

PATENTE DE INVENCION



425936

Int. Cl. C07D // A61K

*Memoria Descriptiva*

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIHISTAMINICOS

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

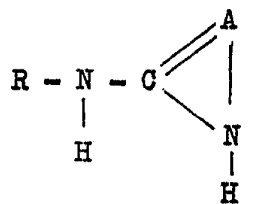
Esta invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de compuestos farmacológicamente activos, los cuales pueden existir como sales de adición pero que, por razones de conveniencia, se hará referencia en toda esta Memoria a los compuestos principales.



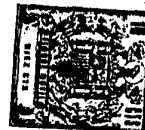
Se ha postulado durante bastante tiempo que la mayoría de las sustancias fisiológicamente activas dentro del cuerpo animal, en el transcurso de su actividad, se combinan con ciertos puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es un compuesto que se cree actúa de tal modo pero, puesto que las acciones de la histamina caen dentro de más de un tipo, se cree que existe más de un tipo de receptor de histamina. El tipo de acción de la histamina que es bloqueada por drogas llamadas normalmente "anti-histaminas" (de las cuales la mepiramina es un ejemplo típico) se cree que implica un receptor que ha sido designado como H-1. Otro grupo de sustancias recientemente ha sido descrito por Black et. al. (Nature 1972, 236, 385) que se distinguen por el hecho de que actúan como receptores de histamina de forma distinta al receptor H-1, habiendo sido designado estos receptores como receptores H-2. Este último grupo de sustancias, con alguna de las cuales se relaciona la presente invención, son de este modo de utilidad para inhibir ciertas acciones de histamina que no son inhibidas por las mencionadas "anti-histaminas". Las sustancias de esta invención pueden también ser de utilidad como inhibidores de ciertas acciones de la gastrina.

En toda esta Memoria, el término "alquilo inferior" quiere dar a entender un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

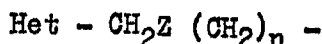
Los compuestos obtenidos por la presente invención pueden representarse por la siguiente fórmula general:



FORMULA I



en la que A es una cadena de 3 ó 4 átomos que o bien son todos ellos átomos de carbono o bien comprenden un átomo de azufre y/o uno o dos átomos de nitrógeno, cuya cadena comprende también una agrupación ceto, tiona o sulfona y puede estar sustituida por uno o dos grupos alquilo inferior, arilo o aralquilo, o de tal modo que la estructura resultante forme, con el átomo de carbono adyacente y los átomos de nitrógeno mostrados, un sistema bicíclico, siendo uno de los anillos un anillo fenilo; R es una agrupación de la estructura mostrada en la fórmula II:

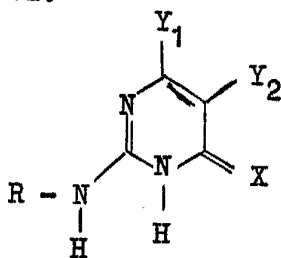


FORMULA II

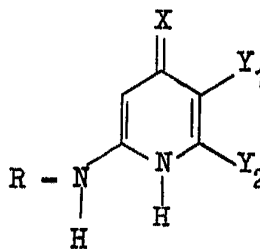
en la que Het es un anillo heterocíclico nitrogenado tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol o tiadiazol, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, preferiblemente metilo, amino, hidroxilo o halógeno; Z es azufre o un grupo metileno; y n es 2 ó 3.

Podrá entenderse que, puesto que las estructuras anulares formadas son sistemas potencialmente tautoméricos, la fórmula I mostrada es solamente una de varias representaciones posibles.

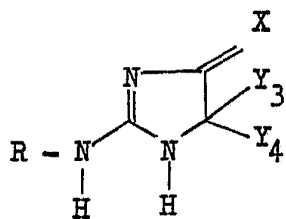
Clases particularmente importantes de compuestos obtenidos por la invención y que caen dentro del alcance de la fórmula I, son los compuestos de las siguientes fórmulas III a VI:



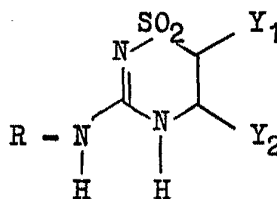
FORMULA III



FORMULA IV



FORMULA V



FORMULA VI

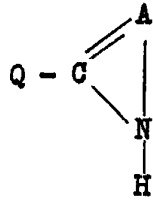
En donde R se define como anteriormente en la fórmula I, X es oxígeno o azufre, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo o Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub>, junto con los átomos de carbono adyacentes, pueden formar un anillo fenilo, e Y<sub>3</sub> e Y<sub>4</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo.

