

PATENTE DE INVENCION

RI 58

435540

Int. Cl.: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS
ANTIHIISTAMINICOS

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

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos farmacológicamente activos. Los compuestos obtenidos por la invención pueden existir como sales de adición de ácido pero, por conveniencia, se hará
5 referencia en toda esta memoria a los compuestos principa-

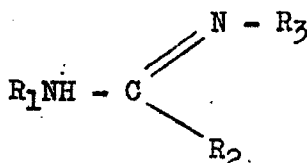
les.

La mayoría de las sustancias fisiológicamente activas ejercen sus acciones biológicas por interacción con puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es una sustancia de tal naturaleza y posee diversas acciones biológicas. Aquellas acciones biológicas de histamina que son inhibidas por drogas denominadas normalmente "antihistaminas", de las cuales la mepiramina constituye un ejemplo típico, son mediadas a través de receptores H_1 de histamina (Ash and Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother, 27, 427, (1966)). Sin embargo, otras acciones biológicas de histamina no son inhibidas por las "antihistaminas" y las acciones de este tipo que son inhibidas por un compuesto descrito por Black et al. (Nature, 236, 385 (1972)) y denominado burimamida, son mediadas a través de receptores que son definidos por Black et al como receptores H_2 de histamina. Por lo tanto, los receptores H_2 de histamina se pueden definir como aquellos receptores de histamina que no son bloqueados por mepiramina pero si lo son por burimamida. Los compuestos que bloquean los receptores H_2 de histamina son conocidos como antagonistas H_2 de histamina.

El bloqueo de los receptores H_2 de histamina es de gran utilidad a la hora de inhibir las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por las "antihistaminas". Por lo tanto, los antagonistas H_2 de histamina son útiles, por ejemplo, como inhibidores de la secreción de ácido gástrico, como agentes anti-inflamatorios y como agentes que actúan sobre el sistema cardiovascular. En el tratamiento de ciertas condiciones, por ejemplo inflamación, resulta útil una combinación de antagonistas H_1 y H_2 de histamina.

Los compuestos obtenidos por el método de la presente invención, son antagonistas H₂ de histamina, pudiendo representarse por la siguiente fórmula general.

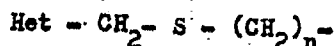
5



FORMULA I

10

en la que R₁ representa una agrupación de la estructura mostrada en la fórmula II:



FORMULA II

15

en la que Het es un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 ó 6 miembros, tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, isoxazol o triazol, que opcionalmente está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, halógeno o amino; n es 2 ó 3; R₂ es alquilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o mercapto, SR₄ ó, cuando R₃ es distinto a hidrógeno, NHR₅; R₃ es hidrógeno, alquilo inferior ó R₁; R₄ y R₅, iguales o diferentes, son alquilo inferior; y R₃ puede estar enlazado con R₄ ó R₅ para formar un anillo de 5 miembros adicional, tal como tiazolina o imidazolina; o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25

En toda esta memoria, por el término "alquilo inferior" se quiere dar a entender un grupo alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo.

30

Debe entenderse que la estructura ilustrada en la fórmula I es solo una de las diversas representaciones, abar-

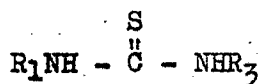
cando también la presente invención otras formas tautómericas.

En un grupo preferido de compuestos, n es 2 y en particular se prefiere que Het sea imidazol, opcionalmente sustituido por metilo o halógeno; tiazol; o isotiazol o piri-
5 dina opcionalmente sustituidos por metilo, hidroxilo o halógeno. Con preferencia, halógeno es cloro o bromo.

Series útiles de compuestos son aquellas en donde
a) R₃ es igual a R₁, b) R₂ es alquilamino inferior y c) R₂ es
alquiltio inferior. Ejemplos de compuestos específicos que
10 caen dentro del alcance de la presente invención, son:

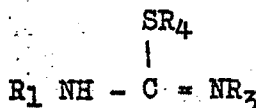
S-metil-N-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/isotiourea
N,N'-bis-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/acétamida.
N,N'-bis-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/N' metilguanidina.

