



PATENTE DE INVENCION

RI 54 SI

Int. Cl.: C07D/A61K

4377701

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS  
FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS.-

---

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

---

Esta invención se relaciona con un procedimien-  
to para la obtención de compuestos farmacológicamente ac-  
tivos. Los compuestos obtenidos mediante esta invención  
pueden existir como las sales de adición pero, por conve-  
niencia, se hará referencia en toda esta memoria a los

5.



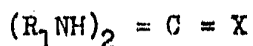
compuestos principales.

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 por las mencionadas "anti-histaminas". 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.

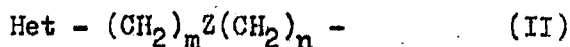
15. En toda esta memoria, el término "alquilo inferior" quiere dar a entender un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

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

30.



en la que  $R_1$  representa una agrupación de la estructura mostrada en la fórmula II:



5. 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 está 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; y X es azufre, oxígeno o NY, en donde Y es ciano ó  $\text{SO}_2\text{R}_2$  en donde  $\text{R}_2$  es alquilo inferior o arilo, por ejemplo fenilo,

10.

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.

15.

En un grupo preferido de compuestos, l y n es 2; igualmente se prefieren los compuestos en donde Z es azufre; por lo tanto, los compuestos en donde  $R_1$  es  $\text{Het-CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$  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.

20.

Una serie útil de compuestos son aquellos en donde X es azufre y, según otra serie útil, X es NY e Y es hidrógeno o ciano.

25.

Ejemplos de compuestos específicos que pueden obtenerse según el proceso de la presente invención son: N,N'-bis- $\left[ \text{2} - ((4\text{-metil-5-imidazolil})\text{metiltio})\text{etil} \right]$ tiourea, N,N'-bis- $\left[ \text{2} - ((4\text{-metil-5-imidazolil})\text{metiltio})\text{etil} \right]$ -N"-cianoguanidina, N,

30.



N'-bis- $\overline{Z}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil $\overline{Z}$ guanidina y  
N,N'-bis- $\overline{Z}$ -((2-tiazolil)metiltio)etil $\overline{Z}$ -N''-cianoguanidina.

En el proceso de la presente invención, un compues-  
to de fórmula

5.



en la que X se define como en la fórmula I y E se elige en-  
tre azufre, (AQ)<sub>2</sub> en donde A es alquilo inferior, Q es azufre  
u oxígeno e (imidazol)<sub>2</sub>, se trata con al menos dos equiva-  
lentes molares de una amina de fórmula R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>, en donde R<sub>1</sub>  
10. se define como en la fórmula I, para dar un compuesto de fór-  
mula I.

Cuando E y X son ambos azufre, los compuestos re-  
queridos pueden producirse usando disulfuro de carbono, efec-  
tuándose convenientemente esta reacción en un disolvente, tal  
15. como etanol.

Cuando E es (AQ)<sub>2</sub> y X es N-CN ó NSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, la reacción  
se efectúa convenientemente en ausencia de un disolvente, a  
una temperatura elevada, por ejemplo 80-120°C, o en un disol-  
vente, por ejemplo en piridina en reflujo.

20.

Cuando E es (imidazol)<sub>2</sub> y X es oxígeno, el proceso  
implica el uso de carbonil di-imidazol y se efectúa conve-  
nientemente por fusión a una temperatura elevada, o en un  
disolvente tal como dimetilformamida.

25.

La producción de las aminas de fórmula R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>  
se describe en nuestras Patentes Nos. 1.305.547 y 1.338.169.

30.

Como anteriormente se ha establecido, los compues-  
tos representados por la fórmula I han demostrado tener acti-  
vidad 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.



5. Por ejemplo, no 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 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.

10. El nivel de actividad encontrado para los compuestos de la presente invención, se ilustra por la gama de dosis 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.

15. 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.

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

EJEMPLO 1

25. N,N'-bis-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/7tiourea



5. Se calienta bajo reflujo, durante 10 horas, 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. La concentración, seguido por purificación cromatográfica del producto sobre una columna de gel de sílice con elución por alcohol isopropílico-acetato de etilo, seguido por alcohol isopropílico-etanol, proporciona 18 g de N,N'-bis- $\underline{Z}$ -(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/tiourea, p.f. 133 - 135°C. (Encontrado: C, 47,0; H, 6,1; N, 22,0 %.  $C_{15}H_{24}N_6S_3$  requerido: C, 46,8; H, 6,3; N, 21,9 %).
- 10.

