por ejemplo, oral (o directamente en el lumen del intestino delgado) o intravenosamente. En administración oral se pueden emplear los compuestos de la presente invención, por ejemplo, como cápsulas de gelatina o en forma de soluciones o dispersiones acuosas. Se emplean aquí dosis entre aproximadamente 20. 0,5 y 50 mg/kg/día, preferentemente 1 y 30 mg/kg/día, especialmente, sin embargo, entre 5 y 20 mg/kg/día. El efecto reductor de la presión sanguínea se registra bien en perros sin anestesiar, normotensivos, después de administración peroral o en ratas renal hipertensivas.

25. Los nuevos compuestos de la invención son, por lo

30.

404879

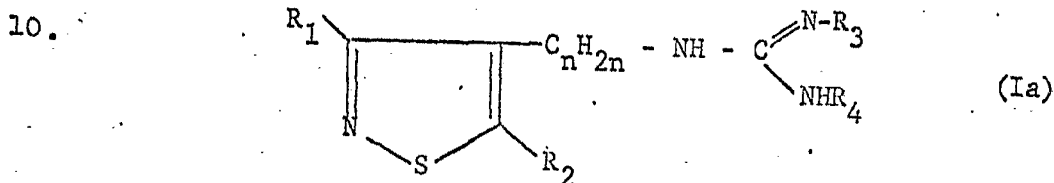
- 4 -



tanto valiosos agentes antihipertensivos que se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de hipertensiones primarias o secundarias.

5. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también como productos intermedios para la obtención de otros productos, especialmente para la obtención de compuestos de eficacia farmacológica.

Son de mencionar especialmente los compuestos de fórmula general



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados indicados bajo la fórmula I, sus compuestos tautómeros y sales.

15. Unas propiedades farmacológicas especialmente valiosas, especialmente propiedades depletoras y antihipertensivas de catecolamina las muestran, sin embargo, los compuestos de fórmula Ia, en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior con un máximo de 4 átomos de carbono y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significan hidrógeno y  $n$  representa un número entero 1, sus compuestos tautómeros y sales.

20. Especialmente debido a la propiedades depletora y antihipertensiva de catecolamina sea mencionado como compuesto la *N*-[(3-metil-4-isotiazolil)metil]-guanidina en forma de su sulfato que en las ratas con presión sanguínea mas elevada, en aplicación en dosis orales de 5 a 20 mg/kg, logra excelentes efectos antihipertensivos.

25.

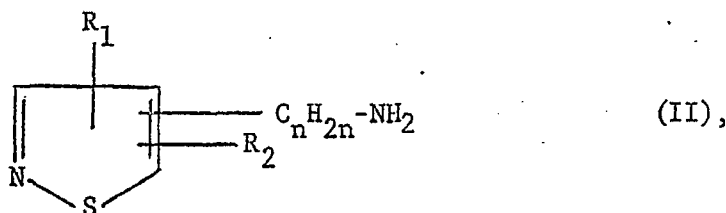
Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en



si conocidos, adecuados para la obtención de guanidinas sustituidas.

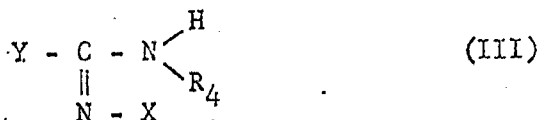
Por ejemplo, un compuesto de fórmula general I se obtiene haciendo reaccionar un 4-aminoalquil-isotiazol de fórmula general II

5.



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados indicados bajo la fórmula I, o sus sales; con un compuesto de fórmula general III

10.



o sus sales, donde X significa el resto  $R_3$ , ó X e Y junto con el enlace CN doble forman un enlace CN tripe (grupo nitrilo), ó Y significa un resto dissociable, tal como un resto alquilo inferior-mercapto, alcoxi inferior ó pirazol, ó un grupo amino o alquilo inferior-amino, y, si se desea, un compuesto obtenido, dentro del margen definido, se transforma en otro compuesto de la invención y, en caso deseado, un compuesto libre obtenido en una sal.

15.

Los compuestos de fórmula III son, por ejemplo,

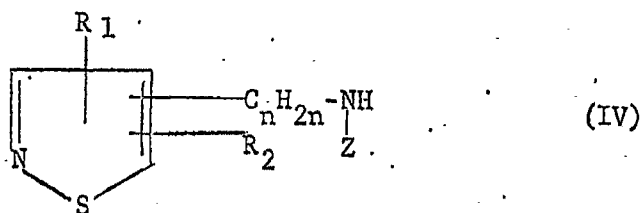
20. S-alquilo inferior-isotioúreas, por ejemplo, S-metil-, S-etil-, S-propil- ó S-butil-isotioúreas, O-alquilo inferior-isotioúreas, por ejemplo, O-metil- ó O-etil-isotioúreas, cianamidas, l-guanil-pirazoles o guanidinas, o sus sales, especialmente aquellas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos ha-



logenados, ácido fosfórico, ácido nítrico o, preferentemente ácido sulfúrico.

5. Los 1-guanil-pirazoles pueden llevar también sustituyentes en el núcleo, por ejemplo, un grupo alquilo inferior en la posición 3 y/o 5. De los compuestos de fórmula III general arriba mencionada se emplean preferente las isotiúreas o isoúreas.

10. Según un segundo procedimiento se pueden obtener los compuestos de fórmula general I amonolizando o aminolizando un compuesto de fórmula general IV



15. o sus sales, en la que Z significa uno de los grupos  $-CN$ ,  $-CONHR_4$ ,  $-CSNHR_4$ ,  $RO-C=NR_3$  ó  $RS-C=NR_3$ , donde R significa un resto alquilo inferior y cada uno de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  tiene los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula  $HNR^1H$ , donde el resto  $R^1$  significa hidrógeno o alquilo inferior y, en caso deseado, un compuesto obtenido se transforma dentro del margen definido en otro compuesto de la invención y, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal.