Los compuestos de fórmula I en donde R₂ es SR₄ y
15 R₄ no forma un anillo de 5 miembros adicional, pueden prepararse por alquilación de una tiourea de fórmula III:



FORMULA III

20 en la que R₁ y R₃ se definen como anteriormente en la fórmula I, para dar una isotiourea de fórmula IV:



FORMULA IV

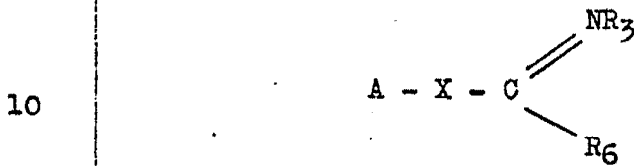
25 en la que R₄ es alquilo inferior. Esta reacción puede efectuarse convenientemente empleando cloruro de hidrógeno y el alcohol R₄OH, preferiblemente a una temperatura elevada cercana al punto de ebullición del alcohol R₄OH.

30 Alternativamente, la tiourea de fórmula III puede alquilarse usando un haluro de alquilo, tal como yoduro de

metilo, o un sulfato de alquilo, tal como sulfato de dietilo.

Las tioureas de fórmula III pueden prepararse por los metodos descritos e inter alia reivindicados en la patente británica N^o. 1.338.169 y OLS alemana N^o. 2.433.625.

5 Los compuestos de fórmula I distintos a aquellos en donde R₂ es alquiltio inferior, pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula V:



FORMULA V

en la que R₃ se define como en la fórmula I, R₆ es R₂ o NHR₁, R₁ y R₂ se definen como en la fórmula I excepto que cuando está presente R₄ el mismo está enlazado a R₃ para formar un anillo de 5 miembros, tal como un anillo tiazolina, A es alquilo inferior y X es oxígeno cuando R₆ es alquilo inferior o fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o mercapto y X es azufre cuando R₆ es SR₄, NHR₅ o NHR₁, con una amina de fórmula R₇ NH₂, en donde R₇ es R₁ cuando R₆ es R₂ y R₇ es alquilo inferior cuando R₆ es R₁NH y R₃ es distinto a hidrógeno.

20 Ejemplos de procedimientos particulares que caen dentro del anterior proceso general, son:

a) La preparación de compuestos de fórmula VI:

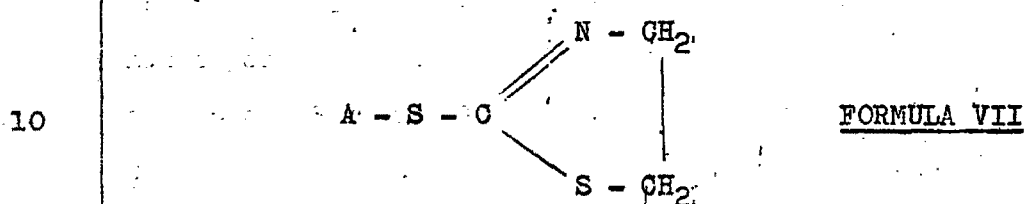


FORMULA VI

30 en la que R₁ se define como en la fórmula I, R₃ es alquilo inferior o R₁, en cuyo caso los grupos R₁ pueden ser iguales o distintos, y R₅ es alquilo inferior y R₃ puede estar enlazado

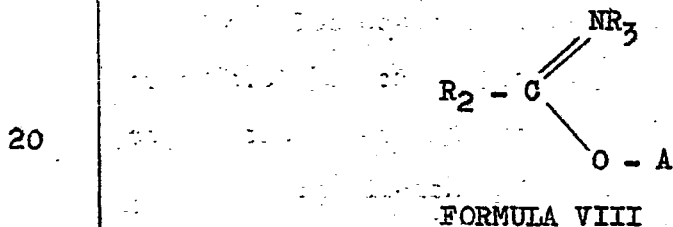
a) R_5 para formar un anillo de 5 miembros, por tratamiento de una isotiourea de fórmula IV en donde R_3 es R_1 , con una alquilamina inferior o con una amina de fórmula R_1NH_2 .

5 b) La preparación de compuestos de fórmula I, en donde R_2 es SR_4 y R_3 y R_4 están enlazados para formar un anillo de 5 miembros, por reacción de R_1NH_2 con una S-alquil(inferior)tiazolina de fórmula VII:



en la que A representa un grupo alquilo inferior.

15 c) La preparación de compuestos de fórmula I en donde R_2 es alquilo inferior o fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o mercapto, por reacción de una amina de fórmula R_1NH_2 con un iminoeter de fórmula VIII:



en la que A es un grupo alquilo inferior.

25 Los iminoeteres de fórmula VIII en donde R_3 es hidrógeno, pueden prepararse por reacción entre un nitrilo de fórmula R_2CN y un alcohol inferior AOH. Los iminoeteres de fórmula VIII en donde R_3 es R_1 , se generan por la reacción de una amina R_1NH_2 con un ortoester de fórmula $R_2-C-(OA)_3$.