Compuestos particularmente útiles de fórmula I y III a VI, son aquellos en los cuales Het es imidazol, sustituido opcionalmente por metilo. Igualmente, es preferible que n sea 2.

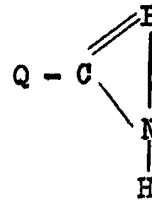
Compuestos específicos que han resultado poseer utilidad, son:

- 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/4-pirimidona,
- 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/5-etil-6-metil-4-pirimidona,
- 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/5-bencil-6-metil-4-pirimidona,
- 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/(1H)-pirid-4-ona y
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/5,6-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dióxido.

El procedimiento de la invención para preparar tales compuestos, comprende la reacción de un compuesto de fórmula VII u VIII:



FORMULA VII



FORMULA VIII

5 en donde A tiene el mismo significado que en la fórmula I, B es una cadena de 3 ó 4 átomos que o bien son todos ellos átomos de carbono o bien comprenden un átomo de azufre y/o 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuya cadena comprende también una agrupación ceto o tiona protegida, y Q es una agrupación reactiva tal como halógeno, metanosulfonilo, tiol o alquiltio tal como metiltio, con un compuesto amino de fórmula  $R^1NH_2$  en donde  $R^1$  puede tener el mismo significado que R en la fórmula I o puede ser un grupo tal que el producto de su reacción con el compuesto de fórmula VI ó VII pueda convertirse mediante una o más reacciones a un compuesto de fórmula I.

10 La producción de los compuestos de fórmula  $RNH_2$  se describe en las Patentes británicas Nos. 1.305.547 y 1.338.169.

15 Como anteriormente se ha establecido, los compuestos representados por la fórmula I han demostrado tener actividad farmacológica en el cuerpo animal como antagonistas de ciertas acciones de histamina que no son bloqueadas por las sustancias "anti-histaminas" tales como la mepiramina. Por ejemplo, se ha encontrado que los 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 la histamina sobre otros tejidos que, de acuerdo al artículo antes mencionado de Black et. al., son receptores H-2. Ejemplos de

20

25



tales tejidos son el corazón perforado y aislado del cobayo, el atrio recto aislado del cobayo y el útero aislado de la rata. Los compuestos de la invención han demostrado también inhibir la secreción de ácido gástrico estimulada por la penta-  
gastrina o por alimentos.

5

El nivel de actividad encontrado para las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención, se ilustra por la gama de dosificación eficaz en la rata anestesiada, como antes se ha mencionado de 2 a 256 micromoles por kg, por vía intravenosa. La mayoría de los compuestos de la presente invención producen una inhibición del 50 % en este ensayo, a una dosis de 5 a 20 micromoles por kg.

10

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 con un ácido farmacéuticamente aceptable, y en asociación con un vehículo farmacéutico para dicho compuesto.

15

Dichas sales de adición incluyen las formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y maléico.

20

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, sólido o líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sucrosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarebes, aceite de cacahuate, aceite de oliva, agua y análogos.

25

Puede emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, si se emplea un vehículo sólido, la prepara-

30



5 ción puede ser tableteada, colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet, o en forma de un sello o comprimido. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero con preferencia será de 25 mg a 1 g aproximadamente. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede tener la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no.

10 Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante técnicas convencionales que comprenden procesos tales como mezclado, granulado y comprimido o disolución de los ingredientes, de forma apropiada a la preparación deseada.

15 El ingrediente activo estará presente en la composición en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de la histamina. La vía de administración puede ser oral o parenteral.

20 Con preferencia, cada unidad de dosificación contendrá al ingrediente activo en una cantidad de 50 a 250 mg aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad de 100 a 200 mg aproximadamente.

El ingrediente activo se administrará preferiblemente en dosis iguales de 1 a 3 veces por día. El régimen de dosificación diaria será preferiblemente de 150 a 750 mg aproximadamente, más preferiblemente de 300 a 600 mg aproximadamente.

25 En ciertos casos, pueden incluirse en la composición otros compuestos farmacológicamente activos. Convenientemente, la composición se preparará en una forma de unidad de dosificación adecuada al modo deseado de administración, por ejemplo, como una tableta, cápsula, solución inyectable o como una crema para administración local.