20.

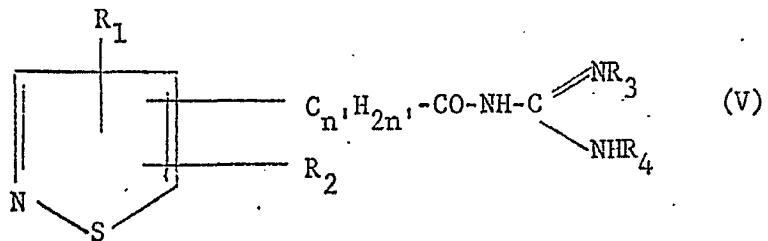
Los éteres de fórmula IV, preferentes en este procedimiento, es decir, los compuestos en los cuales Z representa el grupo  $RO-C=NR_3$  ó  $RS-C=NR_3$  son éteres de alquilo inferior, por ejemplo, metil-, etil-, propil- ó butiléter.

25. El amoniaco empleado para la amonólisis o la amina primaria



de fórmula  $H_2NR'$  se puede liberar también durante la reacción según el procedimiento de las sales correspondientes o compuestos complejos, por ejemplo, sulfato de amonio, acetato de metilamonio o hexametilentetramina.

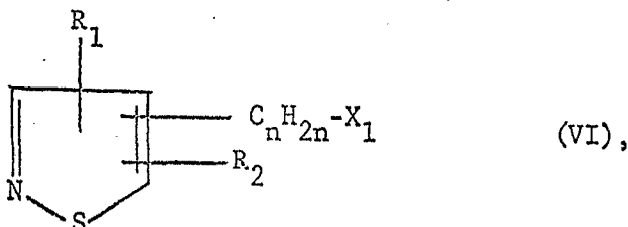
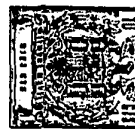
5. Según un tercer procedimiento se obtienen los compuestos de fórmula general I reduciendo en un compuesto de fórmula general V



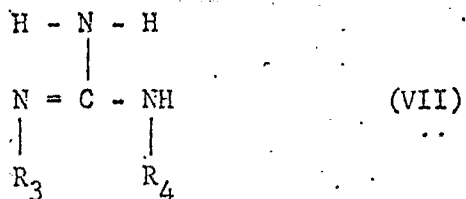
10. o en sus sales, donde  $n'$  representa el número 0, 1, 2 ó 3 y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, el grupo carbonilo a un grupo metileno y, en caso deseado, un compuesto obtenido, dentro del margen definido, se transforma en otro compuesto de la invención y, si se desea, un compuesto libre obtenido de fórmula general I se transforma en una sal.

15. La reducción se puede realizar con hidruros de metal térreo sencillos o complejos, tal como borohidruros, ó, preferentemente, hidruros de metal alcalino o alcalino térreo-aluminio, por ejemplo, hidruros de litio-, sodio- o magnesio-aluminio. En caso dado se pueden emplear en las reducciones a realizar como activadores, ácidos Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio.

20. Según un ulterior procedimiento se pueden obtener compuestos de fórmula general I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general VI
- 25.



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados y  $X_1$  significa un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, con una guanidina de fórmula VII



5.

en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, o sus sales, y, en caso deseado, un compuesto obtenido se transforma dentro del margen definido, en otro compuesto y en caso deseado, un compuesto libre obtenido de fórmula general I se transforma en una sal.

10.

El grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción,  $X_1$  en los productos de partida de fórmula VI es, por ejemplo, un grupo hidroxilo esterizado con ácidos inorgánicos fuertes, tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o ácido sulfúrico, o, especialmente con ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácido alcano inferior, o bencenosulfónico, por ejemplo, ácido metano-, etano- ó p-toluenosulfónico. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de medios de condensación, por ejemplo, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino, o bases de nitrógeno terciarias.

15.

20.

Los productos de partida son conocidos o, en caso



de ser nuevos, se pueden obtener según métodos conocidos. Por ejemplo, los aminoalquilisotiazoles de fórmula general II, necesarios en el primero de los procedimientos, se obtiene de los correspondientes derivados de halogenoalquilo

5. [Literatura: Indian J. Chem. 7, 103 (1969)] que, a su vez, se obtienen de un 4-alquilisotiazol correspondiente mediante halogenización con una N-halógeno-succinimida, preferentemente por bromación con N-bromo-succinimida. El 4-( $\alpha$ -halogenoalquil)-isotiazol obtenido se hidroliza o hidrazinoliza

10. entonces bien con amoniaco, un compuesto cededor de amoniaco o preferentemente con un metal alcalino-, por ejemplo, potasio-ftalimida a los correspondientes 4-( $\alpha$ -aminoalquil)-isotiazoles.

Los mencionados 4-( $\alpha$ -halogenoalquil)-isotiazoles

15. se pueden obtener también por reducción de 4-alcanoil-isotiazoles con hidruros de metal ligero sencillos o complejos y esterización de los alcoholes obtenidos con derivados reactivos de ácidos correspondientes, por ejemplo, con haluros u oxihaluros de tionilo o fósforo. Los 4-( $\alpha$ -halogenoalquil)-

20. isotiazoles obtenidos se pueden reaccionar también con cianuros de metal alcalino y reducir los nitrilos obtenidos, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de níquel Raney, o con los hidruros de metal ligero complejos mencionados, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, a los 4-( $\beta$ -aminoalquil)-isotiazoles.

25.

