

769

PATENTE DE INVENCION

RI 54 S2

COPY

437769

Int. Cl.: 007D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS.-

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

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

5.

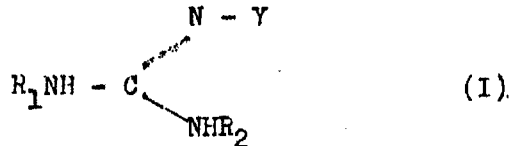
principales.

5. 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 designados 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".
10. Los inhibidores de los receptores de histamina H-2 son útiles, por ejemplo, como inhibidores de la secreción de ácidos gástricos. Las sustancias de esta invención pueden también ser de utilidad como inhibidores de ciertas acciones de la gastrina.
15. 20. 25.

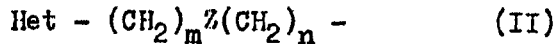
En toda esta memoria, el término "alquilo inferior" quiere dar a entender un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

30. Los compuestos obtenidos mediante el proceso de la presente invención, pueden representarse por la siguiente fórmula

mula general:



5. en la que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno una agrupación de la estructura mostrada en la fórmula II:



10. en donde Het es un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 ó 6 miembros, tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, triazol o tiadiazol, que están opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, halógeno o amino; Z es azufre o un grupo metileno; m es 0, 1 ó 2 y n es 2 ó 3, a condición de que la suma de m y n sea 3 ó 4; e

15. Y es hidrógeno o CONH_2 ; a condición de que cuando Y sea H, R_1 y/o R_2 es tal que Z es azufre.

Debe entenderse que la estructura ilustrada en la fórmula I, constituye solo una de las diversas representaciones, por lo que otras formas tautoméricas están cubiertas igualmente por la presente invención.

20.

En un grupo preferido de compuestos, R_1 y R_2 son iguales. Según otro grupo preferido, m es 1 y n es 2; igualmente se prefieren los compuestos en donde Z es azufre; por lo tanto, los compuestos en donde R_1 y/o R_2 son $\text{Het-CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$

25. constituyen una parte importante de la presente invención. Het puede ser en particular imidazol, tiazol, isotiazol o piridina, opcionalmente sustituido por metilo, hidroxilo o halógeno.

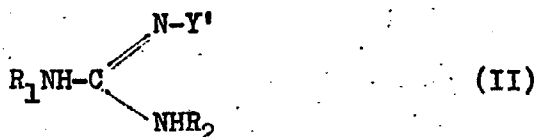
Ejemplos de compuestos específicos que pueden obtenerse por el proceso de la presente invención son: N,N'-

30.

bis[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]tiourea, N,N'-bis[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]-N''-cianoguanidina, N,N'-bis[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]guanidina y N,N'-bis[2-((2-tiazolil)metiltio)etil]-N''-cianoguanidina.

5.

En el proceso de la presente invención, un compuesto de fórmula II



10.

en la que R_1 y R_2 se definen como en la fórmula I e Y' es benzoilo o ciano, se hidroliza bajo condiciones ácidas, para dar un compuesto de fórmula I. Cuando Y' es ciano, los compuestos de fórmula I en la que Y es CONH_2 bajo condiciones de hidrolisis ácida suave, y éstos se pueden someter a condiciones más fuertes de hidrolisis ácida, para dar compuestos de fórmula I en donde Y es hidrógeno.

15.

Los materiales de partida de fórmula II, se pueden producir, directa o indirectamente, mediante reacciones que comprenden el empleo de un compuesto de fórmula III:

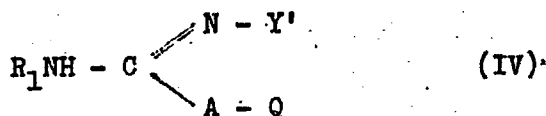
20.



en la que Q es azufre u oxígeno, A es alquilo e Y' es ciano o benzoilo.

25.

Cuando el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con una cantidad equivalente de la amina de fórmula R_1NH_2 , se forma el producto intermedio de fórmula IV:



30.

5. Esta reacción se puede efectuar convenientemente en un disolvente; tal como etanol, a una temperatura de 20 a 100°C. La reacción de este intermediario con la amina de fórmula R_2NH_2 , cuya reacción se puede realizar también en presencia o ausencia de un disolvente, proporciona un producto de fórmula II.