30 Alternativamente, los compuestos de fórmula I en donde R_2 es mercaptofenilo, pueden prepararse por tratamiento

de la correspondiente hidroxibenzamidina con pentasulfuro de fósforo en un disolvente, tal como piridina.

Los compuestos de fórmula I bloquean los receptores H_2 de histamina, es decir inhiben las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por "antihistaminas" tal como mepiramina, pero son inhibidas por burimamida. Por ejemplo, los compuestos de esta invención han resultado inhibir la secreción, estimulada por histamina, de ácido gástrico de estómagos perforados de ratas anestesiadas con uretano, a dosis de 0,5 a 256 micromoles por kg, intravenosamente. Este procedimiento se indica en el artículo antes citado de Ash y Schild. La actividad de estos compuestos como antagonistas H_2 de histamina se demuestra también por su capacidad para inhibir otras acciones de histamina que, según el citado artículo de Ash y Schild, no son mediadas por receptores H_1 de histamina. Por ejemplo, inhiben las acciones de histamina en el atrio aislado del cobayo y en el útero aislado de la rata.

Los compuestos de esta invención inhiben la secreción basal de ácido gástrico y también la estimulada por pentagastrina o por alimentos.

En adición, los compuestos de esta invención muestran actividad inflamatoria en ensayos convencionales, tal como el ensayo del edema de la pata de rata, en donde el edema se induce por un irritante, reduciéndose el volumen de la pata de la rata por inyección subcutánea de dosis de un compuesto de fórmula I. En un ensayo convencional, tal como la medición de la presión sanguínea en el gato anestesiado, puede demostrarse también la acción de los compuestos de esta invención a la hora de inhibir la acción vasodilatadora de histamina. El nivel de actividad de los compuestos de esta inven-

ción se ilustra por la dosis eficaz que produce una inhibición del 50% de la secreción de ácido gástrico en la rata anestesiada y la dosis que produce una inhibición del 50% de la taquicardia, inducida por histamina, en el atrio aislado del cobayo.

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 el mismo. Dichas sales de adición incluyen aquellas con ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y maléico y se pueden formar convenientemente a partir de las correspondientes bases de fórmula I por procedimientos convencionales, por ejemplo tratando la base con un ácido en un alcohol inferior o mediante el empleo de resinas intercambiadoras de iones para formar la sal requerida, bien directamente a partir de la base o bien a partir de una sal de adición diferente.

Por lo tanto, la invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, así como métodos para bloquear los receptores H_2 de histamina que comprenden administrar un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéutico usado puede ser, por ejemplo, sólido o líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sucrosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de mag-

nesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares.

5 Se puede usar una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede tabletear, colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de pellet, o en forma de una pastilla o comprimido. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero con preferencia será de 25 mg a 1 g aproximadamente. Si 10 se usa un vehículo líquido, la preparación puede tener la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril contenido por ejemplo en una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

15 Las composiciones farmacéuticas se preparan por técnicas convencionales que implican procesos tales como mezclado, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, con arreglo a la preparación deseada.

20 El ingrediente activo estará presente en las composiciones en una cantidad eficaz para bloquear los receptores H_2 de histamina. La vía de administración puede ser oral o parenteral.

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

25 El ingrediente activo se administrará preferiblemente de 1 a 6 veces por día. El régimen de dosificación diaria será preferiblemente de 150 a 1500 mg, aproximadamente.

30 Convenientemente, la composición se preparará en una forma de dosificación adecuada al modo deseado de administración, por ejemplo como una tableta, cápsula, solución in-

yectable o como una crema o unguento para aplicación local.

La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos en los cuales todas las temperaturas se ofrecen en grados centígrados.

5

EJEMPLO 1

Hidroyoduro de S-Metil-N'- β -((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/ isotiourea

10

Una mezcla de 2,29 g de N'- β -((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/ tiourea y 1,56 g de yoduro de metilo en 45 ml de acetona conteniendo 5 ml de metanol, se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La concentración seguida por recristalización en alcohol isopropílico/eter de petróleo (p.e. 60/80°C), proporciona el compuesto del título (2,3 g); p.f. 128-131°C.

15

Encontrado: C, 28.8; H, 4.5; N, 14.8; S, 17.5; I, 33.8; $C_9H_{16}N_4S_2$.

Requiere: C, 29.0; H, 4.6; N, 15.1; S, 17.2; I, 34.1%.