Los 4-( $\alpha$ -aminoalquil)-isotiazoles antes mencionados se pueden obtener, también, por reducción, por ejemplo, por hidrogenación catalítica de oximas que se pueden obtener de los 4-alcanoil-isotiazoles arriba mencionados.

30.



404879

5. Los 4-( $\alpha$  - ó  $\beta$ -aminoalquil)-isotiazoles obtenidos se pueden transformar según métodos en si conocidos, por ejemplo, por reacción con nitrito de sodio en un medio ácido, e hidrólisis de la sal diazoica obtenida mediante calentamiento de su solución acuosa hasta desarrollar nitrógeno, en los 4-( $\alpha$  - ó  $\beta$ -hidroxialquil)-isotiazoles. Estos se pueden transformar como arriba descrito, con haluros de tionilo o de fósforo, en los haluros que por reacción con cianuros de metal alcalino y ulterior reducción de los nitrilos obtenidos, dan los 4-( $\gamma$ - ó  $\delta$ -aminoalquil)-isotiazoles.

10. Las isotiazolil-4-alcanoilguanidinas de fórmula V, empleadas en el tercero de los procedimientos, son compuestos nuevos y forman, a su vez, parte componente de la presente invención.

15. Las isotiazolil-4-alcanoilguanidinas se pueden obtener de los correspondientes ácidos isotiazolil-4-alkil-carboxílicos conocidos mediante reacción directa con guanidina o un derivado de guanidina o por reacción de un éster o de un derivado funcional capaz de reacción del grupo carboxilo.

20. Los 4-aminoalquil-isotiazoles de fórmula general II mencionados en el primero de los procedimientos se pueden transformar en compuestos de partida del segundo de los procedimientos de fórmula general IV. Se hacen reaccionar, por ejemplo, los compuestos 4-amino con cianhaluros, isocianatos o isotiocianatos y las ureas o tioúreas obtenidas se eterizan en caso dado con ésteres reactivos de alcoholes, por ejemplo, con los ésteres arriba mencionados, a O-alkil-isotioúreas o S-alkil-isotioúreas.

30.



404879

La cianamida de fórmula general III, mencionada en el primero de los procedimientos, se puede obtener in situ de una nitrosoguanidina, tal como metilcianamida de l-nitroso- $\beta$ -metilguanidina.

5.

El amoniaco o bien las aminas primarias empleadas en el segundo de los procedimientos descritos se pueden obtener in situ durante la reacción de las sales o compuestos complejos correspondientes, tal como, por ejemplo, sulfato de amonio o hexametilentetramina.

10.

Los compuesto obtenidos de la presente invención se pueden transformar entre si según métodos conocidos. Asi se puede sustituir una guanidina insustituida mediante aminólisis por monoalquilaminas.

15.

Los procedimientos aqui descritos se pueden realizar en forma usual a temperatura ambiente, bajo enfriamiento o calentamiento a presión normal o presión más elevada y, si es necesario, en presencia o bajo ausencia de un diluyente, catalizador o agente de condensación. Si es necesario se pueden realizar las reacciones también en la atmósfera de un gas inerte, tal como, por ejemplo, nitrógeno.

20.

Según las condiciones de reacción se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en forma de sus sales, especialmente de sus sales de adición de ácido; las sales están asimismo comprendidas por la presente invención. Las sales obtenidas se pueden transformar en forma en si conocida en otras sales o en los correspondientes compuestos libres, por ejemplo, mediante tratamiento con bases, tales como hidróxidos alcalinos, o intercambiadores de iones adecuados.

25.

Las sales de adición de ácido, que también se pueden emplear como productos intermedios, por ejemplo, para la purifica-

30.



- ción de los compuestos libres (por ejemplo, mediante transformación de un compuesto libre en una sal, aislamiento de la sal y liberación del compuesto libre de la sal) o para fines de identificación (por ejemplo, los picratos), son en primer
5. lugar las sales de adición de ácido no tóxicas, de aplicación farmacéutica, tales como aquellas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como los ácidos carboxílicos o
10. sulfónicos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos o heterocicloalifáticos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascorbico, maléico, hidroximaleico, pirúvico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico ó N-ciclohexilsulfamínico. Las sales
15. con ácidos, tales como las de arriba, se obtienen en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto libre con un ácido o con un intercambiador de iones adecuado.
20. Además, también se pueden tratar las sales de ácidos inorgánicos con sales metálicas, tal como por ejemplo, sales de sodio, de bario o de plata de un ácido en un disolvente adecuado, donde los compuestos inorgánicos obtenidos se presenten en forma insoluble.
25. Estas ú otras sales de los compuestos, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de los compuestos libres obtenidos, transformando la
- 30.



base libre en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a la estrecha relación entre el nuevo compuesto en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en los anterior y a continuación bajo el compuesto libre, según sentido y finalidad, también en caso dado las sales correspondientes.

Las mezclas de isómeros se pueden separar en forma conocida, por ejemplo, los racematos obtenidos se pueden descomponer en sus formas d y l ópticamente activas por recristalización en disolventes ópticamente activos o por tratamiento de la mezcla racémica con un ácido ópticamente activo, preferentemente en presencia de un disolvente adecuado.

Ejemplos de ácidos ópticamente activos adecuados son el ácido d- y l-tartárico, las formas ópticamente activas del ácido málico, ácido mandélico y otros ácidos ópticamente activos.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.

Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos preferentes arriba mencionados.



5. Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral ó parenteral y que contengan las sustancias activas en forma libre ó en forma de sus sales junto con un excipiente orgánico ó inorgánico, sólido ó líquido.

10. Formas de unidades de dosificación adecuadas, tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios ó ampollas contienen como sustancia activa 1-100 mg, preferentemente 5-50 mg de un compuesto de fórmula general I ó de una sal de adición de ácido farmacéuticamente compatible de la misma. Entra además también en consideración el empleo de correspondientes cantidades de formas de aplicación, suspensiones ó emulsiones tales como jarabes y elixires no dosificadas individualmente.