10. Alternativamente, cuando R_1 es igual a R_2 , puede emplearse una reacción de una sola etapa empleando un exceso, es decir dos moles o más de la amina de fórmula R_1NH_2 por cada mol del compuesto de fórmula III. En este caso, la reacción se efectúa también convenientemente en ausencia de un disolvente a una temperatura elevada, por ejemplo 80-120°C, o en un disolvente, por ejemplo piridina en reflujo.

15. La producción de las aminas de fórmula R_1NH_2 y R_2NH_2 se describe en nuestras Patentes Nos. 1.305.547 y 1.338.169.

20. 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, a dosis de 0,5 a 256 micromoles por kg intravenosamente. Similarmente, la acción de estos compuestos puede demostrarse 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 tales tejidos son el atrio perforado aislado del cobayo y el

25.

30.

útero aislado de la rata. Los compuestos de la invención han demostrado también inhibir la secreción de ácido gástrico estimulada por la pentagastrina o por alimentos.

5. El nivel de actividad encontrado para los compuestos de la presente invención, se ilustra por la gama de dosificación eficaz en la rata anestesiada, como antes se ha mencionado de 0,5 a 256 micromoles por kg intravenosamente. La mayoría de los compuestos de la presente invención producen una inhibición del 50 % en este ensayo, a una dosis de 1 a 10 micromoles por kg.

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

20. EJEMPLO 1

N-ciano-N',N''-bis-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil
guanidina

25. (a) Una solución de 23,4 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)-tiometil)imidazol en etanol, se añade lentamente a una solución de 20 g de dimetilcianoditioimidocarbonato en etanol, con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La filtración proporciona 10 g de N-ciano-N'-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil-S-metilisotiourea, p.f. 148 - 150°C. El filtrado se concentra bajo presión reducida y la mezcla se tritura

30.

con agua fría y el sólido obtenido, se filtra y se recristaliza dos veces en alcohol isopropílico/éter, para dar 27 g más de producto, p.f. 148 - 150°C.

(Encontrado: C, 44,4; H, 5,6; N, 26,0; S, 24,3. $C_{10}H_{14}N_5S_2$ requerido: C, 44,6; H, 5,6; N, 26,0; S, 23,8).

5.

(b) Una solución de 3,06 g de nitrato de plata en 20 ml de dimetilformamida, se añade a una solución de 4,9 g de N-ciano-N'-[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]-S-metil-

10.

isotiourea en 30 ml de dimetilformamida. La solución resultante se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfría y se filtra para separar metilmercaptida de plata, se añaden 3,07 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol en 10 ml de dimetilformamida y se calienta esta solución durante la noche en un baño de vapor de agua. La concentración seguida por

15.

la purificación cromatográfica del producto sobre una columna de gel de sílice, proporciona 1,2 g de N-ciano-N',N''-bis[2-((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil]-guanidina, p.f. 90-94°C, conteniendo una pequeña cantidad de agua.

(Encontrado: C, 47,4; H, 5,9; N, 27,6; S, 15,5 % $C_{16}H_{24}N_6S_2$ + 3%

20.

H₂O

requerido: C, 47,5; H, 6,3; N, 27,7; S, 15,8.%)

EJEMPLO 2

25.

(i) Una solución de 2,38 g de nitrito sódico en 10 ml de agua se añade gota a gota a una mezcla agitada de 4,8 g de 3-amino-2-hidroximetilpiridina en ácido bromhídrico acuoso (48 %), 10 ml) y 5 ml de agua, a 0-5°C. Esta solución de la sal de diazonio se añade a una solución caliente de 2,5 g de bromuro cuproso en ácido bromhídrico al 60 % y, después del cese del desprendimiento de nitrógeno, la mezcla se calienta

30.