EJEMPLO 2

20

Dihidroyoduro de N, S-Dimetil-N'- β -((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/ isotiourea

25

Se disuelven 10 g de N-metil-N'- β -((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/ isotiourea en 400 ml de metanol y se añaden 12,2 ml de ácido yodhídrico acuoso al 55%, seguido por 5,3 ml de yoduro de metilo. La solución se calienta bajo reflujo durante 4 horas y se concentra. El residuo se disuelve en 100 ml de metanol y se añade eter para proporcionar el producto del título como el dihidroyoduro (5,48 g); p.f. 185-186°C (en alcohol isopropílico).

30

Encontrado: C, 23.4; H, 3.9; N, 10.9; I, 49.6; S, 12.6; $C_{10}H_{18}N_4S_2 \cdot 2HI$.

Requiere: C, 23,4; H, 3.9; N, 10.9; I, 49.4; S, 12.5%).

EJEMPLO 3

Hidroyoduro de 2-/(2-(4-Imidazolilmetiltio)etil)amino-2-tiazolina

5 Se calienta bajo reflujo durante 21 horas, una solución de 4
(5)-/(2-aminoetil) tiometil/ imidazol (a partir de 5 g del
dihidrobromuro y carbonato de potasio en exceso) y 4,09 g de
hidroyoduro de 2-metiltio-2-tiazolina. Despues de la concen-
10 tración, el residuo se cristaliza en metanol-eter y se recris-
taliza luego en etanol para dar el compuesto del titulo (2,9
g); p.f. 148,5-150,5°C.

Encontrado: C, 29.0; H, 4.0; N, 15.0; S, 17.5; I, 34.0; C₉
H₁₄N₄S₂.HI.

Requiere: C, 29.2; H, 4.1; N, 15.1; S, 17.5; I, 34.3%).

15 EJEMPLO 4

Dihidrocioruro de N-/(2-(5-Metil-4-imidazolilmetiltio)etil)benzamidina.

Una solución de 10,84 g de hidrocioruro de benzimidato de etil-
lo en 25 ml de agua, se basifica con 8,07 g de carbonato po-
20 tásico y se extracta con eter dietilico (3 x 30 ml.). Los
extractos etereos se combinan y se secan sobre carbonato po-
tásico anhidro. El carbonato potásico se retira por filtra-
ción y el filtrado se concentra a unos 30 ml. A este ultimo
se añade una solución de 5 g de 4-metil-5- /(2-amino-etil)-
25 tiometil/imidazol en etanol. Las soluciones combinadas se de-
jan reposar a temperatura ambiente durante 6 días. La solu-
ción se concentra para dar un aceite, se enfria y se acidifi-
ca con cloruro de hidrogeno etanólico. La solución se concen-
tra y el residuo se recristaliza en isopropanol (con una tra-
30 za de eter) para dar el dihidrocioruro de N-/(2-(5-metil-4-

imidazolilmetiltio)etil/benzamidina (7,64 g); p.f. 221-222, 52°C (en etanol-eter).

Encontrado: C, 48.0; H, 5.9; N, 15.8; S, 9.1; $C_{14}H_{18}N_4S \cdot 2HCl$

Requiere: C, 48.4; H, 5.8; N, 16.1; S, 9.2%)

5 EJEMPLO 5

Dihidrocloruro de N- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil-4-hidroxibenzamidina.

Se disuelven 11,91 g de 4-cianofenol en 200 ml de eter dietilico seco. Se añaden 10 ml de etanol y la solución se satura con cloruro de hidrógeno seco a 10°C. La solución se almacena a 0°C durante un fin de semana. Se depositan 4,425 g de cristales amarillos de hidrocioruro de 4-hidroxibencimidato de etilo. Una solución de 4,425 g de hidrocioruro de 4-hidroxibencimidato de etilo en 10 ml de agua, se basifica con 10 g de carbonato potásico y se extracta con eter dietilico (3 x 30 ml). Esta solución se seca sobre carbonato potásico anhidro y se añade a una solución de 4-metil-5- $\sqrt{2}$ -(2-aminoetil)tio-
10 metil/imidazol, en 100 ml de etanol seco. Tras 7 días a temperatura ambiente, se deposita un sólido cristalino. La base en bruto se recrystaliza en etanol-eter para dar N- $\sqrt{2}$ -(5-metil-
20 4-imidazolilmetiltio)etil-4-hidroxibenzamidina como el etanolato (2,12 g); p.f. 136-138°C. Se convierte una muestra de 1,58 g del etanolato en el dihidrocioruro por adición de cloruro de hidrógeno etanólico. La solución se concentra y el sólido resultante se recrystaliza para dar 1,28 g de hidrocioruro de N- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil-4-hidroxiben-
25 zamidina; p.f. 225,5-228°C.