15. En las formas de unidades de dosificación para la aplicación peroral se encuentra el contenido en sustancia activa preferentemente entre un 0,1 % y 75 %, especialmente entre un 1 % hasta un 50 %. Para la obtención de tales formas de unidades de dosificación se combina la sustancia activa, por ejemplo, con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, fécula de maiz ó amilopectina, además polvo de laminaria ó polvo de pulpa de citros; derivados de celulosa ó gelatina, en caso dado, bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio ó de calcio ó polietilenglicoles a tabletas ó núcleos de grageas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentrada que contienen,

20.

25.

30.



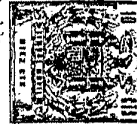
- además por ejemplo, goma arábica, talco y/ó dióxido de titanio ó con una laca disuelta en disolventes ó mezclas de disolventes orgánicos de fácil volaticidad. A éstos revestimientos se les pueden agregar colorantes, por
5. ejemplo, para caracterizar las diferentes dosis de sustancia activa. Como ulteriores formas de dosificación oral son adecuadas las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas cerradas de gelatinas y un plastificante, tal como glicerina. Las primeras contienen la sustancia activa preferentemente como granulado en mezcla con
10. lubricantes, tal como talco ó estearato de magnesio y, en caso dado estabilizadores tales como metabisulfito de sodio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) ó ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se encuentra la sustancia activa preferentemente disuelta ó suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos, pudiéndose haber agregado también
15. estabilizadores.
- Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo,
20. los supositorios, que se componen de una combinación de una sustancia activa con una masa básica de supositorios a base de triglicéridos naturales ó sintéticos (por ejemplo, manteca de cacao), polietilenglicoles ó alcoholes grasos superiores adecuados y cápsulas rectales de gelatina, que
25. contienen una combinación de la sustancia activa con polietilenglicoles.
- Las soluciones de ampollas para administración parenteral, especialmente intramuscular ó intravenosa
30. contienen, por ejemplo, un compuesto de fórmula general I en una concentración de preferentemente un 0,5 - 5 %



como dispersión acuosa preparada con ayuda de los facilitadores de la solución usuales y/ó emulsionantes, así como en caso dado de estabilizadores ó, preferentemente una solución acuosa de una sal de adición de ácido hidrosoluble, farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de fórmula general I.

5. Para líquidos de administración oral, tales como jarabes ó elixires, se selecciona la concentración de la sustancia activa de manera que se pueda medir fácilmente una dosis individual, por ejemplo, como contenido de una cucharilla de té ó de una cucharilla graduada de, por ejemplo, 5 cc, ó también como múltiplo de éstos volúmenes. Como jarabes son adecuados, por ejemplo, las soluciones de sales de adición de ácido hidrosolubles ó las suspensiones de sales de adición de ácido insolubles pero resorbables en solución acuosa de azúcares y/ó alcanopoli-  
10. oles, tales como azúcar de caña ó bien sorbita ó glicerina, sazonantes y aromatizantes así como en caso dado agentes de conservación y estabilización.

15. Los elixires son soluciones acuoso-alcohólicas de un compuesto de fórmula general I ó de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que, asimismo pueden contener los aditivos mencionados para los jarabes. Como  
20. ulteriores formas de aplicación oral sean mencionadas las soluciones goteables que, en la mayoría de los casos, tienen un contenido en alcohol más elevado y al mismo tiempo un mayor contenido en sustancia activa, de manera que una  
25. dosis individual se puede medir, por ejemplo, como 10 a. 50 gotas.

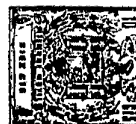


Los ejemplos a) a f) a continuación explican la obtención de algunas formas de aplicación típicas, sin representar por ello las únicas formas de ejecución de tales.

En lugar de las sustancias activas aquí contenidas se pueden emplear también otras, por ejemplo, las sales de adición de ácido mencionadas después de la fórmula general I.

10. a) 250,0 g de sustancia activa se mezclan con 550,0 g de lactosa y 292,0 g de fécula de patata, la mezcla se humecta con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezcla con 60,0 g de fécula de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g de estearato de magnesio y 20,0 g de dióxido de silicio coloidal y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas
15. de 125 mg de peso cada una y un contenido de sustancia activa de 25 mg que, en caso dado, se pueden dotar de muescas parciales para adaptar más finamente la dosificación.
20. b) De 100,0 g de sustancia activa, 379,0 g de lactosa y la solución alcohólica de 6,0 g de gelatina se separa un granulado que, después de secar se mezcla con 10,0 g de dióxido de silicio coloidal, 40,0 g de talco, 60,0 g de fécula de patata y 5,0 g de estearato de magnesio y se prensa a 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren
25. a continuación con un jarabe concentrado de 533,5 g de sacarosa cristalizada, 20,0 g de goma-laca, 75,0 g de goma arábrica, 250,0 g de talco, 20,0 g de dióxido de silicio coloidal y 1,5 g de colorante y se secan. Las grageas ob-

404879



tenidas pesan, cada una, 150 mg y contienen, cada una, 10 mg de sustancia activa.

5. c) 20,0 g de sustancia activa se disuelven en 1500 cc de agua hervida, libre de pirógenos y la solución se completa con un agua igual a 2000 cc. La solución se filtra, se llena en 1000 ampollas de 2 cc cada uno y se esteriliza. Una ampolla de 2 cc contiene 20 mg ó bien un 1,0 % de sustancia activa.