en un baño de vapor de agua durante 0,5 horas, se diluye con

- agua y satura con sulfuro de hidrógeno. La filtración, concentración a un bajo volumen y extracción con cloroformo, proporciona 4,8 g de 3-bromo-2-hidroximetilpiridina. Esta se disuelve en 50 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48 %, se añaden 3,22 g de hidrocloreuro de cisteamina y la solución obtenida se calienta bajo reflujo durante 6 horas. La concentración, seguido por recristalización en etanol acuoso, proporciona 6,1 g de dihidrobromuro de 2-((2-aminoetil)-tiometil)-3-bromopiridina, p.f. 252 - 254°C.
- 5.
10. (Encontrado: C, 23,7; H, 3,4; N, 6,7; S, 7,9. $C_8H_{11}BrN_2S \cdot 2HBr$ requerido: C, 23,5; H, 3,2; N, 6,9; S, 7,8).
- (ii) La reacción de dimetilcianoditioimidocarbonato con 2-((2-aminoetil)tiometil)-3-bromopiridina, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1(a), proporciona N-ciano-N'-
15. $\left[2-((3-bromo-2-piridil)metiltio)etil\right]-S$ -metilisotiourea y una mezcla de 1,4 g de este compuesto y 2 g de 3-bromo-2-((2-aminoetil)tiometil)piridina se calienta a 140°C durante 6 horas. El producto cristaliza tras el tratamiento con acetato de isopropilo y se recristaliza en isopropanol acuoso, para dar 1,1
20. g de N,N'-bis- $\left[2-((3-bromo-2-piridil)metiltio)etil\right]-N''$ -cianoguanidina, p.f. 118 - 119°C.
- (Encontrado: C, 40,0; H, 3,8; N, 15,9; Br, 29,5; S, 11,9%
 $C_{18}H_{20}N_6Br_2S_2$
(requerido: C, 39,7; H, 3,7; N, 15,4; Br, 29,4; S, 11,8%).
25. (iii) El tratamiento de N,N'-bis- $\left[2-((3-bromo-2-piridil)metiltio)etil\right]-N''$ -cianoguanidina con ácido clorhídrico diluido a 100°C, proporciona N,N'-bis- $\left[2-(3-bromo-2-piridil)metiltio)etil\right]$ guanidina.
- (iv) El tratamiento de N,N'-bis- $\left[2-(3-bromo-2-piridil)metiltio)etil\right]-N''$ -cianoguanidina con ácido clorhídrico diluido a 40°C,
- 30.

proporciona N,N'-bis- $\underline{2}$ -(3-bromo-2-piridilmetiltio)etil-N''-carbamoilguanidina.

EJEMPLO 3

5. (i) La reacción de 2-((2-aminoetil)tiometil)piridina con dimetilcianoditioimidocarbonato por un método similar al descrito en el ejemplo 1(a) proporciona N-ciano-N'- $\underline{2}$ -(2-piridilmetiltio)etil-S-metilisotiourea, p.f. 85-88°C (en alcohol isopropílico-éter).

10. (Encontrado: C, 49,6; H, 5,4; N, 21,0; S, 24,0 % $C_{11}H_{14}N_4S_2$ requerido: C, 49,6; H, 5,3; N, 21,0; S, 24,1 %).

(ii) La reacción de N-ciano-N'- $\underline{2}$ -(2-piridilmetiltio)etil-S-metilisotiourea con 2-((2-aminoetil)piridina, por el método descrito en el ejemplo 2, proporciona N,N'-bis- $\underline{2}$ -(2-piridilmetiltio)etil-N''-cianoguanidina, p.f. 78 - 80°C.

15. (Encontrado: C, 56,2; H, 5,7; N, 21,9; S, 16,5 % $C_{18}H_{22}N_6S_2$ requerido: C, 55,9; H, 5,7; N, 21,7; S, 16,6 %).

(iii) El tratamiento de N,N'-bis- $\underline{2}$ -(2-piridilmetiltio)etil-N''-cianoguanidina con ácido clorhídrico diluido a 100°C, proporciona N,N'-bis- $\underline{2}$ -(2-piridilmetiltio)etilguanidina.

20. (iv) El tratamiento de N,N'-bis- $\underline{2}$ -(2-piridilmetiltio)etil-N''-cianoguanidina con ácido clorhídrico diluido a 40°C, proporciona N,N'-bis- $\underline{2}$ -(2-piridilmetiltio)etil-N''-carbamoilguanidina.

EJEMPLO 4

25. (i) Una solución de 1,74 g de 2-((2-aminoetil)tiometil)-tiazol y 0,68 g de dimetilcianoditioimidocarbonato en 10 ml de piridina, se calienta en el baño de vapor de agua durante 6 horas y a la temperatura de reflujo durante 6 horas. Se añaden 0,3 g de más de amina y se continúa el calentamiento a la

30. temperatura de reflujo durante un periodo adicional de 6 horas.

5. (b) (i) Se calienta a 100°C durante 5 horas, una solución de 13,6 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 10 g de bis-dimetiltioimidocarbonato de N-benzoilo en 40 ml de piridina. Después de la concentración in vacuo y re-evaporación con agua y etanol y trituración del residuo, se obtienen 15,2 g de N-benzoil-N',N''-bis[2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]guanidina, p.f. 163-164°C (en etanol acuoso).

