

PATENTE DE INVENCION

R.I. CASE 60.

438.944
CONCEDIDA

Int. Cl. C07D//A61K 39

-4 OCT 1976

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE GUANIDINA

=====

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 referencia en toda esta memoria a los compuestos principa-

les.

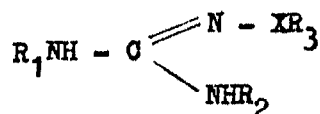
La mayoría de las sustancias fisiológicamente activas ejercen sus acciones biológicas por interacción con puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es una sustancia de tal naturaleza y posee diversas acciones biológicas. Aquellas acciones biológicas de histamina que son inhibidas por drogas denominadas normalmente "antihistaminas", de las cuales la mepiramina constituye un ejemplo típico, siendo otros ejemplos la difenhidramina y clorfeniramina, 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, por ejemplo como inhibidores de los efectos de histamina sobre la presión san-

guinea. En el tratamiento de ciertas condiciones, por ejemplo inflamación, y en la inhibición de las acciones de histamina sobre la presión sanguínea, resulta útil una combinación de antagonistas H₁ y H₂ de histamina.

5

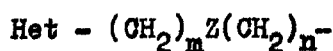
Los compuestos obtenidos por el método de la presente invención, son antagonistas H₂ de histamina, pudiendo representarse por la siguiente fórmula general:



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 que contiene 5 ó 6 miembros, tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, triazol o tiadiazol, que opcionalmente está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, cloro, bromo 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; R₂ es hidrógeno, alquilo inferior o una agrupación de la estructura mostrada en la fórmula II en donde Het, m, n y Z se definen como anteriormente; X es oxígeno o NH; y R₃ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o arilalquilo.

20

25

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

Debe entenderse que la estructura ilustrada en la fórmula I constituye solo una de las diversas representaciones, y que la presente invención cubre también otras formas tautoméricas.

5 En un grupo preferido de compuestos, X es oxígeno, R₃ es hidrógeno y R₂ es alquilo inferior. Según otro grupo preferido, R₂ es igual a R₁. En ambos grupos, se prefiere en particular que m sea 1 y n sea 2; también se prefieren los compuestos en donde Z es azufre; por lo tanto, los compuestos en donde R₁ y/o R₂ son Het-CH₂S-(CH₂)₂, constituyen una parte importante de la presente invención. Het puede ser particularmente, con utilidad, imidazol, tiazol, isotiazol o piridina opcionalmente sustituidos por metilo, hidroxilo, cloro o bromo.

10 Una serie útil de compuestos son aquellos en donde R₃ es hidrógeno.

15 Ejemplos de compuestos específicos que caen dentro del alcance de la presente invención son:

20 N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina,

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

 N-metoxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)-etil/guanidina,

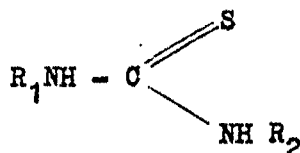
25 N-metoxi-N',N"-bis $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/guanidina,

 N-amino-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina,

30 N-amino-N',N"-bis $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina, y

N-hidroxi-N'-metil-N"-[2-((2-tiazolil)metiltio)etil]-guanidina.

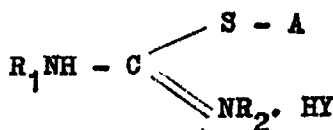
El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, parte de una tiourea de fórmula III:



FORMULA III

La reacción de este compuesto con un haluro de alquilo inferior de fórmula AY, en donde A es alquilo inferior e Y es halógeno, por ejemplo yoduro de metilo, o con un alcohol inferior de fórmula AOH en presencia de un ácido halogenado, HY por ejemplo, con cloruro de hidrógeno metanólico, proporciona la isotiourea de fórmula IV (mostrada como la sal de adición de ácido):

10



FORMULA IV

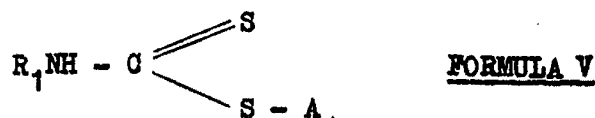
15 en la que A, Y, R₁ y R₂ se definen como anteriormente. El tratamiento de esta isotiourea con un compuesto de fórmula R₃X NH₂, en donde R₃ y X se definen como en la fórmula I, proporciona los compuestos de fórmula I. Esta última reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base, tal como

20 bicarbonato potásico.