10. d) 25,0 g de sustancia activa y 1975 g de masa básica de supositorios finamente rallada (por ejemplo, manteca de cacao) se mezclan íntimamente y después se funden. De la fusión mantenida homogénea por agitación se cue-  
lan 1000 supositorios de 2,0 g. Estos contienen cada uno 25 mg de sustancia activa.

15. e) Para preparar un jarabe con un 0,25 % de contenido de sustancia activa se disuelven en 3 litros de agua destilada 1,5 litros de glicerina, 42 g de p-hidroxibenzoato de metilo, 18 g de p-hidroxibenzoato de n-propilo y bajo ligero calentamiento 25,0 g de sustancia activa, y  
20.20 4 litros de solución al 70 % de sorbita, 1000 g de sacarosa cristalizada, 350 g de glucosa y un aromatizante, por

ejemplo, 250 g "Orange Peel Soluble Fluid" de Eli Lilly and Col, Indianapolis ó en cada caso 5 g de aroma de limón natural y 5 g de "mitad y mitad" -esencia, ambas de la  
25. firma Haarmann y Reimer, Holzminden, Alemania, la solución obtenida se filtra y el filtrado se completa con agua destilada a 10 litros.



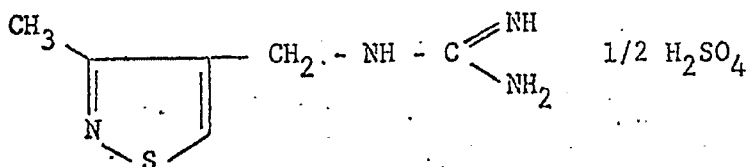
- f) Para preparar una solución de gotas con un contenido de un 1,5 % de sustancia activa se disuelven 150,0 g de sustancia activa y 30 g de ciclamato de sodio en una mezcla de 4 litros de etanol (96 %) y 1 litro de propilenglicol. Por otra parte se mezclan 3,5 litros de solución de sorbita al 70 % con 1 litro de agua y la mezcla se agrega a la solución de sustancia activa de arriba. Se agrega entonces un aromatizante, por ejemplo, 5 g de aroma de bombones contra la tos ó 30 g de esencia de toronja, ambas de la firma Haarmann y Reimer, Holzminden, Alemania y todo ello se mezcla bién, se filtra y se completa con agua destilada a 10 litros.

- Los ejemplos siguientes explican la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general 1, sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

#### Ejemplo 1

- a) Una mezcla de 4,0 g de 4-aminometil-3-metilisotiazol y 4,2 g de sulfato de 5-metilisotioúrea se calienta en 30 cc de agua durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir, se enfría y se filtra. El residuo sólido se recristaliza dos veces en agua y da la N-[(3-metil-4-isotiazolil)metil]guandina como sulfato, de fórmula



404879

- 20 -



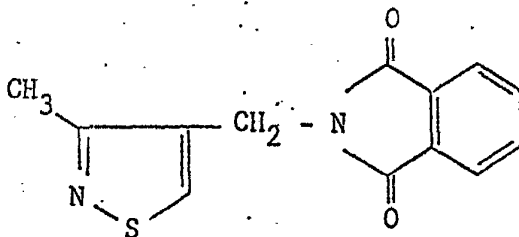
que funde a 297 - 300°C.

b) El producto de partida para la síntesis arriba descrita se obtiene como sigue:

5. A una solución de 4,2 g de 4-clorometil-3-metil-isotiazol (Indian J.Chem. 7, 203 (1969)) en 20 cc de dimetil-formamida se agregan, bajo agitación, 5,7 g de ftalimida de potasio. La mezcla se calienta en el baño María durante media hora a 80°, se enfría y se diluye con 100 cc de agua. Después se agregan 50 cc de cloroformo para extraer los compo-  
10. nentes orgánicos.

La capa cloroformica se lava con 30 cc de lejía sódica 0,2-n, se lava ulteriormente con agua y se seca sobre sulfato de sodio.

15. Después de evaporar el cloroformo y después de re-cristalizar en una mezcla de disolventes de acetato de etiló/hexano se obtiene el derivado de ftalimida de fórmula



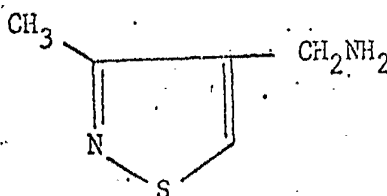
que funde a 158 - 161°C.

20. Una mezcla de 5,0 g del derivado de ftalimida arriba obtenido y 1,5 cc de hidrazina al 85 % en 50 cc de metanol se calienta durante 1 hora bajo reflujo hasta hervir, con lo que se separa un residuo sólido. A esta mezcla se le agregan 25 cc de agua y el metanol existente se retira en vacío. El residuo sólido obtenido se trata con 25 cc de ácido clor-



hídrico concentrado y en un baño de aceite se calienta durante 2½ horas bajo agitación y al reflujo. La mezcla de reacción se enfría, el residuo sólido se separa por filtración y el filtrado obtenido se evapora casi hasta sequedad.

5. Al residuo que queda se le agregan 10 cc de agua fría y la mezcla obtenida se pone alcalina con lejía sódica 6-n. A continuación se satura la solución con cloruro de sodio sólido y se extrae repetidas veces con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y después se evapora a un aceite. El 4-aminometil-3-metilisotiazol obtenido, de fórmula
- 10.



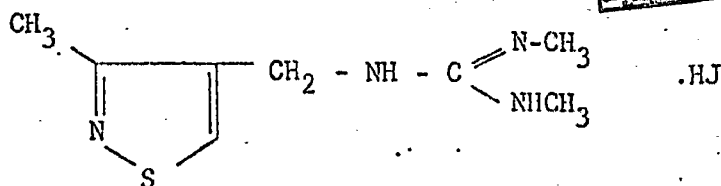
15. se destila como aceite a un punto de ebullición de 115 - 117° /6 mm.