(Encontrado: C, 55,5; H, 6,3; N, 20,4; S, 13,8% $C_{22}H_{29}N_7OS_2$ requerido: C, 55,8; H, 6,3; N, 20,7; S, 13,6%).

10. (ii) Se hidrolizan 4,3 g de benzoilguanidina con 25 ml de ácido clorhídrico a temperatura de reflujo durante 6 horas. La dilución con agua y extracción con éter para separar ácido benzoico seguido por concentración, proporciona 3,5 g de trihidrocloruro de N,N'-bis[2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]guanidina, p.f. 210-212°C (en metanol-isopropanol).

15.

EJEMPLO 6

Trihidrocloruro de N-[2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]-N'-[4-(4-imidazolil)butil]guanidina

20.

Una solución de 6,8 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol en etanol, se añade lentamente a una solución de 10 g de N-benzoil-bis-dimetil-tioimidocarbonato en etanol, con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y se filtra para dar N-benzoil-N-[2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]-S-metil-

25.

isotiourea. Este producto se refluje en piridina durante 7 horas con 4-(4-aminobutil)-imidazol y se evapora el disolvente. El residuo se hidroliza por ebullición con ácido clorhídrico diluido durante 6 horas y la solución se concentra, cristalizándose el residuo con etanol-éter, para dar el compuesto del título (1,9 g), p.f. 170-172°C.

30.

(Encontrado: S, 23,8%. $C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3HCl$
requerido: S, 23,9%).

EJEMPLO 7

Trihidrocloruro de N,N'-bis- α -(2-tiazolilmetiltio)etilguanidina

5.

Se calienta a 100°C, durante 6 horas, una solución de 2-((2-aminoetil)tiometil)iazol (a partir del dihidrobromuro, 5 g) y 1,7 g de N-benzoil-bis-dimetiltioimidocarbonato en 10 ml de piridina. Después de la concentración, el residuo se extrae con éter y el extracto etéreo se concentra a un aceite que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice. La elución con acetato de etilo proporciona 1,8 g de N-benzoil-N',N''-bis- α -(2-tiazolil)metiltio)etilguanidina. Esta se hidroliza con ácido clorhídrico a la temperatura del baño de vapor de agua, durante 10 horas, y se concentra. El residuo se extrae con éter y se recrystaliza en etanol-metanol-éter, para dar 1,4 g del compuesto del título en forma de agujas incoloras, p.f. 176 - 178°C.

10.

15.

(Encontrado: C, 32,1; H, 4,6; N, 14,2; Cl, 21,8 %.

20.

$C_{13}H_{19}N_5S_4 \cdot 3HCl$

requerido: C, 32,3; H, 4,6; N, 14,5; Cl, 22,0 %).

EJEMPLO 8

N,N'-bis- α -((4-bromo-5-imidazolil)metiltio)etilguanidina

25.

La reacción de 5,4 g de 4-bromo-5- α -(2-aminoetil)tiometilimidazol (a partir del dihidrobromuro) con 1,54 g de N-benzoil-bis-dimetiltioimidocarbonato en piridina, por el método descrito en el ejemplo 5(b), proporciona N-benzoil-N',N''-bis- α -((4-bromo-5-imidazolil)metiltio)etilguanidina en forma de agujas, p.f. 105 - 110°C (en etanol-éter). La hidrólisis ácida por el método descrito en el ejemplo 5 (b), propor-

30.

ciona el compuesto del título como un trihidrocloruro amorfo.
(Encontrado: S, 10,2%; $C_{13}H_{19}Br_2N_7S_2 \cdot 3HCl$
requerido: S, 10,6%).

EJEMPLO 9

5. N,N'-bis-2-((3-bromo-2-piridil)metiltio)etilguanidina

La reacción de 3-bromo-2-((2-aminoetil)tiometil)piridina con N-benzoil-bis-dimetiltioimidocarbonato en piridina, por el método descrito en el ejemplo 7 proporciona N-benzoil-N',N''-bis-2-((3-bromo-2-piridil)metiltio)etilguanidina la cual, tras la hidrólisis ácida, proporciona el compuesto del título, que se aísla como el sulfato, p.f. 153-155°C.

10.

(Encontrado: C, 35,7; H, 4,9; Br, 28,4; N, 12,2; S, 14,0;

$C_{17}H_{21}Br_2N_5S_2O_2 \cdot 0.5H_2SO_4$

Requerido: C, 35,9; H, 3,9; Br, 28,1; N, 12,3; S, 14,1%).