30



La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/  
-4-pirimidona

5

Una mezcla íntima de 2,6 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5(4)-metilimidazol y 1,4 g de 2-metiltio-4-pirimidona, se calienta a 150°C en un periodo de 30 minutos y a continuación a 150-160°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se tritura con agua para dar la base en bruto, la cual se filtra y se disuelve en ácido clorhídrico 5N. La evaporación hasta sequedad, seguido por recristalización del residuo en etanol acuoso, proporciona el dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)-etilamino/4-pirimidona (2,1 g), p.f. 246-248°C.

10

15

(Encontrado: C, 39,25; H, 5,2; N, 20,4; S, 9,6; Cl, 20,5;  $C_{11}H_{17}Cl_2N_5OS$  requiere: C, 39,1; H, 5,1; N, 20,7; S, 9,5; Cl, 20,95).

20

La recristalización de la base en bruto inicial en etanol/agua, proporciona la base pura, p.f. 219-221°C.

EJEMPLO 2

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilami-  
no/6-metil-4-pirimidona

25

La reacción de 4,5 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil/5(4)-metilimidazol con 2,7 g de 6-metil-2-metiltio-4-pirimidona, por el método descrito en el ejemplo 1, proporciona el dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/6-metil-4-pirimidona, p.f. 247-250°C (en etanol).

30

(Encontrado: C, 41,1; H, 5,7; N, 19,8; S, 8,9; Cl, 19,8;  $C_{12}H_{19}Cl_2N_5OS$  requiere: C, 40,9; H, 5,4; N, 19,9; S, 9,1;



Cl, 20,1).

EJEMPLO 3

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino  
-5,6-dimetil-4-pirimidona

5 La reacción de 4,1 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-  
5(4)-metilimidazol con 2,6 g de 5,6-dimetil-2-metiltio-4-piri-  
midona, según el método descrito en el ejemplo 1, proporciona  
el dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etil-  
amino-5,6-dimetil-4-pirimidona, p.f. 235-237°C (en metanol).  
10 (Encontrado: C, 42,8; H, 6,0; N, 18,7; S, 8,6; Cl, 18,8;  
C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> requiere: C, 42,6; H, 5,8; N, 19,1; S, 8,75;  
Cl, 19,4).

EJEMPLO 4

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{4}$ -(4-imidazolil)butilamino-4-pirimidona

15 La reacción de 2,1 g de 4(5)-(4-aminobutil)imidazol  
con 1,4 g de 2-metiltio-4-pirimidona, por el método descrito  
en el ejemplo 1, proporciona el dihidrocloruro de 2- $\sqrt{4}$ -(4-imi-  
dazolil)butilamino-4-pirimidona, p.f. 215-22°C (en etanol).  
(Encontrado: C, 43,15; H, 5,6; N, 22,5; Cl, 22,8; C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O  
20 requiere: C, 43,15; H, 5,6; N, 22,9; Cl, 23,2).

EJEMPLO 5

Dihidrocloruro de 4- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilami-  
no-2-tiopirimidona

25 Se calienta bajo reflujo durante 12 horas, una solu-  
ción de 7,4 g de 4(5)- $\sqrt{2}$ -(2-aminoetil)tiometil-5-(4)-metil-imi-  
dazol y 4,1 g de 2,4-dimercaptopirimidina en 150 ml de agua.  
Después de enfriar, el aceite precipitado se separa por decan-  
tación, se lava con agua (3 x 50 ml) y se disuelve en ácido  
clorhídrico 2N. La solución se evapora hasta sequedad y el re-  
sido se recristaliza en etanol para dar dihidrocloruro de



4- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/2-tiopirimidona,  
p.f. 254-257°C.

(Encontrado: C, 37,2; H, 4,9; N, 19,7; S, 18,0;  $C_{11}H_{17}Cl_2N_5S_2$   
requiere: C, 37,3; H, 4,8; N, 19,8; S, 18,1).

5

EJEMPLO 6

4- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/2-pirimidona

10

Se calienta en un baño de vapor de agua durante 40 minutos, una solución de 1 g de dihidrocloruro de 4- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/2-tiopirimidona y 0,35 g de ácido cloroacético en 5 ml de agua. Se añaden entonces 8 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calienta la solución bajo reflujo durante 2 horas y se evapora entonces hasta sequedad. El aceite residual se disuelve en 5 ml de agua basificada con hidróxido amónico y el precipitado se lava con agua caliente para dar 4- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/2-pirimidona, p.f. 249-251°C.

15

(Encontrado: C, 49,5; H, 5,6; N, 26,3; S, 18,0;  $C_{11}H_{15}N_5OS$   
requiere: C, 49,8; H, 5,7; N, 26,4; S, 18,1).

