

CONCEDIDA
17 DIC. 1976

no 443.046

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

BIOCHEFARM S.A.

entidad suiza, domiciliada en Via Motta
18, Chiasso, Canton Tessin, Suiza, rela-
tiva a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE
RIVADOS DE LA TIUREA"

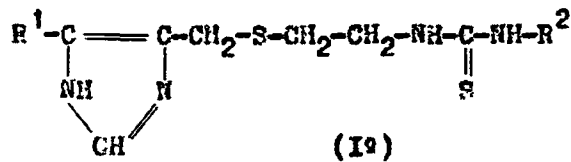
Inventores: Carlo Tosi y Alberto Cattaneo

CO7D/AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una serie de derivados de la tiourea, farmacológicamente activos, caracterizados por la presencia, en su estructura, del núcleo imidazólico ligado al de la tiourea N-sustituída a través de una cadena constituida por tres átomos de carbono y uno de azufre. - - - -

Los derivados, objeto de la presente invención, responden a la fórmula siguiente: - - - - -



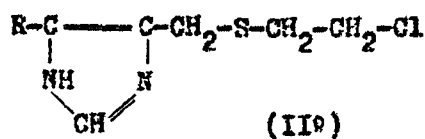
10. donde R¹ = -CH₃, -C₂H₅

R² = radical alquílico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. - - - - -

15. El procedimiento en base al cual se obtienen los derivados de la tiourea antes indicados está constituido por dos fases: - - - - -

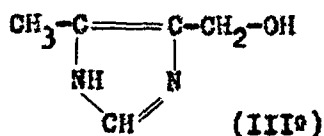
a) obtención de los 5-alkil-4(2-cloroetil)metiltioimidazo

les (II) -----



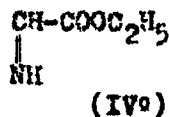
b) reacción de los imidazoles de fórmula (II) con tioureas
N-alquilsubstituidas. -----

5. El punto de partida de la preparación del 5-metil-4(2-cloroetil)metiltioimidazol es el 5-metil-4-hidroximetilimidazol (III), compuesto conocido, -----



que se obtiene mediante reducción del 5-metil-4-carbetoximidazol por acción del hidruro de litio-aluminio. -----

10. En la preparación del 5-metil-4-hidroximetilimidazol (III), al objeto de evitar el empleo del hidruro de litio-aluminio, se ha recorrido a una segunda vía de síntesis basada en la acción del formiminoetiléster (IV) -----



sobre la 1,3butandiol-2-ona en amoníaco líquido: dicho procedimiento, sin embargo, resulta poco rentable a causa del

bajo rendimiento de obtención del 5-metil-4-hidroximetilimidazol. - - - - -

5. Las mismas vías de síntesis seguidas para la preparación del 5-metil-4-hidroximetilimidazol han sido aplicadas para la obtención del homólogo 5-stil derivado. - - -

10. Haciendo reaccionar los 5-alkil-4-hidroximetilimidazoles (III) con el 2-cloroetilmercaptano en solución alcohólica, se obtienen los 5-alkil-4(2-cloroetil)metiltioimidazoles (II) que, siendo líquidos oleosos de alto punto de ebullición y poco estables a la destilación, no se aíslan: la solución alcohólica en la que se hallan contenidos al término de la fase de preparación antes mencionada, es empleada directamente en la reacción con las tioureas N-alkilsubstituidas. - - - - -

15. Esta fase del procedimiento se conduce en presencia de aceptores de ácido clorhídrico, que se forma en la reacción final, tales como el carbonato de calcio, aminas aromáticas terciarias y la piridina. - - - - -

20. Los productos finales, objeto de la presente invención, son aislados de la mezcla de reacción por evaporación del solvente de reacción y cristalización de los correspondientes residuos obtenidos. - - - - -

Las tioureas N-substituidas en cuestión se presentan como sólidos cristalinos, estables al aire y a la luz.-

Desde el punto de vista farmacológico, el derivado correspondiente a la fórmula general (I) con $R^1 = R^2 = CH_3$, se ha demostrado que es el más dotado de actividad antagónica de los receptores $-H_2$. - - - - -

5. Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar más detalladamente la presente invención. - - - - -

Ejemplo 1

Preparación del 5-metil-4(2-cloroetil)metiltioimidazol (II con $R = -CH_3$)

10. 11,2 g (0,1 mol) de 5-metil-4-hidroximetilimidazol se disuelven en 100 ml de alcohol etílico: a esta solución se añade lentamente y bajo agitación una solución alcohólica de 2-cloroetilmercaptano que contiene 9,6 g (0,1 mol) de mercaptano en 100 ml de alcohol. Terminada la adición se lleva la mezcla a un moderado reflujo del solvente al baño-maría y se mantiene en ebullición durante 5 horas. Se concentra la solución a aproximadamente la mitad de su volumen y se usa tal cual para la fase siguiente. - - - - -
- 15.