Otro método que puede utilizarse para la producción de compuestos de fórmula I en donde X es NH, consiste en tratar la isotiourea de fórmula IV (mostrada como la sal de adi-

5 ción de ácido) en donde A, Y, R₁ y R₂ se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula R₃ R₄ N.NH₂, en donde R₃ se define como en la fórmula I y R₄ es un grupo protector, tal como terc-butiloxicarbonilo. Esta reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base, tal como bicarbonato potásico. El grupo protector se separa entonces, por ejemplo, con ácido clorhídrico, para producir los compuestos de fórmula I.

10 Las tioureas de fórmula III, en donde R₂ es hidrógeno o alquilo inferior, se describen y reivindican en la patente británica No. 1.338.169. Las tioureas de fórmula III en donde R₂ es una agrupación de la estructura mostrada en la fórmula II, se describen y reivindican en la solicitud copendiente británica No. 33.428/73, describiéndose también varios procedimientos para su producción. Por ejemplo, partiendo de una
15 amina de fórmula R₁NH₂ en la que R₁ se define como en la fórmula I, la reacción con disulfuro de carbono y un haluro o sulfato de alquilo inferior, tal como yoduro o sulfato de metilo, proporciona el correspondiente éster ditiocarbámico de
20 fórmula V (el cual existirá normalmente, desde luego, en forma de la sal de adición de ácido):



25 en donde A es alquilo inferior, y la ulterior reacción de este compuesto bajo condiciones alcalinas (por ejemplo, en presencia de etóxido sódico en un disolvente tal como etanol) con la amina de fórmula R₂NH₂, proporciona la tiourea requerida de fórmula III. Cuando R₁ y R₂ son iguales, los compuestos requeridos se pueden obtener sin aislar un intermediario

de fórmula V, por reacción de disulfuro de carbono con un exceso (2 moles o más) de la amina de fórmula R_1NH_2 , efectuándose convenientemente esta reacción en un disolvente tal como etanol.

5 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 10 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 15 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.

20 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 inven- 25 30

ción a la hora de inhibir la acción vasodilatadora de histamina. El nivel de actividad de los compuestos de esta invención se ilustra por la dosis eficaz 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. 10 Si 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

inyectable 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.

EJEMPLO 1

Dihidrocioruro de N-hidroxi-N'-metil-N''-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina

(i) Se pasa gas cloruro de hidrógeno seco por una solución de 73,2 g de N-metil-N'-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/tiourea en 600 ml de metanol y la mezcla se refluxe durante 5 horas. La concentración y re-evaporación con alcohol isopropílico, proporciona un sólido cristalino que se recristaliza en alcohol isopropílico-éter para dar 96,2 g de dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/isotiourea, p.f. 191-192° (alcohol isopropílico-éter). (Encontrado: C, 36,3; H, 6,4; N, 16,7; S, 19,1; Cl, 21,1 %; $C_{10}H_{18}N_4S_2 \cdot 2 HCl$ requiere: C, 36,3; H, 6,1; N, 16,9; S, 19,4; Cl, 21,4 %).

(ii) Se agita vigorosamente durante 4 horas, a 85°, una mezcla de 3,3 g del dihidrocioruro de isotiourea, 2,1 g de hidrocioruro de hidroxilamina, 10 g de bicarbonato potásico y 50 ml de dimetilformamida anhidra. Después del enfriamiento y filtración de la materia inorgánica, el filtrado se concentra y disuelve en 40 ml de ácido clorhídrico N y 10 ml de etanol. La concentración y trituración del aceite residual con isopropanol proporciona un sólido que se recristaliza en alcohol isopropílico acuoso para dar 0,85 g del compuesto del título, p.f. 218-219°.

(Encontrado: C, 34,0; H, 6,1; N, 22,0; Cl, 21,9; S, 10,0 % $C_9H_{17}N_5OS \cdot 2 HCl$ requiere: C, 34,2; H, 6,1; N, 22,2;

Cl, 22,4; S, 10,1 %).