EJEMPLO 2

N,N'-bis- $\underline{Z}$ -(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/urea

- (a) Se calienta a 100°C, durante 1 hora, una mezcla de 8,55 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 2,70 g de 1,1-carbonil-diimidazol. El enfriamiento y la digestión con agua caliente, proporciona un sólido que se recoge y se lava sucesivamente con etanol, agua y metanol. La recristalización en metanol-éter proporciona N,N'-bis- $\underline{Z}$ -(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/urea, p.f. 225 - 228°C. (Encontrado: C, 48,6; H, 6,7; N, 22,8; S, 17,4 %.  $C_{15}N_{24}N_6O S_2$  requerido: C, 48,9; H, 6,6; N, 22,8; S, 17,4 %).
- 15.
- (b) Una mezcla de 1,6 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 0,5 g de 1,1-carbonil-diimidazol en 12 ml de dimetilformamida, se calienta a la temperatura de reflujo tras lo cual solidifica la mezcla. Después de enfriar, se añade una pequeña cantidad de dimetilformamida y la lechada se filtra para dar el producto sólido que se lava con agua, etanol y éter por último se recristaliza en dimetilformamida, Rendimiento 0,5 g, p.f. 230 - 234°C.
- 20.
- 25.



EJEMPLO 3

N-ciano-N',N''-bis- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil  
guanidina

5. (a) Una mezcla de 1,171 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 0,36 g de dimetilcianoditioimidocarbonato, se calientan en un baño de vapor de agua durante 4 horas. La adición de acetonitrilo proporciona 0,9 g de producto cristalino, p.f. 88-90°C.

10. (b) Se calienta bajo reflujo, durante 7 horas, una solución de 6,8 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 1,36 g de dimetilcianoditioimidocarbonato en 6 ml de piridina. La concentración, seguido por trituración con acetonitrilo, proporciona 2 g de producto cristalino, p.f. 93-96°C.

EJEMPLO 4

15. N,N'-bis- $\sqrt{4}$ -4(5)-imidazolilbutiltiourea

20. Una solución de 5,6 g de 4-(4-aminobutil)imidazol y 1,6 g de disulfuro de carbono en 60 ml de etanol, se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas y se calienta bajo reflujo durante 5 horas. Después de la concentración, el residuo se precipita del etanol con agua y del etanol con éter, proporcionando el producto sólido (5,3 g) que por último se recristaliza en un gran volumen de acetonitrilo para dar el compuesto del título, p.f. 137 - 138°C.

25. (Encontrado: C, 56,1; H, 7,4; N, 26,1; S, 9,8 %  $C_{15}H_{24}N_6S$   
requerido: C, 56,2; H, 7,6; N, 26,2; S, 10,0 %).

EJEMPLO 5

N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -(3-bromo-2-piridilmetiltio)etil-N''-cianoguanidina

30. (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 4,6 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
5. 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
10. 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)-tiometil)-3-bromopiridina, p.f. 252 - 254°C.
15. (Encontrado: C, 23,7; H, 3,4; N, 6,7; S, 7,9.  $C_8H_{11}BrN_2S$ . 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 3 (b), proporciona el compuesto del título, p.f. 118 - 119°C.  
Encontrado: C, 40,0; H, 3,8; N, 15,9; Br, 29,5; S, 11,9 %  
 $C_{16}H_{20}N_6Br_2S_2$   
requerido: C, 39,7; H, 3,7; N, 15,4; Br, 29,4; S, 11,8%).
25. EJEMPLO 6  
N,N'-bis- $\gamma$ -(2-piridilmetiltio)etil $\gamma$ -N''-cianoguanidina
- (i) La reacción de 2-((2-aminoetil)tiometil)piridina con dimetilcianoditioimidocarbonato por un método similar al descrito en el ejemplo 3 (b) proporciona el compuesto del título, p.f. 78 - 80°C.
- 30.



(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 %).

EJEMPLO 7

N,N'-bis-[2-(2-tiazolilmetiltio)etil]-N''-cianoguanidina

5. 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 réflujo durante 6 horas. Se añaden 0,3 g más de amina y se continúa el calentamiento a la temperatura de reflujo durante un periodo adicional de 6 horas.
10. La concentración, seguido por purificación cromatográfica sobre una columna de gel de sílice, proporciona 0,25 g de N,N'-bis-[2-(2-tiazolilmetiltio)etil]-N''-cianoguanidina, p.f. p.f. 66-68°C.

15. (Encontrado: C, 42,0; H, 4,6; N, 21,0 %.  $C_{14}H_{18}N_6S_4$   
requerido: C, 42,2; H, 4,6; H, 21,1 %).