Encontrado: C, 46.3; H, 5.6; N, 15.2; S, 8.8; Cl, 19.4; $C_{14}H_{18}N_4OS \cdot 2 HCl$.

30 Requiere: C, 46.3; H, 5.6; N, 15.4; S, 8.8; Cl, 19.5%)

EJEMPLO 6

Trihidrocloruro de N,N'-bis-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/acetamidina

5 Se refluye durante 60 minutos, una mezcla de 3 g de 4-metil-5-2-(2-aminoetil)tiometil/imidazol, 1,42 g de ortoacetato de trietilo y 0,525 g de ácido acético. La mezcla de reacción se deja enfriar, se concentra y se disuelve en agua. La solución acuosa se añade a una solución de ácido pícrico en isopropanol hirviendo. Tras enfriar, se forma el picrato cristalino.

10 Este se recristaliza en isopropanol-agua (3:1, 400 ml) para dar 5.95 g de tripicrato de N,N'-bis-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/acetamidina; p.f. 205-206°C. El tripicrato se convierte al trihidrocloruro por adición de 50 ml de ácido clorhídrico 5N, seguido por extracción con tolueno (5 x 30 ml).

15 La solución acuosa se concentra y el sólido residual se hierve con isopropanol y se cristaliza gradualmente. El trihidrocloruro en bruto se recristaliza en etanol-acetato de etilo para dar 1,89 g de trihidrocloruro de N,N'-bis-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/acetamidina; p.f. 230-232°C.

20 Encontrado: C, 40.4; H, 6.2; N, 17.5; S, 13.2; Cl, 21.9
C₁₆H₂₆N₆S₂. 3 HCl requiere: C, 40.4; H, 6.1; N, 17.7; S, 13.5; Cl, 22.4%.

De forma análoga, puede prepararse:

25 a) N,N'-bis-2-(3-bromo-2-piridilmetiltio)etil/acetamidina a partir de 3-bromo-2-2-(2-aminoetil)tiometil/piridina.

b) N,N'-bis-2-(2-tiazolilmetiltio)etil/acetamidina a partir de 2-2-(2-aminoetil)tiometil/tiazol.

30 c) N,N'-bis-2-(3-isotiazolilmetiltio)etil/acetamidina a partir de 3-2-(2-aminoetil)tiometil/isotiazol.

d) N,N'-bis-2-(3-cloro-2-piridilmetiltio)etil/acetamidina a partir de 3-cloro-2-((2-aminoetil)tiometil)piridina.

EJEMPLO 7

5 Dihidrocloruro de 2-2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/ amino-2-imidazolina.

Se calienta bajo reflujo, durante 15 horas, una solución de 8,55 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 13,2 g de hidroyoduro de 2-metilmercapto-2-imidazolina en 50 ml de etanol. El residuo obtenido tras la concentración, se disuelve en etanol y se trata con picrato sódico en etanol caliente. El picrato obtenido tras enfriar, se recristaliza en etanol (16,5 g; p.f. 190-192°C) y se trata con ácido clorhídrico. El ácido pícrico se retira por extracción con tolueno y la capa acuosa se concentra, recristalizándose el residuo dos veces en alcohol isopropílico para dar el compuesto del título (7g); p.f. 189-191°C.

15 (Encontrado: C, 38.6; H, 6.3; N, 22.3; S, 10.5; Cl, 22.6
C₁₀H₁₇N₅S.2HCl requiere: C, 38.5; H, 6.1; N, 22.4; S, 10.3; Cl, 22.7%).

EJEMPLO 8

Dihidrocloruro de N,N'-Dimetil-N''-2-(5-metil-4-imidazolil-metiltio)etil/guanidina.

25 Se convierten 12 g de yoduro de N,N', S-trimetilisotiouronio en el sulfato, por intercambio iónico sobre una resina en forma SO₄⁻ (IRA 401). El eluado concentrado del sulfato se reacciona directamente con 6,85 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol a 70-80°C durante 48 horas. Después de la concentración, el producto en bruto se convierte a un picrato (8 g, p.f. 110-120°C (en etanol acuoso)). Después de la

30

conversión al hidrocioruro y purificación en una columna de intercambio ionico (forma OH⁻) con elución por ácido clorhídrico, se obtiene el compuesto del título; p.f. 260°C (descomposición).