EJEMPLO 7

20

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/2-imidazolina-4-ona

25

Una solución de 3,4 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5-(4)-metilimidazol y 2,6 g de hidroyoduro de 2-metiltio-2-imidazolin-4-ona en 20 ml de etanol seco, se deja reposar a temperatura ambiente durante 4 días. El producto en bruto se filtra, se disuelve en ácido clorhídrico diluido y la solución se basifica con una solución acuosa de carbonato potásico para dar 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/2-imidazolin-4-ona, p.f. 224-225°C (descomposición). El dihidrocloruro, p.f. 226-228°C (descomposición), se obtiene disolviendo la

30



base en ácido clorhídrico diluido, evaporando hasta sequedad y recristalizando el residuo en etanol acuoso.

(Encontrado: C, 31,1; H, 5,4; N, 21,45; S, 9,7; Cl, 21,6;  
C<sub>10</sub>N<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS requiere: C, 36,8; H, 5,25; N, 21,5; S, 9,8;  
Cl, 21,7).

EJEMPLO 8

2-√2-(4-metil)-5-imidazolilmetiltio)etilamino/2-4(1H)-quinazolinona

La reacción de una mezcla íntima de 2,6 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5(4)-metilimidazol con 1,9 g de 2-metil-4(1H)-quinazolinona, a 120°C, durante 4 horas y media, proporciona 2,7 g de la base en bruto la cual se acidifica con ácido clorhídrico, como se ha descrito en el ejemplo 1, para dar, tras recristalización en etanol/éter, dihidrocloruro de 2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/2-4(1H)-quinazolinona, p.f. 249-252°.

(Encontrado: C, 45,8; H, 4,9; N, 17,8; S, 8,1 C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS requiere: C, 46,4; H, 4,9; N, 18,0; S, 8,3).

EJEMPLO 9

2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/6-n-propil-4-pirimidona

La reacción de 5 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5(4)-metilimidazol con 5 g de 6-n-propil-2-metiltio-4-pirimidona, por el método descrito en el ejemplo 1, proporciona un dihidrocloruro higroscópico de 2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/6-n-propil-4-pirimidona, p.f. 125-130°C (cristalizado en butanol/éter).

(Encontrado: C, 44,3; H, 6,2; N, 18,3; S, 8,2; Cl, 18,7.  
C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS requiere: C, 44,2; H, 6,1; N, 18,4; S, 8,4;  
Cl, 18,6).



EJEMPLO 10

Dihidrocioruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/5-etil-6-metil-4-pirimidona

5 La reacción de 2 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5-(4)-metilimidazol con 1,46 g de 5-etil-6-metil-2-metiltio-4-pirimidona, por el método descrito en el ejemplo 1, proporciona el dihidrocioruro de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)-etilamino/5-etil-6-metil-4-pirimidona, p.f. 203-207°C (cristalizado en isobutanol).

10 (Encontrado: C, 43,6; H, 6,1; N, 17,9; S, 8,0; Cl, 18,5.

$C_{14}H_{23}Cl_2N_5O_6$  requiere: C, 44,2; H, 6,1; N, 18,5; S, 8,4; Cl, 18,6).

EJEMPLO 11

15 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/5-metil-2-imidazolin-4-ona

20 Se calienta bajo reflujo durante 1 hora y media, una solución de 15 g de 5-metil-2-tiohidantoina y 16,3 g de yoduro de metilo en 130 ml de etanol seco, tras lo cual se deja reposar a 0°C durante la noche. El producto cristalino se filtra y se lava con éter para dar 17,8 g de hidroyoduro de 2-metiltio-5-metil-2-imidazolin-4-ona, p.f. 170-173°C.

25 Una solución de 2,7 g de este hidroyoduro, 2,5 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5(4)-metilimidazol y 1 g de trietilamina, en 20 ml de etanol seco, se deja reposar a temperatura ambiente durante 10 días. El producto en bruto resultante (1,6 g, p.f. 218°C) se disuelve en ácido clorhídrico y la solución se basifica con una solución acuosa saturada de carbonato potásico para dar 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/5-metilimidazolin-4-ona hidratada, p.f. 216-220°C.

30 (Encontrado: C, 48,5; H, 6,4; N, 25,4; S, 11,9.  $C_{11}H_{17}N_5OS$



$1/3 \text{ H}_2\text{O}$  requiere: C, 48,3; H, 6,5; N, 25,6; S, 11,7).