### Ejemplo 2

- Una mezcla de 5,1 g de 4-aminometil-3-metilisotiazol y 10 g de N,N'-S-trimetilisotioúrea en 100 cc de etanol se calienta durante 15 horas bajo reflujo hasta hervir. Después de enfriar la mezcla de reacción se agregan 200 cc de éter seco y el residuo sólido obtenido se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de disolventes de etanol absoluto/éter. El hidroyoduro de N,N'-dimetil-N'-(metil-4-isotiazolil)metil/guanidina obtenido de fórmula
- 20.

404879

- 22 -



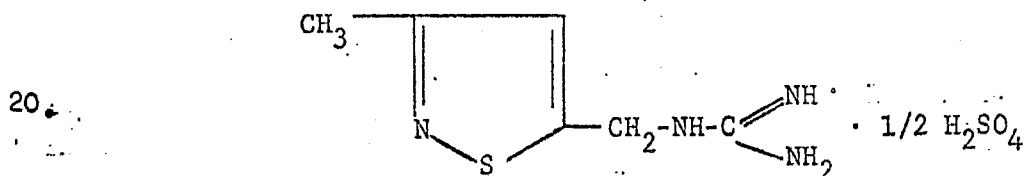
funde a 208 - 211°C.

5. Una solución de 0,5 g del hidroyoduro arriba obtenido en 10 cc de agua se deja pasar a través de una columna que contiene 10 g de la resina Amberlit IRA-400 (forma cloruro) y la columna se lava ulteriormente con 50 cc de agua. Los eluados combinados se evaporan en vacío y el residuo se recristaliza en una mezcla de alcohol/éter. Se obtiene así la N,N'-dimetil-N"-[(3-metil-4-isotiazolil)metil]guanidina como hidrocloreto con un punto de fusión de 225 - 227°C.
- 10.

### Ejemplo 3

15. Una mezcla de 12,0 g de 5-aminometil-3-metil-isotiazol y 12,0 g de sulfato de 2-metil-2-isotioúrea en 50 cc de agua se hierve durante 2 horas bajo reflujo. Después de enfriar se precipita un residuo sólido que se separa por filtración, se lava con agua fría y a continuación se recristaliza en agua en presencia de carbón animal.

Se obtiene la N-[3-metil-isotiazolil-5]-metilguanidina como sulfato (2:1) de fórmula



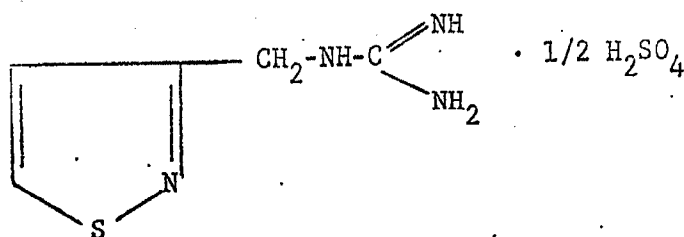
que funde a 230 - 232°C.

404879

23

Ejemplo 4

5. a) Una mezcla de 3,5 g de 3-aminometilisotiazol y 4,2 g de 2-metil-2-isourea se calienta en 15 cc de agua durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir, se enfría, se filtra y el residuo se lava con agua destilada, fría. El producto obtenido se recristaliza en agua destilada en presencia de carbón animal y da la N-(3-isotiazolil-metil)guanidica como sulfato (2:1) de fórmula



10. que funde a 232 - 234°C.

- b) El producto de partida para la síntesis arriba descrita se obtiene como sigue:

15. A una solución de 16,2 g de 3-bromometil-isotiazol en 60 cc de dimetilformida se agrega bajo agitación, en porciones; 17,5 g de ftalimida de potasio. La temperatura en la mezcla de reacción aumenta a 60°C. La mezcla se calienta a continuación en el baño de aceite durante una hora a 80°, se enfría; se mezcla con 100 cc de cloroformo y 200 cc de agua y a continuación se agita. La capa cloroformica se separa, se lava con lejía sódica 0,2-n y agua, se seca y se evapora. El residuo sólido se tritura con dietiléter, se filtra y se seca. Se obtiene el correspondiente derivado de ftalimida con un punto de fusión de 121 - 124°C.

20.

404879

- 24 -



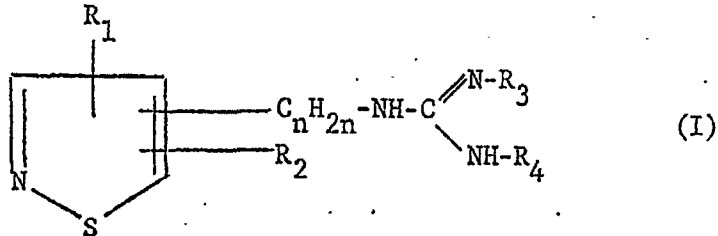
- Una mezcla de 15,0 g del derivado de ftalimida arriba obtenido y 5,0 g de hidrato de hidrazina en 150 cc de metanol se calienta durante 1 hora bajo reflujo hasta hervir. La mezcla de reacción se enfría a 10°, se trata con 75 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta durante otras 3 horas a 130°C bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría y se filtra y el precipitado obtenido se lava en agua. El filtrado resultante se evapora casi hasta sequedad, el residuo se enfría a una temperatura de 5°C y con lejía sódica 4-n se pone cuidadosamente básico. La solución obtenida se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo en cantidades de 3 x 200 cc. El extracto acetato etílico se evapora, con lo que se obtiene el 3-amino-metil-isotiazol.