5

EJEMPLO 9

Trihidrocioruro de S-Metil-N,N'-bis-2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/isotiourea.

10

(i) Una solución de 34 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 7,6 g de disulfuro de carbono en 250 ml de etanol, se calienta bajo reflujo durante 6 horas. La concentración seguido por la purificación cromatográfica del producto en una columna de gel de sílice, eluyendo con alcohol isopropilico-acetato de etilo seguido por alcohol isopropilico-etanol, proporciona 18 g de N,N'-bis-2-(5-metil-4-imidazolil),metiltio)etil/tiourea, p.f. 133-135°C.

15

(Encontrado: C, 47.0; H, 6.1; N, 22.0. C₁₅H₂₄N₆S₃ requiere: C, 46.8; H, 6.3; N, 21.9%).

20

(ii) Se pasa cloruro de hidrógeno seco por una solución de 7,7 g de N,N'-bis-2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/tiourea en metanol, a 80°C, durante 5 horas. La concentración y re-evaporación con alcohol isopropilico, proporciona 9 g de trihidrocioruro de S-metil-N,N'-bis-2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/isotiourea, p.f. 212-215°C (alcohol isopropilico).

25

(Encontrado: C, 37.6; H, 5.7; N, 16.3; S, 18.6; Cl, 20.5 C₁₆H₂₆N₆S₃ · 3 HCl requiere: C, 37.8; H, 5.8; N, 16.5; S, 18.9; Cl, 20.9%).

30

EJEMPLO 10

N,N'-bis-2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil-N'-metilguanidina.

Una solución de 2 g de trihidrocloruro de N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil- $\sqrt{7}$ -S-metilisotiourea en 60 ml de metilamina etanólica al 33%, se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se basicifica con metóxido sódico, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El tratamiento del residuo con ácido picrico etanólico, proporciona 2,8 g de tripicrato de N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil- $\sqrt{7}$ -N"-metilguanidina; p.f. 169-170°C.

(Encontrado: C, 38.0; H, 3.4; N, 20.7; S, 6.0 $C_{16}H_{27}N_7S_2 \cdot 3 C_6H_3N_3O_7$ requiere: C, 38.2; H, 3.4; N, 21.0; S, 6.0%).

El tratamiento del tripicrato con ácido clorhídrico y separación de ácido picrico por extracción con tolueno proporciona el trihidrocloruro.

De forma analoga, puede prepararse N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil- $\sqrt{7}$ -N"-butilguanidina, usando butilamina en etanol en lugar de metilamina etanólica.

EJEMPLO 11

N- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil- $\sqrt{7}$ -4-mercaptobenzamida-
na.

(a) Se trata 4-cianotiofenol con cloruro de hidrógeno en éter a 0°C y la sal hidrocioruro obtenida se trata con carbonato potásico, para dar 4-mercaptobencimidato de etilo. El 4-mercaptobencimidato de etilo se trata con 4-metil-5- $\sqrt{2}$ -(2-aminocetil)tiometilimidazol en etanol seco, a temperatura ambiente para dar el producto del título.

(b) N- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil- $\sqrt{7}$ -4-hidroxibenzamida y un ligero exceso de pentasulfuro de fósforo, se refluían en piridina durante 45 minutos, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 12

N- β -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/acetamidina.

Una mezcla de acetimidato de etilo y 4-metil-5- β -(2-aminoetil)tiometil/imidazol en etanol, se deja reposar a temperatura ambiente, durante 6 días. La mezcla se concentra, se trata con cloruro de hidrógeno etanólico y se evapora para dar el producto del título como el dihidrocloruro.

EJEMPLO 13

El tratamiento de las siguientes tioureas:

- a. N- β -(2-piridilmetiltio)etil]-N'- β -(5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/tiourea.
- b. N- β -(3-piridilmetiltio)etil]-N'- β -(5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/tiourea.
- c. N,N'-bis- β -(3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etil/tiourea.
- d. N,N'-bis- β -(3-isoxazolilmetiltio)etil/tiourea.

con cloruro de hidrógeno en metanol, según el procedimiento general del ejemplo 9 (ii), se traduce en la formación de las S-metilisotioureas:

- a. S-metil-N- β -(2-piridilmetiltio)etil]-N'- β -(5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/isotiourea.
- b. S-metil-N- β -(3-piridilmetiltio)etil]-N'- β -(5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/isotiourea.
- c. S-metil-N,N'-bis- β -(3-hidroxy-2-piridil)metiltio)etil/isotiourea.
- d. S-metil-N,N'-bis- β -(3-isoxazolilmetiltio)etil/isotiourea.

y el tratamiento de estas S-metilisotioureas con metilamina, según el procedimiento general del ejemplo 10, se traduce en la formación de las N"-metilguanidinas:

- a. N- β -(2-piridilmetiltio)etil]-N'- β -(5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil]-N"-metilguanidina.