EJEMPLO 12

5,5-dimetil-2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{2}$ -imidazolin-4-ona

5 Se convierten 14,4 g de 5,5-dimetil-2-tioidantoina en 17,4 g de hidroyoduro de 2-metiltio-5,5dimetil-2-imidazolin-4-ona, p.f. 187-189°C, según el método descrito en el ejemplo 11. Una solución de 5,7 g de este hidroyoduro y 6,85 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5(4)-metilimidazol en 45 ml de etanol seco, se deja reposar a temperatura ambiente durante 4 10 días. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en agua para dar 3,1 g de 5,5-dimetil-2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etilamino $\sqrt{2}$ -imidazolin-4-ona, p.f. 232-236°C. La ulterior recristalización en agua pro- 15 porciona una muestra analítica, p.f. 235-237°C.

(Encontrado: C, 50,9; H, 6,9; N, 24,8; S, 11,4;  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$  requiere: C, 51,2; H, 6,8; N, 24,9; S, 11,4).

EJEMPLO 13

5-bencil-2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{2}$ -imidazolin-4-ona

20 Se convierte 5-bencil-2-tioidantoina a hidroyoduro de 2-metiltio-5-bencil-2-imidazolin-4-ona (p.f. 192-194°C) según el método descrito en el ejemplo 11.

25 Una solución de 2,5 g de este hidroyoduro, 1,9 g de 4(5)-(2-aminoetil)-tiometil-5(4)-metilimidazol y 0,74 g de trietilamina, en 15 ml de etanol seco, se deja reposar a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se disuelve el residuo en 25 ml de isopropanol y la solución resultante se vierte en 200 ml de éter 30 para dar 1,23 g de 5-bencil-2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetil-



tio)etilamino/2-imidazolín-4-ona, p.f. 104-107°C.

EJEMPLO 14

Dihidrocioruro de 2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilami-  
no/pirimid-4-tiona

5 Una mezcla de 5 g de 2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetil-  
tio)etilamino/4-pirimidona y 4 g de pentasulfuro de fósforo,  
en 150 ml de piridina, se calienta bajo reflujo, con agita-  
ción, durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta  
sequedad, se hierve con agua durante 30 minutos y se evapora  
10 de nuevo hasta sequedad. El residuo se disuelve en hidróxido  
amónico diluido, se lava la solución con cloroformo y la capa  
acuosa se evapora hasta sequedad. Se añade al residuo ácido  
clorhídrico concentrado para dar un sólido amarillo pálido,  
el cual se disuelve en agua caliente, se filtra y el filtrado  
15 se acidifica con ácido clorhídrico concentrado para dar di-  
hidrocioruro de 2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/4-  
pirimid-4-tiona, p.f. 245-247°C.

(Encontrado: C, 37,0; H, 4,9; N, 19,55; S, 17,7;  $C_{11}H_{17}Cl_2N_5S_2$   
requiere: C, 37,3; H, 4,8; N, 19,8; S, 18,1).

20 EJEMPLO 15

2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/(1H)-pirid-6-ona

Se calienta con agitación a 160°C, durante 4 horas,  
una mezcla de 20 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5(4)-metil-  
imidazol y 11,9 g de 2-bromo-6-etoxi-piridina. Después de en-  
25 friar, la mezcla de reacción se disuelve en ácido bromhídrico  
acuoso al 20 % y la solución se extracta con éter para recupe-  
rar 2-bromo-6-etoxipiridina sin reaccionar. La capa acuosa se  
basifica con carbonato potásico, se extracta con cloroformo y  
el extracto combinado se lava con agua y se seca ( $MgSO_4$ ). Des-  
30 pués de separar el cloroformo, el residuo se cromatografía so-



bre gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo para separar impurezas y luego con acetato de etilo/metanol/cloroformo (4:1:2) para eluir el producto requerido. La evaporación del eluado proporciona 2-etoxi-6- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/piridina como un aceite el cual, tras tratamiento con una solución de ácido pícrico en etanol, proporciona el dipicrato, p.f. 172°C.

Una solución de 3,4 g de base de esta etoxipiridina en 100 ml de ácido clorhídrico 5N, se calienta bajo reflujo durante 2 horas y media. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, el residuo se disuelve en una cantidad mínima de agua, se basifica la solución con carbonato potásico acuoso, se lava una vez con el cloroformo y se deja reposar a 0°C durante la noche. Se recogen cristales de 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/(1H)-pirid-6-ona que se recristalizan en agua para dar el producto puro, p.f. 85°C.