- N O T A -

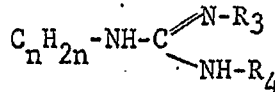
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así, como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que es libre de modificaciones en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento corresponde a una solicitud de patente registrada en Suiza, bajo el nº 10413/71 de 15 de julio de 1971., acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ISOTIAZOLILO., caracterizándose por lo siguiente:



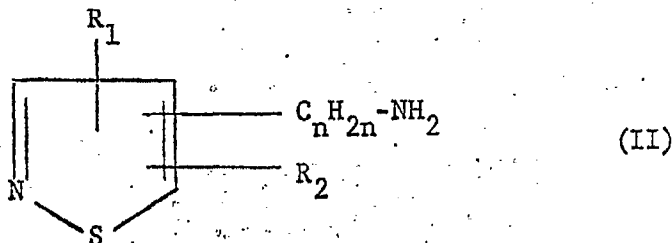
1. Procedimiento para la obtención de compuestos de isotiazolilo de fórmula general I



5. en la que  $R_1$  y  $R_2$ , independientes entre si, significan hidrógeno o un resto de alquilo inferior,  $R_3$  y  $R_4$ , independientes entre si significan hidrógeno, un resto de alquilo inferior, o los restos  $R_3$  y  $R_4$  juntos significan un resto de alquilo inferior mediante el cual los átomos de nitrógeno a el enlazado están separados como mínimo por 2 átomos de carbono, donde cada uno de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  y la cadena lateral



10. se pueden encontrar en una de las posiciones 3, 4 y 5, y  $n$  representa un número entero de 1 - 4, sus compuestos tautomeros y sales, caracterizado porque un 4-aminoalquilisotiazol de fórmula general II

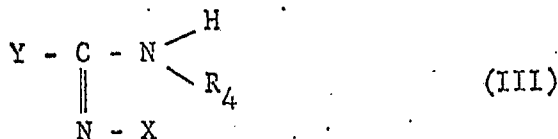


15. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados indicados bajo la fórmula I, o sus sales, se hace reaccionar con un compues-

Dez

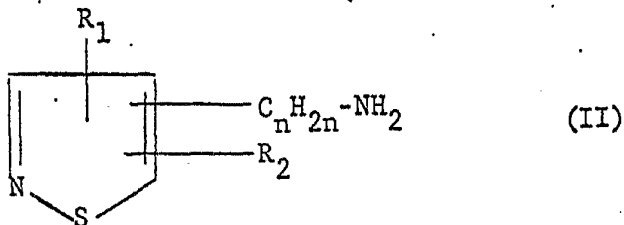


to de fórmula general III

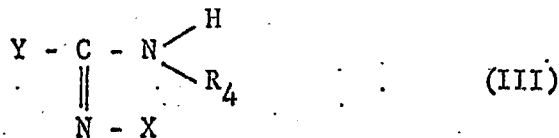


5. o sus sales, donde X significa el resto  $R_3$ , o X e Y junto con el enlace doble CN forman un enlace triple CN (grupo nitrilo, ó Y significa un resto dissociable, o un grupo amino ó alquilo inferior-amino, en caso deseado un compuesto obtenido se transforma dentro del margen definido en otro compuesto y, en caso deseado, los compuestos libres obtenidos se transforman en una sal y/o, si se desea, la mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros.
- 10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



15. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y n tienen el significado definido en la reivindicación 1, o sus sales, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



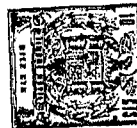
Re



- o sus sales, donde X significa el resto  $R_3$ , ó X e Y junto con el doble enlace CN forman un enlace triple CN (grupo nitrilo), ó Y significa un resto alquilo inferior-mercapto, alcosi inferior o un resto pirazolo, o un grupo amino o alquilo inferior animo, en caso deseado un compuesto obtenido se transforma dentro del margen definido en otro compuesto y, en caso deseado, los compuestos libres obtenidos se transforman en una sal y/o, si se desea, la mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros.
- 5.
10. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como compuesto de fórmula general III se emplea una S-alquilo inferior-isotioúrea.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como compuesto de fórmula general III se emplea una O-alquilo inferior-isourea.
15. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como compuesto de fórmula general III se emplea una cianamida.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como compuesto de fórmula general III se emplea un l-guanil-pirazol.
20. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como compuesto de fórmula general III se emplea una guanidina o bien una sal de la misma.

Rey





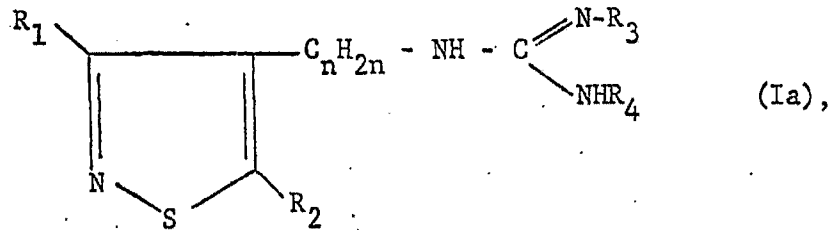
compuesto obtenido se transforma dentro del margen definido en otro compuesto y, en caso deseado, los compuestos libres obtenidos se transforman en una sal y/o, si se desea, la mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros.