15.

EJEMPLO 10

(i) La reacción de N-ciano-N'-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil-S-metilisotiourea, por el método del ejemplo 3(d), con 2-7(2-aminoetil)-tiometil-tiazol, proporciona N-ciano-N'-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil-N''-2-(2-tiazolilmetiltio)etilguanidina.

20.

(ii) El tratamiento de esta cianoguanidina con ácido clorhídrico diluido a 100°C, proporciona N-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil-N'-2-(2-tiazolil, metiltio)etilguanidina.

25.

(iii) El tratamiento de la cianoguanidina con ácido clorhídrico diluido a 40°C, proporciona N-carbamoil-N'-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil-N''-2-(2-tiazolilmetiltio)etilguanidina.

EJEMPLO 11

30.

N-Carbamoil-N',N''-bis-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etilguanidina

El tratamiento de N-ciano-N',N''-bis- \int -(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil \int -guanidina con ácido clorhídrico diluido, a 40°C, proporciona el compuesto del título.

EJEMPLO 12

5. N- \int -(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil \int -N'- \int -(2-tiazolilmetiltio)etil \int -guanidina

Se trata N-benzoil-N'- \int -(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil \int -S-metilisotiourea con 2- \int (2-aminoetil)tiometil \int tiazol de forma similar al procedimiento del ejemplo 6 y el producto se hidroliza por ebullición con ácido clorhídrico durante 6 horas, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 13

10. Según el procedimiento del ejemplo 1 se hace reaccionar una mezcla de 3- \int (2-aminoetil)tiometil \int isotiazol y dimetilcianoditioimidocarbonato, para dar N-ciano-N',N''-bis- \int -(3-isotiazolilmetiltio)etil \int guanidina.

15. Cuando los siguientes compuestos se hacen reaccionar según el procedimiento anterior con dimetilcianoditioimidocarbonato:

20. 3- \int (2-aminoetil)tiometil \int isoxazol,
3- \int (2-aminoetil)tiometil \int -1,2,4-triazol,
2- \int (2-aminoetil)tiometil \int -5-amino-1,3,4-tiadiazol y
2- \int (2-aminoetil)tiometil \int -3-hidroxi-piridina,
se obtienen respectivamente los siguientes productos:

25. N-ciano-N',N''-bis- \int -(3-isoxazolilmetiltio)etil \int -guanidina,

N-ciano-N',N''-bis- \int -(3-1,2,4-triazolilmetiltio)etil \int guanidina,

30. N-ciano-N',N''-bis- \int -(5-amino-2-1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etil \int guanidina y

N-ciano-N',N''-bis- ζ -((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etilguanidina.

Estas cianoguanidinas se hidrolizan con ácido clorhídrico diluido a 100°C, para dar:

5. N,N'-bis- ζ -(3-isoxazolilmetiltio)etilguanidina,
N,N'-bis- ζ -(3-1,2,4-triazolilmetiltio)etilguanidina,
N,N'-bis- ζ -((5-amino-2-1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etilguanidina y
10. N,N'-bis- ζ -((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etilguanidina.

Las cianoguanidinas se hidrolizan con ácido clorhídrico diluido a 40°C para dar:

15. N-carbamoil-N',N''-bis- ζ -(3-isoxazolilmetiltio)etilguanidina,
N-carbamoil-N',N''-bis- ζ -(3-1,2,4-triazolilmetiltio)etilguanidina,
N-carbamoil-N',N''-bis- ζ -((5-amino-2-1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etilguanidina y
20. N-carbamoil-N',N''-bis- ζ -((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etilguanidina.

EJEMPLO 14

25. (i) La reacción de 2-(3-aminopropil)oxazol y dimetilcianoditio-carbonato, según el procedimiento del ejemplo 1, proporciona N-ciano-N',N''-bis- ζ -(2-oxazolil)tiopropilguanidina.
- (ii) La cianoguanidina se hidroliza con ácido clorhídrico a 100°C para dar N,N'-bis- ζ -(2-oxazolil)tiopropilguanidina.
30. (iii) La cianoguanidina se hidroliza con ácido clorhídrico a 40°C para dar N-carbamoil-N',N''-bis- ζ -(2-oxazolil)tiopropilguanidina.

propilguanidina.