EJEMPLO 8

N-bencenosulfonil-N-N''-bis-[2-((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil]guanidina

20. Una mezcla de 4,7 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 3,6 g de N-bencenosulfonil-bis-dimetiltioimidocarbonato, se calienta a 140 - 150°C durante 1 hora. El producto se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con elución por acetato de etilo-etanol (3:2) para dar el producto como un cristal (5,5 g) conteniendo una pequeña cantidad de etanol.
- 25.

(Encontrado: C, 49,6; H, 5,8; S, 18,3 %  $C_{21}H_{29}N_7O_2S_3$  + 1%

EtOH

requerido: C, 49,7; H, 5,8; S, 18,7 %).



EJEMPLO 9

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

Quando los siguientes compuestos se hacen reaccionar según el procedimiento anterior con dimetilcianoditioimidocarbonato:

3-[(2-aminoetil)tiometil]isoxazol,

3-[(2-aminoetil)tiometil]-1,2,4-triazol,

2-[(2-aminoetil)tiometil]-5-amino-1,3,4-tiadiazol y

2-[(2-aminoetil)tiometil]-3-hidroxi-piridina,

se obtienen respectivamente los siguientes productos:

N-ciano-N',N''-bis-[(2-(3-isoxazolilmetiltio)etil]guanidina,

N-ciano-N',N''-bis-[(2-(3-1,2,4-triazolilmetiltio)etil]guanidina,

N-ciano-N',N''-bis-[(2-((5-amino-2-1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etil]guanidina y

N-ciano-N',N''-bis-[(2-((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etil]guanidina.

EJEMPLO 10

La reacción de 2-(3-aminopropil)oxazol y dimetilcianoditioimidocarbonato, según el procedimiento del ejemplo 3(b) proporciona N-ciano-N',N''-bis-[(3-(2-oxazolil)tiopropil]guanidina.

EJEMPLO 11

Quando se hace reaccionar 4-[(2-aminoetil)tiometil]imidazol con dimetilcianoditioimidocarbonato, según el procedimiento del ejemplo 3(b), se obtiene N-ciano-N',N''-bis-



2-(2-(4-imidazolil)etil)tioetil/guanidina.

EJEMPLO 12

5. Si en el procedimiento del ejemplo 1 se utilizan como materiales de partida disulfuro de carbono y 3-2-(2-aminoetil)tiometil/isoxazol o 2-2-(2-aminoetil)-tiometil/3-hidroxi-piridina, se obtienen, respectivamente, los siguientes productos: N,N'-bis-2-(3-isoxazolilmetiltio)etil/tiourea y N,N'-bis-2-((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etil/tiourea.

EJEMPLO 13

10. Según el procedimiento del ejemplo 8, se hacen reaccionar entre sí 4-metil-5-2-(2-aminoetil)tiometil/imidazol y N-metanosulfonil-bis-dimetiltioimidocarbonato, para dar como producto N-metanosulfonil-N',N''-bis-2-((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/guanidina.

EJEMPLO 14

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
N,N'-bis- <u>2</u> -((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/tiourea	150 mg.
Sucrosa	75 mg.
Almidón	25 mg.
20. Talco	5 mg.
Acido esteárico	2 mg.

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

EJEMPLO 15

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
N,N'-bis- <u>2</u> -((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/guanidina	200 mg.
Lactosa	100 mg.

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

30.



N O T A

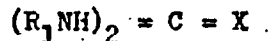
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el número 33.428/73 de 13 de Julio de 1.973; 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:

5.

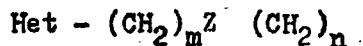
10.

15.

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



en la cual  $R_1$  representa un grupo de fórmula:



20.

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 X es azufre,

25.

oxígeno o N-Y en donde Y es ciano o  $SO_2R_2$  donde  $R_2$  es alquilo inferior o arilo; caracterizado porque un compuesto de fórmula:



30.

en la que E se elige entre azufre,  $(AS)_2$  en donde A es alquilo

*ome*



inferior, e (imidazol)<sub>2</sub>, se trata con una amina de fórmula:



en la que R<sub>1</sub> se define como anteriormente.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Het es imidazol, tiazol, isotiazol o piridina, opcionalmente sustituido por metilo, hidroxilo o halógeno.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque m es 1 y n es 2.

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

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque X es azufre o N-Y e Y es hidrógeno o ciano.

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

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 19 MAYO 1975

SMITH KLINE & FRECH LABORATORIES.-

L. GOMEZ ACEBO Y ROBE  
p. Firmado: L. Gosta Escalante

*ME*