- b. N-2-(3-piridilmetiltio)etil-N'-2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil-N"-metilguanidina.
- c. N,N'-bis-2-((3-hidroxy-2-piridil)metiltio)etil-N"-metilguanidina.
- 5 d. N,N'-bis-2-(3-isoxazolil-metiltio)etil-N"-metilguanidina.

EJEMPLO 14

Sustituyendo:

- a) 4-2-(2-aminoetil)tiometil/imidazole.
- b) 4-bromo-5-2-(2-aminoetil)tiometil/imidazol.
- 10 c) 1-metil-2-2-(2-aminoetil)tiometil/imidazol.
- d) 2-2-(2-aminoetil)tiometil/imidazole.
- e) 3-cloro-2-2-(2-aminoetil)tiometil/piridina.
- (f) 3-bromo-2-2-(2-aminoetil)tiometil/piridina.
- (g) 3-metil-2-2-(2-aminoetil)tiometil/piridina.
- 15 (h) 2-2-(2-aminoetil)tiometil/tiazol.
- (i) 3-2-(2-aminoetil)tiometil/isotiazol.
- (j) 5-amino-2-2-(2-aminoetil)tiometil/1,3,4-tiadiazol.
- (k) 3-2-(2-aminoetil)tiometil/1,2,4-triazol.
- (l) 4-3-(2-aminometil)tiopropil/imidazol.
- 20 por el 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol del procedimiento general del ejemplo 9 (i), seguido por el tratamiento del producto según el procedimiento general del ejemplo 9(ii), se obtienen las siguientes S-metilisotioureas:
- a. S-metil-N,N'-bis-2-(4-imidazolil metiltio)etil/isotiourea.
- 25 b. S-metil-N,N'-bis-2-(5-bromo-4-imidazolil metiltio)etil/isotiourea.
- c. S-metil-N,N'-bis-2-(1-metil-2-imidazolil metiltio)etil/isotiourea.
- 30 d. S-metil-N,N'-bis-2-(2-imidazolil metiltio)etil/isotiourea.

rea.

- 5
- e. S-metil-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(3-cloro-2-piridil metiltio)etil/isotiourea.
 - f. S-metil-N,N'-bis/ $\sqrt{2}$ -(3-bromo-2-piridil metiltio)etil/isotiourea.
 - g. S-metil-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-piridil metiltio)etil/isotiourea.
 - h. S-metil-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(2-tiazolil metiltio)etil/isotiourea.
 - 10 i. S-metil-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(3-isotiazolil metiltio)etil/isotiourea.
 - j. S-metil-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(5-amino-2-(1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etil/isotiourea.
 - k. S-metil-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(3-(1,2,4-triazolil)metiltio)etil/isotiourea.
 - 15 l. S-metil-N,N'-bis- $\sqrt{3}$ -(4-imidazolilmetiltio)propil/isotiourea.

y el tratamiento de estas S-metilisotioureas con metilamina según el procedimiento general del ejemplo 10, se traduce en la formación de las siguientes N"-metilguanidinas:

- 20
- a. N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(4-imidazolil metiltio)etil/N"-metilguanidina.
 - b. N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(5-bromo-4-imidazolil metiltio)etil/N"-metilguanidina.
 - c. N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-imidazolil metiltio)etil/N"-metilguanidina.
 - 25 d. N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(2-imidazolil metiltio)etil/N"-metilguanidina.
 - e. N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(3-cloro-2-piridil metiltio)etil/N"-metilguanidina.
 - 30 f. N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(3-bromo-2-piridil metiltio)etil/N"-metil-

guanidina.

g. N,N'-bis-2-(3-metil-2-piridil metiltio)etil/N"-metilguanidina.

h. N,N'-bis-2-(2-tiazolil metiltio)etil/N"-metilguanidina.

5 i. N,N'-bis-2-(3-isotiazolil metiltio)etil/N"-metilguanidina.

j. N,N'-bis-2-(5-amino-2-(1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etil/N"-metilguanidina.

10 k. N,N'-bis-2-(3-(1,2,4-triazolil)metiltio)etil/N"-metilguanidina.

l. N,N'-bis-3-(4-imidazolilmetiltio)propil/N"-metilguanidina.