EJEMPLO 2

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

5 (i) Se calienta bajo reflujo, durante 6 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 en una columna de gel de sílice, con elución con alcohol isopropílico-acetato de etilo seguido por alcohol isopropílico-etanol, proporciona N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/tiourea (18 g), p.f. 133-135°.

10

(Encontrado: C, 47,0; H, 6,1; N, 22,0 %. $C_{15}H_{24}N_6S_3$ requiere: C, 46,8; H, 6,3; N, 21,9 %).

15

(ii) La reacción de 7,7 g de N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/tiourea con cloruro de hidrógeno metanólico, por el método descrito en el ejemplo 1, proporciona 9 g de trihidrocloruro de S-metil-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/isotiourea, p.f. 212-215°C (alcohol isopropílico).

20

(Encontrado: C, 37,6; H, 5,7; N, 16,3; S, 18,6; Cl, 20,5 % $C_{16}H_{26}N_6S_3 \cdot 3 HCl$ requiere: C, 37,8; H, 5,8; N, 16,5; S, 18,9; Cl, 20,9 %).

25

(iii) Se agita vigorosamente durante 3 horas, a 90°, una mezcla de 15,2 g del trihidrocloruro de isotiourea, 7 g de hidrocloreuro de hidroxilamina, 16 g de bicarbonato potásico y 150 ml de dimetilformamida anhidra. Tras enfriar y filtrar, el filtrado se concentra y el residuo se purifica en una columna de gel de sílice por elución con cloroformo-amoniaco metanólico. Después del tratamiento con un exceso de cloruro de

30

hidrógeno etanólico, el residuo se disuelve en isopropanol y se cristaliza para dar el compuesto del título (2,1 g), p.f. 224-225º.

(Encontrado: C, 36,3; H, 5,6; N, 19,7; Cl, 21,3; S, 12,7 %.

5 $C_{15}H_{25}N_7OS_2 \cdot 3HCl$ requiere: C, 36,6; H, 5,7; N, 19,9; Cl, 21,6; S, 13,0 %).

EJEMPLO 3

Dihidrocloruro de N-metoxi-N'-metil-N"-2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)-etil/guanidina

10 Se refluje durante 24 horas, una mezcla de 6,6 g del dihidrocloruro de isotiourea del ejemplo 1(i), 5 g de hidrocloruro de metoxiamina, 8 g de bicarbonato potásico y 60 ml de agua. Tras enfriar, se añade un exceso de cloruro sódico y la solución se extrae con cloroformo (5 x 100 ml).
15 Los extractos clorofórmicos se concentran para dar un residuo que se purifica en una columna de gel de sílice por elución con cloroformo-amoniaco etanólico. Después de tratar con un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico, el residuo se tritura con acetonitrilo para dar 2,5 g del compuesto del título,
20 p.f. 182-185º.

(Encontrado: C, 35,8; H, 6,3; N, 21,2; Cl, 21,3; S, 9,5 %.

$C_{10}H_{19}N_5OS \cdot 2 HCl$ requiere: C, 36,4; H, 6,4; N, 21,2; Cl, 21,5; S, 9,7 %).

EJEMPLO 4

25 Trihidrocloruro de N-metoxi-N',N"-bis/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina

Se refluje durante 24 horas, una mezcla de 5,1 g del trihidrocloruro de isotiourea del ejemplo 2(ii), 2,5 g de hidrocloruro de metoxiamina, 5 g de bicarbonato potásico y 30 ml de agua. Los productos se distribuyen entre hidróxido
30

sódico N y n-butanol. La solución n-butanólica se extrae luego con ácido clorhídrico N y los extractos se concentran y disuelven en isopropanol. Después de filtrar el material inorgánico, el filtrado proporciona 0,6 g del compuesto del título.