Ejemplo 2

20. Preparación de la N-metil-N'-(2-(5-metil-4 imidazolil)metiltio)etil-tiourea (I con $R^1 = R^2 = -CH_3$)

A la solución alcohólica del 5-metil-4(2-cloroetil)metiltioimidazol, obtenida como se ha descrito en el

- ejemplo 1, se adicionan 12,1 g /0,1 mol) de dimetilanilina y a continuación, bajo agitación, 9 g (0,1 mol) de N-metil tiourea en 100 ml de alcohol etílico. Se lleva a un reflujo moderado la mezcla de reacción bajo agitación y se mantiene en ebullición durante 3 horas. Se separa el alcohol por destilación, se lava primero el residuo con 50 ml de tolueno para separar la dimetilanilina no transformada y después con 50 ml de agua fría y, finalmente, se cristaliza con agua; se obtienen 10,2 g de un producto blanco con P.F. 148^o-150^o (rendimiento = 42,5%). - - - - -
- 5.
- 10.

ANALISIS:

	C	H	N	S
Hallado:	44,12	6,39	22,80	26,05
Calculado				
para				
15. $C_9H_{16}N_4S_2$:	44,30	6,60	22,94	26,25

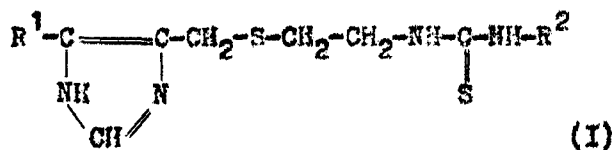
NOTA

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

REIVINDICACIONES

20. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de la tiourea, dotados de actividad antagonista de los receptores $-H_2$, respondiendo dichos derivados a la fórmula

general: -----

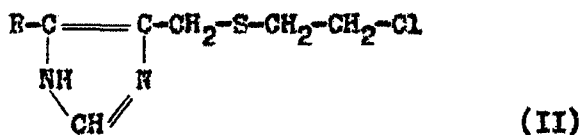


donde R¹ = -CH₃, -C₂H₅

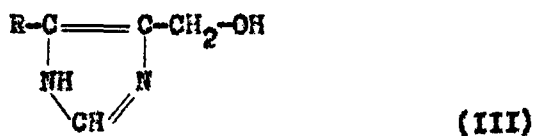
R² = radical alquílico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque para su preparación se efectúan las siguientes fases: -----

5.

a) se prepara un 5-alquil-4(2-cloroetil)metiltioimidazol que tiene la fórmula siguiente: -----



haciendo reaccionar un compuesto conocido 5-alquil-4 hidroximetilimidazol que tiene la fórmula siguiente (III): --



10. con 2-cloroetilmercaptano en solución alcohólica; y -----

b) se hacen reaccionar después los imidazoles de la fórmula (II) con tioureas N-alquilsustituidas. -----

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los imidazoles de la fórmula (II) se hacen reaccionar con las tioureas N-alquilsustituidas directamente en la solución alcohólica en la que se hallan contenidos al final de la fase (a) sin ser aislados de la misma. - - - - -

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y/o 2, caracterizado porque la fase (b) se conduce en presencia de aceptores de ácido clorhídrico, que se forma en la reacción final, tales como el carbonato de calcio, las aminas aromáticas terciarias y la piridina. - - - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de partida 5-alquil-4 hidroximetilimidazol de fórmula (III) se obtiene mediante reducción del 5-alquil-4carbetoximidazol con hidruro de litio-aluminio. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de partida 5-alquil-4 hidroximetilimidazol es sintetizado en base a la acción del formilinoéster que tiene la fórmula siguiente (IV) - - - - -



sobre la 1,3 butandiol-2-ona en amoníaco líquido. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

caracterizado porque el compuesto 5-alkil-4 hidroximetilimidazólico de partida es el 5-metil-4 hidroximetilimidazol.-

5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto 5-alkil-4 hidroximetilimidazólico de partida es el homólogo 5-alkil derivado. - - - -

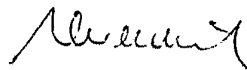
8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el derivado correspondiente a la fórmula general (I) en la que $R^1 = R^2 = CH_3$ para obtener la mayor actividad antagonista de los receptores H_2 .

10. 9.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TIUREA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 28 NOV. 1975

P A M. CURELL SUÑOL



mcm.