EJEMPLO 16

	<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDAD</u>
15	Trihidrocloruro de N,N'- <u>bis</u> - <u>2</u> -(5-metil-4-imidazolil-metiltio)etil/ <u>N</u> "-metilguanidina.	150 mg.
	Sucrosa	75 mg.
	Almidón	25 mg.
20	Talco	5 mg.
	Acido esteárico	2 mg.

Los ingredientes se tamizan, se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 17

	<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDAD</u>
25	Trihidrocloruro de N,N'- <u>bis</u> - <u>2</u> -(5-metil-4-imidazolil-metiltio)etil/ <u>N</u> "-metilguanidina	200 mg.
	Lactosa	100 mg.

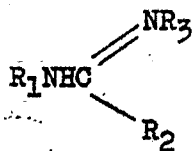
30 Los ingredientes se tamizan, se mezclan y se introducen en una

cápsula de gelatina dura.

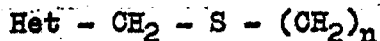
N O T A

5 Descrita 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 corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el Nº 10869/74 de 12 de Marzo de 1.974, acogién-
10 dolo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIHISTAMINICOS; caracterizándose por lo siguiente:

15 1.- Procedimiento para preparar compuestos antihistamínicos, de fórmula



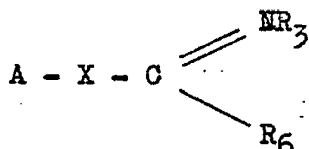
en la que R₁ representa una agrupación de la estructura



25 en donde Het es un anillo heterocíclico nitrogenado que contiene 5 ó 6 miembros, tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, isoxazol o triazol, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, halógeno o amino; n es 2 ó 3; R₂ es alquilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o mercapto, SR₄ ó, cuando R₃ es distinto a hidrógeno, NHR₅; R₃ es hidrógeno, alquilo inferior o R₁; R₄
30 está enlazado a R₃ para formar otro anillo de 5 miembros, tal

como tiazolina; R_5 es alquilo inferior y puede estar enlazado a R_3 para formar otro anillo de 5 miembros, tal como imidazolina; caracterizado porque comprende la etapa de tratar un compuesto de fórmula:

5



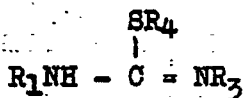
10

en la que R_6 es R_2 o NHR_1 , A es alquilo inferior y X es oxígeno cuando R_6 es alquilo inferior o fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o mercapto, y X es azufre cuando R_6 es SR_4 , NHR_5 o NHR_1 , con una amina de fórmula R_7NH_2 , en donde R_7 es R_1 cuando R_6 es R_2 y R_7 es alquilo inferior cuando R_6 es $R_1\text{NH}$ y R_3 es distinto a hidrógeno.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R_3 es alquilo inferior o R_1 , en cuyo caso los grupos R_1 pueden ser iguales o diferentes, y R_2 es alquilamino inferior, y R_2 y R_3 pueden estar enlazados para formar un anillo de 5 miembros, tal como imidazolina, y comprende la etapa de tratar una isotiourea de fórmula

20

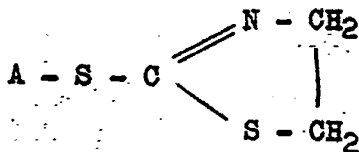


en la que R_4 es alquilo inferior, con una alquilamina inferior o una amina de fórmula R_1NH_2 .

25

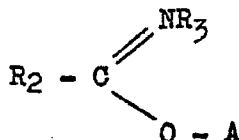
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 es $-\text{SR}_4$ y R_4 está enlazado a R_3 para formar un anillo tiazolina, que comprende hacer reaccionar una amina R_1NH_2 con un S-alquilo inferior-tiazolina de fórmula:

30



en la que A es alquilo inferior.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₂ es alquilo inferior o fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o mercapto, que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula R₁NH₂ con un iminoeter de fórmula.



10 en la que A es un grupo alquilo inferior.

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, caracterizado porque R₃ es idéntico a R₁.

15 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5, caracterizado porque R₂ es alquilamino inferior.

7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque n es 2.

20 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque Het es imidazol, opcionalmente sustituido por metilo o halógeno; tiazol; o isotiazol o piridina opcionalmente sustituido por metilo, hidroxilo o halógeno.

25 9.- Procedimiento para preparar compuestos antihistaminicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 NOV. 1975

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED

30

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
Firmado por J. Gomez Acebo y Modet