5 espectro r.m.n. (D₂O):

δ 2,38 (singlete), 6H, Imidazol - CH₃

δ 2,85 (tripleto, J=7H₂), 4H, S-CH₂-CH₂

δ 3,53 (tripleto, J=7H₂), 4H, N-CH₂-CH₂

δ 3,83 (singlete), 3H, O-CH₃

10 δ 3,97 (singlete), 4H, Imidazol - CH₂ - S

δ 8,87 (singlete), 2H, Imidazol - H

EJEMPLO 5

Dihidrocloreuro de N-amino-N'-metil-N"-[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]guanidina

15 Se agita a 90°C durante 3 horas, una mezcla de 8,3 g de dihidrocloreuro de isotiourea del ejemplo 1(i) 4,1 g de sulfato de hidrazina, 12,5 g de bicarbonato potásico y 100 ml de dimetilformamida anhidra. Tras enfriar y filtrar el material inorgánico, el filtrado se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico. El residuo se tritura luego con isopropanol para dar un sólido que se recristaliza en isopropanol acuoso para proporcionar el compuesto del título (1,94 g), p.f. 234-235°.

(Encontrado: C, 34,0; H, 6,4; N, 26,2; Cl, 22,2; S, 10,0 %.

25 C₉H₁₈N₆S. 2HCl requiere: C, 34,3; H, 6,4; N, 26,7; Cl, 22,5; S, 10,2 %).

EJEMPLO 6

Trihidrocloreuro de N-amino-N',N"-bis[2-(4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil]guanidina

30 Se agita a 70° durante 3 horas, una mezcla de 5,1 g

del dihidrocloruro de isotiourea del ejemplo 2(ii), 1,6 g de sulfato de hidrazina, 7 g de bicarbonato potásico y 70 ml de dimetilformamida anhidra. Tras enfriar y filtrar el material inorgánico, el filtrado se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 7

Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'-metil-N''-2-(2-tiazolilmetiltio)etil/guanidina

(i) Se añaden 5 ml de yoduro de metilo a una solución de 4,7 g de N-metil-N'-2-(2-tiazolilmetiltio)etil/tiourea en 50 ml de metanol y la mezcla se refluje durante 10 minutos. Los productos se concentran y se tratan con un resina intercambiadora de iones IRA-401 (Cl⁻) seguido por un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico. La concentración de esta solución proporciona 5,6 g de dihidrocloruro de N,S-dimetil-N'-2-(2-tiazolilmetiltio)etil/isotiourea.

(ii) Se agita a 90° durante 4 horas, una mezcla de 0,46 g del dihidrocloruro de isotiourea, 0,35 g de hidroccloruro de hidroxilamina, 1,5 g de bicarbonato potásico y 10 ml de dimetilformamida anhidra. Los productos se distribuyen entre cloroformo y agua y el residuo de las tapas clorofórmicas se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico. Después de la concentración, el residuo se tritura con isopropanol para dar 0,10 g del compuesto del título, p.f. 171-174°.

espectro r.m.n. ²H₆ dimetilsulfóxido:

- § 2,78 (doblete, J = 5H₂), 3H, NH-CH₃
§ 3,12 (multiplete) , 2H, S-CH₂-CH₂
§ 3,49 (multiplete) , N-CH₂-CH₂
§ 4,36 (singlete) , 2H, tiazol-CH₂-S
§ 7,90 (multiplete) , 2H, Tiazol-2H

∫ 7,98 (multiplete) , 2H, -NH-CNOH-NH-
∫ 9,24 (singlete amplio) , 1H, -O-H

EJEMPLO 8

5 Dihidrocloruro de N-metil-N'-metilamino-N''-√2-(4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/guanidina

Se agita a 90°C durante 3 horas, una mezcla de 6,7 g de dihidrocloruro de isotiourea del ejemplo 1, 5,7 g de sulfato de N-metil-N-terc-butoxicarbonilhidrazina, 10 g de bicarbonato potásico y 80 ml de dimetilformamida anhidra. Después de enfriar y filtrar, el filtrado se concentra y calienta bajo reflujo con cloruro de hidrógeno etanólico. La concentración y trituración del producto residual, proporciona el compuesto del título.

EJEMPLO 9

15 Dihidrocloruro de N-metil-N'-hidroxi-N''-√3-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)-propil/guanidina

La reacción de N-metil-N'-√3-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)-propil/guanidina con cloruro de hidrógeno metanólico por el método del ejemplo 1 (i), proporciona el dihidrocloruro de N,S-dimetil-N'-√3-((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)propil/isotiourea que, tras tratamiento con hidroxilamina por el procedimiento del ejemplo 1 (ii), proporciona el producto del título.