5. 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque como compuesto de fórmula general IV se emplea un compuesto en el que Z significa el grupo alquilo inferior- $O-C-NR_3$  ó alquilo inferior- $S-C-NR_3$ .
10. 12. Procedimiento según las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado porque para la aminólisis o bien amonólisis se emplea amoniaco o bien sales cededoras in situ de aminas primarias o compuestos complejos.
15. 13. Procedimiento según las reivindicaciones 10, 11 y 12, caracterizado porque para la amonólisis se emplea sulfato de amonio.
14. 14. Procedimiento según las reivindicaciones 10, 11 y 12, caracterizado porque para la aminólisis se emplea sulfato metilamónico.
20. 15. Procedimiento según las reivindicaciones 10, 11 y 12, caracterizado porque para la amonólisis se emplea hexametilentetramina.
16. 16. Procedimiento según las reivindicaciones 10 - 15, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula gene-

Pej

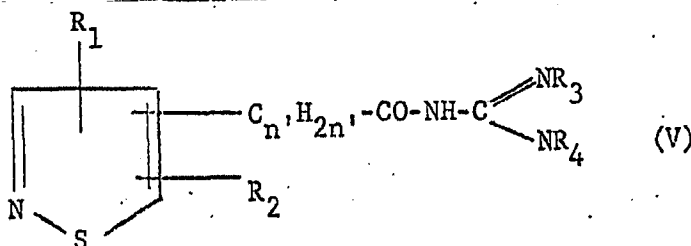


ral Ia



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1, sus compuestos tautómeros y sales.

5. 17. Procedimiento según las reivindicaciones 10 - 15, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general Ia, en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significan hidrógeno, sus compuestos tautómeros y sales.
10. 18. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque para la obtención de un compuesto de fórmula general I, un compuesto de fórmula general V



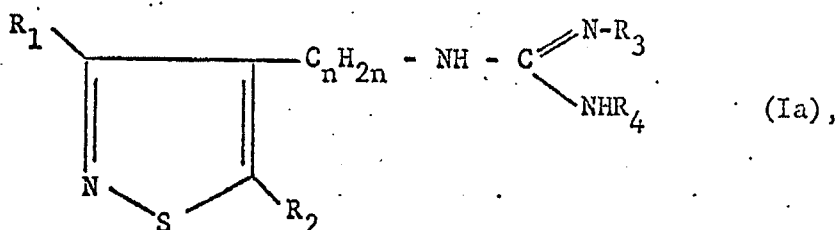
15. o en sus sales, donde  $n'$  representa el número 0, 1, 2 ó 3, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, el grupo carbonilo se reduce a un grupo metileno, en caso deseado un compuesto obtenido se transforma dentro del margen definido en otro compuesto y, en caso deseado, los compuestos libres obtenidos se transforman en una sal y/o, si
20. se desea, la mezcla de isómeros se separa en los diferentes

Rey



isómeros.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidruros de metal ligero sencillos o complejos.
5. 20. Procedimiento según las reivindicaciones 18 y 19, caracterizado porque la reducción se efectúa con borohidruros o hidruros de metal alcalino o metal alcalino térreo-aluminio.
21. Procedimiento según las reivindicaciones 18, 19 y 20, caracterizado porque la reducción se efectúa con litio, anhídrido de sodio o magnesio-aluminio.
10. 22. Procedimiento según las reivindicaciones 18, 19, 20 y 21, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general Ia

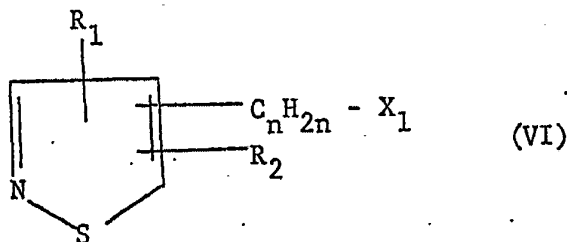


15. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1, sus compuestos tautómeros y sales.
23. Procedimiento según las reivindicaciones 18, 19, 20 y 21, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general Ia, en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, sus compuestos tautómeros y sales.
- 20.

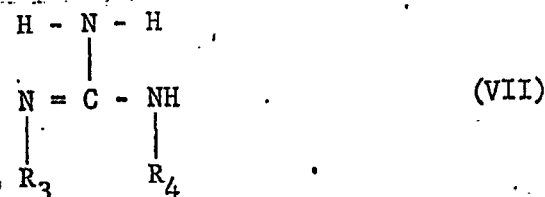
*De*



24. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque para la obtención de un compuesto de fórmula I, un compuesto de fórmula general VI



5. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, y  $X_1$  significa un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, se hace reaccionar con una guanidina de fórmula general VII,



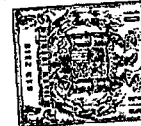
10. en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, o sus sales, y, en caso deseado, un compuesto obtenido se transforma dentro del margen definido, en otro compuesto y, en caso deseado, los compuestos libres obtenidos se transforman en una sal y/o, si se desea, la mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros.

15.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque se emplean los productos de partida de la fórmula VI indicada en la reivindicación 24, donde  $X_1$  significa un grupo hidroxilo esterizado con un ácido inorgánico fuerte o un ácido sulfónico orgánico.

20.

*De*



26. Procedimiento según las reivindicaciones 24 y 25 caracterizado porque se emplean los productos de partida de la fórmula VI, en la que  $X_1$  significa un grupo hidroxil esterificado con un hidrácido halogenado o ácido sulfúrico, o un ácido alcano inferior- o bencenosulfónico.
- 5.
27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 24, 25 o 26, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de agentes de condensación.
28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 24, 25, 26 ó 27, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o bien bases de nitrógeno terciarias.
- 10.
29. Procedimiento según las reivindicaciones 24 - 28, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general Ia, en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1, sus compuestos tautómeros y sales.
- 15.
30. Procedimiento según las reivindicaciones 24 - 28, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general Ia, en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significan hidrógeno, sus compuestos tautómeros y sales.
- 20.
31. Procedimiento para la obtención de compuestos de isotiazolilo, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.
- 25.

De

404879 - 34 -

14



Esta Memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

*pe*

Madrid, 14 JUL 1972

CIBA-GEIGY A.G.

I. GOMEZ ACEBO Y MODET

p p Firmado: J. Suarez Diaz

*Jesús Suárez*