(Encontrado: C, 54,25; H, 6,0; N, 20,9; S, 11,9.  $C_{12}H_{16}N_4OS$  requiere: C, 54,5; H, 6,1; N, 21,2; S, 12,1).

#### EJEMPLO 16

2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino/(1H)-pirid-4-ona

Se calienta con agitación a 160°C, durante 3 horas, una mezcla de 7,6 g de 4(5)-(2-aminoetil)tiometil-5(4)-metilimidazol y 3,8 g de 2-bromo-4-piridona. Después de enfriar, la mezcla de reacción se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo/isopropanol (5:1) para separar la 2-bromo-4-piridona sin reaccionar y a continuación con isopropanol/etanol (5:1) para separar el producto. Después de la evaporación de los eluados combinados, el residuo se purifica adicionalmente mediante cromatografía intercambiadora de iones empleando resina IRA 400 (forma OH) y eluyen-

do primero con agua para separar la amina sin reaccionar y luego con ácido yodhídrico 1N para separar el producto. La evaporación de las fracciones ácidas y recristalización del residuo en isopropanol/acetato de etilo, proporcionan 2- $\sqrt{2}$ -  
5 (4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{7}$ -(1H)-pirid-4-ona, p.f. 208-210°C.

EJEMPLO 17

3- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolilmetiltio)etil)amino $\sqrt{7}$ -1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido

10 Una mezcla de 5,58 g de 3-metilmercapto-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido y 4,20 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tio-  
metil)imidazol, se calienta a 140-150°C durante 2 horas y se enfría a continuación. Tras la disolución en etanol y enfriamiento, se obtiene el producto en bruto como un sólido (5,67g)  
15 el cual se recristaliza en agua y luego en metanol para dar 3- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolilmetiltio)etil)amino $\sqrt{7}$ -1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido (4,30 g), p.f. 194,5 - 196°C.  
(Encontrado: C, 48,0; H, 5,0; N, 19,8; S, 18,2. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> requiere: C, 47,8; H, 4,9; N, 19,9; S, 18,3)

20 EJEMPLO 18

3- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -5,6-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dióxido

Una mezcla de 4 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tio-  
25 metil)imidazol y 4,2 g de 3-metiltio-5,6-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dióxido, se calienta en un baño de aceite a 140°C durante 4 horas. El producto se cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo-etanol (3:2) como eluyente y por último se recristaliza en etanol-éter para dar 2,2 g de  
30 de 3- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -5,6-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dióxido, p.f. 146-147°C.

(Encontrado: C, 39,6; H, 6,0; N, 22,9.  $C_{10}H_{17}N_5O_2S_2$   
requiere: C, 39,6; H, 5,7; N, 23,1)

EJEMPLO 19

4-[2-((4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino)tiazolina-2-ona

5 Se calienta bajo reflujo, durante 1 hora, una solu-  
ción de 1,71 g de 4-metil-5-[(2-aminoetil)tiometil]imidazol  
y 1,33 g de tiazolidina-2-ona-4-tiona en 30 ml de metanol. La  
concentración, seguido por una recristalización sucesiva del  
residuo en metanol, etanol y etanol acuoso, proporciona 1 g de  
10 4-[2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etilamino]tiazolina-2-ona,  
p.f. 195-197°C.

(Encontrado: C, 44,2; H, 5,1; N, 20,5; S, 23,6.  $C_{10}H_{14}N_4OS_2$   
requiere: C, 44,4; H, 5,2; N, 20,7; S, 23,7).

EJEMPLO 20

15 3-[2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino]-6-metil-1,2,4-  
triazin-2H-5-ona

Una mezcla íntima de 7,64 g de 3-metiltio-6-metil-  
1,2,4-triazina y 8,75 g de 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimi-  
dazol, se calienta lentamente a 160°C y se mantiene a esta  
20 temperatura durante 1 hora. Después de enfriar, el sólido re-  
sultante se disuelve en 100 ml de ácido clorhídrico 2N, se  
filtra y el filtrado se basifica con una solución acuosa de  
carbonato potásico. El precipitado resultante se recoge, se  
lava con agua, se seca y se extracta en un extractor Soxhlet  
25 con metanol durante 16 horas. La solución metanólica se enfría  
para dar cristales de color ante-amarillo. La recristalización  
en dimetilsulfóxido proporciona 7,8 g de 3-[2-(4-metil-5-im-  
dazolilmetiltio)etilamino]-6-metil-1,2,4-triazin-2H-5-ona,  
p.f. 264-266°C (descomposición).