EJEMPLO 15

5. (i) Cuando se hace reaccionar 4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(2-aminoetil)tioetilimidazol con dimetilcianoditioimidocarbonato según el procedimiento del ejemplo 1, el producto resultante es N-ciano-N',N''-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(2-(4-imidazolil)etil)tioetilguanidina.

(ii) La cianoguanidina se hidroliza con ácido clorhídrico a 100°C para dar N,N'-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(2-(4-imidazolil)etil)tioetilguanidina.

10. (iii) La cianoguanidina se hidroliza con ácido clorhídrico a 40°C para dar N-carbamoil-N,N'-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(3-(4-imidazolil)etil)tioetilguanidina.

EJEMPLO 16

15. La reacción de N-benzoil-bis-dimetiltioimidocarbonato con 3- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(2-aminoetil)tiometilisoxazol o 2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(2-aminoetil)tiometil-3-hidroxi-piridina y la hidrólisis del derivado benzofílico resultante, según el ejemplo 12, se traduce en la producción, respectivamente, de N,N'-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(3-isoxazolil-metiltio)etilguanidina y N,N'-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etilguanidina.

20.

EJEMPLO 17

Ingredientes

Cantidades

N,N'-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etilguanidina

200 mg.

Lactosa

100 mg.

25.

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

EJEMPLO 18

N,N'-bis- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(4-metil-5-imidazolil)metiltio)propilguanidina.

30.

La reacción de 4-metil-5-((3-aminopropil)tiometil)imi-

5.

dazol (a partir del dihidrobromuro, 7,0 g) con N-benzoil-bis-dimetiltioimidocarbonato (2,25 g), por el método descrito en el ejemplo 10b, proporciona N-benzoil-N',N''-bis-2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)propilguanidina (2,8 g). La hidrólisis con ácido clorhídrico proporciona el compuesto del título el cual se aísla como el tripicrolonato (2,3 g), p.f. 230-235°C. (Encontrado: C, 47,3; H, 4,4; N, 22,4; S, 5,3%. $C_{17}H_{29}N_7S_2 \cdot 3C_{10}H_8N_4O_5$

Requerido: C, 47,5; H, 4,5; N, 22,4; S, 5,4%).

10.

El tratamiento del tripicrolonato en metanol acuoso con resina intercambiadora de iones IRA (Cl⁻), proporciona el trihidrocloruro como un cristal.

(Encontrado: Cl, 21,0%. $C_{17}H_{29}N_7S_2 \cdot 3HCl$

Requerido: Cl, 21,1%).

15.

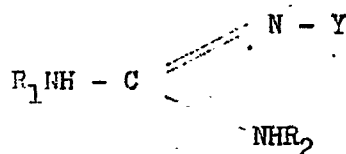
NOTA

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 fecha 13 de julio de 1.973, bajo el número 33.428/73; acogiéndose 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 en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS; caracterizándose por lo siguiente:

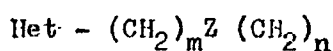
20.

25.

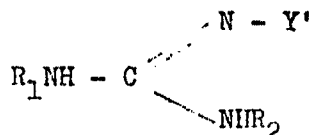
1.- Procedimiento para la producción de compuestos farmacológicamente activos, de fórmula:



5. en la cual R_1 y R_2 , iguales o diferentes, cada uno representa un grupo de fórmula:



10. en donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, conteniendo nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, halógeno o amino; Z es sulfuro o un grupo metileno; m es 0, 1 ó 2 y n es 2 ó 3 siempre y cuando la suma de m y n sea 3 ó 4; Y es hidrógeno o CONH_2 ;
15. siempre que, cuando Y es H, R_1 y/o R_2 es tal que Z es azufre; caracterizado porque un compuesto de fórmula:



20. en la que Y' es ciano o benzoilo, se hidroliza bajo condiciones acídicas.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y' es benzoilo e Y es hidrógeno.

25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y' es ciano e Y es CONH_2 o hidrógeno.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el material de partida en donde Y' es ciano, se hidroliza bajo condiciones ácidas suaves, para dar el producto en donde Y es CONH_2 .

30. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque

terizado porque Het es imidazol, tiazol, isotiazol o piridina, opcionalmente sustituido por metilo, hidroxilo o halógeno.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R_1 y R_2 son iguales.

5.

7.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque m es 1 y n es 2.

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Z es azufre.

10.

9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Y es hidrógeno.

10.- Procedimiento para la producción de compuestos farmacológicamente activos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 MAYO 1954
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES.-

L. HUGO ALBA Y CORDERO
F. A. Firmado: La Gaceta Española