EJEMPLO 10

25 Dihidrocloruro de N-metil-N'-hidroxi-N''-√4-(4-imidazolil)butil/guanidina

Cuando se hacen reaccionar N-metil-N'-√4-(4-imidazol)butil/tiourea con cloruro de hidrógeno metanólico, por el procedimiento del ejemplo 1 (i), el producto es N,S-dimetil-N'-√4-(4-imidazolil)butil/isotiourea el cual, tras tra-

30

tamiento con hidroxilamina por el procedimiento del ejemplo 1 (ii), proporciona el producto del título.

EJEMPLO 11

Dihidrocloruro de N-metil-N'-hidroxi-N"-/4-(2-tiazolil)butil/
guanidina

La N-metil-N'-/4-(2-tiazolil)butil/tiourea se convierte en su sal hidroyoduro con ácido yorhídrico al 66 %.

Esta sal se disuelve en metanol, se añade yoduro de metilo y la solución se calienta bajo reflujo durante 2 horas.

La concentración y cristalización del aceite resultante proporciona el dihidro yoduro de N,S-dimetil-N'-/4-(2-tiazolil)butil/isotiourea. La reacción de ésta isotiourea con hidroxilamina, por el proceso del ejemplo 1 (ii) proporciona el producto del título.

EJEMPLO 12

Dihidrocloruro de N-metil-N'-hidroxi-N"-/2-((3-cloro-2-piridil)-
metiltio)-etil/guanidina

Por el procedimiento del ejemplo 1 (i), la N-metil-N'-/2-((3-cloro-2-piridil)metiltio)etil/tiourea se convierte a dihidrocloruro de N,S-dimetil-N'-/2-((3-cloro-2-piridil)metiltio)etil/isotiourea el cual, tras reacción con hidroxilamina por el proceso del ejemplo 1 (ii) proporciona el producto del título.

EJEMPLO 13

Dihidrocloruro de N-metil-N'-fenoxi-N"-/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina

La reacción del dihidrocloruro de isotiourea producido por el ejemplo 1 (i) con fenoxiamina, por el proceso del ejemplo 1 (ii) proporciona el producto del título.

EJEMPLO 14

Dihidrocioruro de N-metil-N'-benciloxi-N"-/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina

5 La reacción del dihidrocioruro de isotiourea del ejemplo 1(i) con benciloxilamina, mediante el procedimiento del ejemplo 1(ii) proporciona el producto del título.

EJEMPLO 15

10 La reacción de los siguientes dihidrocioruros de isotiourea (preparados a partir de las correspondientes tio-ureas por el procedimiento del ejemplo 1(i):

(a) Dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-/2-((3-isotiazolil)-metiltio)etil/isotiourea

(b) Dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-/3-(2-oxazolil)tiopropil] isotiourea

15 (c) Dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-/2-((3-isoxazolil)metiltio)etil/isotiourea

(d) Dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-/2-((3-1,2,4-triazolil)-metiltio)etil/isotiourea

20 (e) Dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-/2-((5-amino-2-1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etil/isotiourea

(f) Dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-/2-((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etil/isotiourea

(g) Dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-/2-((3-bromo-2-piridil)-metiltio)etil/isotiourea

25 (h) Dihidrocioruro de N,S-dimetil-N'-/2-(2-(4-metil-5-imidazolil)etiltio)etil/isotiourea

con hidroxilamina, según el procedimiento del ejemplo 1 (ii) proporciona los siguientes productos:

30 (a) Dihidrocioruro de N-hidroxi-N'-metil-N"-/2-((3-isotiazolil)metiltio)-etil/guanidina

(b) Dihidrocioruro de N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{3}$ -((2-oxazolil)-
tioropil $\sqrt{7}$ -guanidina

(c) Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((3-isoxazolil)-
metiltio)etil $\sqrt{7}$ -guanidina

5 (d) Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((3-1,2,4-
triazolil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -guanidina

(e) Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((5-amino-2-
1,3,4-tiadiazolil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -guanidina

10 (f) Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((3-hidroxi-2-
piridil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -guanidina

(g) Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((3-bromo-2-
piridil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -guanidina

(h) Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((2-(4-metil-
5-imidazolil)etiltio)etil $\sqrt{7}$ -guanidina.