30 (Encontrado: C, 46,8; H, 5,7; N, 29,9; S, 12,0;  $C_{11}H_{16}N_6OS$



requiere: C, 47,1; H, 5,7; N, 30,0; S, 11,44).

EJEMPLO 21

3- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-2H-5-ona

5 Una mezcla íntima de 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimidazol (8,6 g) y 3-metiltio-triazin-2H-5-ona (6,68 g) se calienta lentamente a 120°C y se mantiene a esta temperatura durante 4 horas. Después de enfriar, el sólido resultante se recristaliza dos veces en n-propanol y dos veces en agua, para  
10 dar 3- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-etilamino $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-2H-5-ona, p.f. 238-238,5°C.

(Encontrado: C, 45,1; H, 5,55; N, 31,5; S, 11,9;  $C_{10}H_{14}N_6OS$  requiere: C, 45,1; H, 5,3; N, 31,6; S, 12,0).

EJEMPLO 22

15 2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{7}$ -5-bencil-6-metil-4-pirimidona

Se disuelven en 30 ml de agua, 6 g de 5-bencil-6-metiltiouracilo y 1,06 g de hidróxido sódico. La solución se enfría y se añaden con agitación 60 ml de etanol y 3,67 g de  
20 yoduro de metilo. La mezcla se calienta a 60°C durante media hora, se enfría y el sólido resultante se recoge y se lava con agua. Se obtiene una segunda cosecha de sólido por acidificación del filtrado a pH 4 con ácido acético. La recristalización en etanol produce 5,53 g de 5-bencil-6-metil-2-metiltio-  
25 4-pirimidona, p.f. 220-221,5°C.

Una mezcla íntima de 1,28 g de 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimidazol y 1,84 g de 5-bencil-6-metil-2-metiltio-  
30 4-pirimidona, se calienta a 150-160°C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas y media. La mezcla se enfría, se lava con agua y se recristaliza en isopropanol para dar 1,82 g



de 2-[2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino]-5-bencil-6-metil-4-pirimidona, p.f. 140-141,5°C.

(Encontrado: C, 61,7; H, 6,6; N, 18,5; S, 8,20;  $C_{19}H_{23}N_5OS$  requiere: C, 61,8; H, 6,3; N, 18,95; S, 8,68).

5

EJEMPLO 23

2-[2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino]-4-quinolona

Se calientan conjuntamente a 150-160°C (temperatura del baño de aceite) durante 3 horas, 3,72 g de 2-cloro-4-etoxiquinolona y 3,1 g de 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimidazol. El residuo, tras enfriar, se lava con agua y se seca. La purificación se efectúa por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, empleando como eluente acetato de etilo - 5% de metanol) y cristalización en acetona para dar 1,86 g de 2-[2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino]-4-etoxiquinolona, p.f. 152,5-153,5°C.

10

15

(Encontrado: C, 63,2; H, 6,5; N, 16,1; S, 9,1.  $C_{18}H_{22}N_4OS$  requiere: C, 63,1; H, 6,5; N, 16,4; S, 9,4).

Se refluje conjuntamente, durante 17 horas, 1,69 g de 2-[2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino]-4-etoxiquinolona y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se evapora hasta sequedad, se disuelve el residuo en agua y se basicifica con carbonato potásico. El aceite precipitado se separa por decantación, se lava con agua y se cristaliza en isopropanol-agua, para dar 2-[2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino]-4-quinolona, p.f. 121-124°C.

20

25

(Encontrado: C, 60,1; H, 5,7; N, 17,1; S, 9,9;  $C_{16}H_{18}N_4OS$  requiere: C, 61,1; H, 5,8; N, 17,8; S, 10,2).

EJEMPLO 24

4-[4-(4-imidazolil)butilamino]-2-tiopirimidona

30

La reacción de 2,8 g de 4(5)-(4-aminobutil)imidazol



con 1,44 g de 2,4-dimercaptopyrimidina, por el método descrito en el ejemplo 5, proporciona 4-[4-(4-imidazolil)butilamino]-2-tiopirimidona, p.f. 209-211°C. (en n-propanol).

(Encontrado: C, 51,4; H, 6,3; N, 27,0; S, 13,0  $C_{11}H_{15}N_5S$ .

5 0,4 H<sub>2</sub>O requiere: C, 51,6; H, 6,3; N, 27,35; S, 12,5).