15 EJEMPLO 16

La reacción del dihidrocloruro de isotiourea del
ejemplo 1 (i) con n-propoxiamina y n-butiamina, según el
procedimiento del ejemplo 1 (ii), proporciona respectivamente
dihidrocloruro de N-metil-N'-n-propoxi-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -
20 guanidina y dihidrocloruro de N-me-
til-N'-n-butoxi-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -
guanidina.

EJEMPLO 17

25 La reacción de las siguientes sales de isotiourea
(preparadas a partir de las correspondientes isotioureas por
el procedimiento del ejemplo 1 (i)):

(a) Dihidrocloruro de S-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)
metiltio)etil $\sqrt{7}$ -isotiourea

30 (b) Dihidrocloruro de S-metil-N"-n-butil-N'- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-
imidazolil)metiltio)etil $\sqrt{7}$ -isotiourea

(c) Trihidrocloruro de S-metil-N- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/ $\sqrt{2}$ -N'- $\sqrt{2}$ -((2-tiazolil)metiltio)etil/isotiourea con hidroxilamina, según el procedimiento del ejemplo 1 (ii), proporciona los siguientes productos:

5 (a) Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)-metiltio)etil/guanidina

(b) Dihidrocloruro de N-hidroxi-N'-n-butil-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina

10 (c) Trihidrocloruro de N-hidroxi-N'- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/ $\sqrt{2}$ -N"- $\sqrt{2}$ -((2-tiazolil)metiltio)etil/guanidina

EJEMPLO 18

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
	N-hidroxi-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina	150 mg
15	Sucrosa	75 mg
	Almidón	25 mg
	Talco	5 mg
	Acido esteárico	2 mg

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

EJEMPLO 19

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
	Trihidrocloruro de N-hidroxi-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina	200 mg
25	Lactosa	100 mg

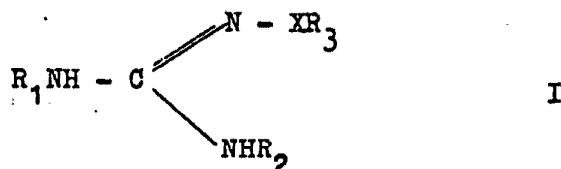
Los ingredientes se tamizan, se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

N O T A
=====

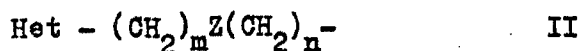
Descrita suficientemente la naturaleza del invento,

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 28722/74 de 28 de junio de 1.974; acogiéndose 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 DERIVADOS DE GUANIDINA, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de guanidina, de fórmula I:

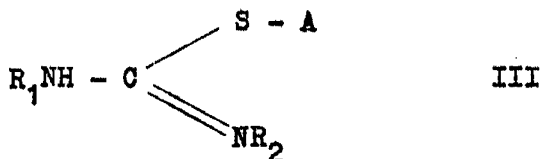


en la que R_1 representa una agrupación de la estructura mostrada en la fórmula II:



en la que Het es un anillo heterocíclico nitrogenado que contiene 5 ó 6 miembros, tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, triazol o tiadiazol, que opcionalmente está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, cloro, bromo 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; R_2 es hidrógeno, alquilo inferior o una agrupación de la estructura mostrada en la fórmula II en donde Het, m, n y Z se definen como anteriormente; X es oxígeno o NH; y

R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o arialquilo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar una isotiourea de fórmula III:

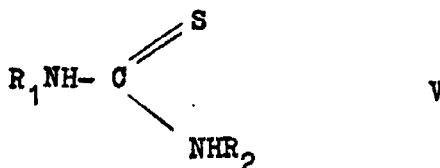


5 preferiblemente en forma de su sal de adición de ácido y en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente y A es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula IV:



en la que R_3 y X se definen como anteriormente.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la isotiourea de fórmula III se forma por reacción de una tiourea de fórmula V:



15 con un compuesto de fórmula AY en donde A es alquilo inferior e Y es halógeno, o con un compuesto de fórmula AOH, en presencia de un ácido de fórmula HY, en donde A e Y se definen como anteriormente.

20 3.- Procedimiento para preparar derivados de guanidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

27 JUN. 1975

Madrid,

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBS Y MODET
p.p. Firmado: L. Gacto Fernández