EJEMPLO 25

La reacción de 2-metiltio-4-pirimidona, por el procedimiento del ejemplo 1, con los siguientes compuestos:

- 4-[2-aminoetil]tiometilimidazol
- 10 4-(2-aminoetil)tiometil-5-bromoimidazol
- 4-[3-aminopropil]tiometilimidazol
- 2-(2-aminoetil)tiometil-3-bromopiridina
- 2-(2-aminoetil)tiometil-3-hidroxipiridina
- 2-(2-aminoetil)tiometil-3-metilpiridina
- 15 2-(2-aminoetil)tiometil-3-aminopiridina
- 2-[2-aminoetil]tiometiltiadiazol
- 2-(4-aminobutil)tiazol
- 3-[2-aminoetil]tiometilisotiazol
- 3-(2-aminoetil)tiometil-4-bromoisotiazol
- 20 2-amino-5-(2-aminoetil)tiometil-1,3,4-tiadiazol

proporciona los siguientes productos:

- 2-[2-(4-imidazolilmetiltio)etilamino]-4-pirimidona
- 2-[2-(4-bromo-5-imidazolilmetiltio)etilamino]-4-pirimidona
- 25 2-[3-(4-imidazolilmetiltio)propilamino]-4-pirimidona
- 2-[2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etilamino]-4-pirimidona
- 2-[2-(3-hidroxi-2-piridilmetiltio)etilamino]-4-pirimidona
- 2-[2-(3-metil-2-piridilmetiltio)etilamino]-4-pirimidona
- 30 2-[2-(3-amino-2-piridilmetiltio)etilamino]-4-pirimidona



- 2-√2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino/4-pirimidona
- 2-√4-(2-tiazolil)butilamino/4-pirimidona
- 2-√2-(3-isotiazolilmetiltio)etilamino/4-pirimidona
- 2-√2-(4-bromo-3-isotiazolilmetiltio)etilamino/4-pirimidona
- 5 2-√2-(2-amino-5-(1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etilamino/4-pirimidona.

EJEMPLO 26

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
10 2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)-etil-amino/4-pirimidona	150 mg
Sucrosa	75 mg
Almidón	25 mg
Talco	5 mg
Acido esteárico	2 mg

15 Los ingredientes fueron tamizados, mezclados e introducidos en una cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 27

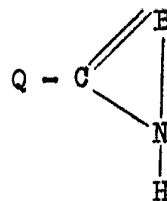
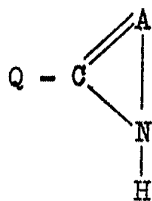
<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
20 2-√2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)-etilamino/5-bencil-6-metil-4-pirimidona	200 mg
Lactosa	100 mg.

Los ingredientes fueron tamizados, mezclados e introducidos en una cápsula de gelatina dura.

N O T A  
=====

25 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento  
30 corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Inglaterra con los nos. y fechas siguientes: 21.603/73 de 3 de mayo





5

en la que A se define como anteriormente, B es una cadena de tres o cuatro átomos que o bien son todos ellos átomos de carbono o bien comprenden un átomo de azufre y/o uno o dos átomos de nitrógeno, cuya cadena comprende también una agrupación ceto, tiona o sulfona, protegida, y puede estar sustituida por uno o dos grupos alquilo inferior, arilo o aralquilo, o de tal modo que la estructura resultante forme, con el átomo de carbono adyacente y los átomos de nitrógeno mostrados, un sistema bicíclico, uno de cuyos anillos es un anillo fenilo; y Q es halógeno o un grupo metanosulfonilo, tiol o alquiltío; con un compuesto amino de fórmula:

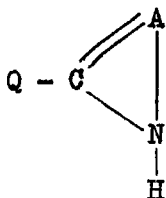
10



15

en la que R' tiene el mismo significado que R o es un grupo tal que el producto de dicha reacción puede convertirse a un compuesto de fórmula (I).

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



20

en la que A se define como anteriormente y Q es bromo, tiol o metiltío, con un compuesto amino de fórmula:





en la que R se define como anteriormente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimidazol con 2-metiltio-4-pirimidona.

5

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimidazol con 5-etil-6-metil-2-metiltio-4-pirimidona.

10

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimidazol con 5-bencil-6-metil-2-metiltio-4-pirimidona.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimidazol con 2-bromo-4-piridona.

15

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 5-(2-aminoetil)tiometil-4-metilimidazol con 3-metiltio-5,6-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dióxido.

20

8.- Procedimiento para preparar compuestos antihistamínicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 7 JUN. 1974

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. RÓMEZ ACEDO Y MODET

p. p. Firmado: L. Gascó Fernández