



10 ES	11 450318	10 A2
22	FECHA DE PRESENTACION 30 JUL 1975	

1er CERTIFICADO DE ADICION

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
31969/75	31 de julio de 1.975	

24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL	26 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D/A61K	423.056

27 TITULO DE LA INVENCION
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 423.056 presentada el 8 de febrero de 1.974, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE SULFOXIDOS.

28 SOLICITANTE (S)
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra

29 INVENTOR (ES)
GEORGE RAYMOND WHITE., GRAHAM JOHN DURANT., CHARON ROBIN GANELLIN., TORBEN HESSELBO

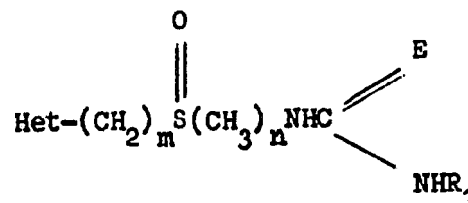
30 TITULAR (ES)

31 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

Esta invención se relaciona con un proceso para la preparación de compuestos farmacológicamente activos.

5 Los compuestos producidos por el proceso de esta invención tienen una actividad intrínseca como antagonistas de histamina H₂ o se convierten, por el cuerpo animal, en compuestos con una útil actividad antagonista de histamina H₂. Estos compuestos pueden existir como sales de adición de ácido pero, por conveniencia, se hará referencia en toda esta memoria a los compuestos principales. Los antagonistas de histamina H₂ pueden definirse como compuestos que bloquean los receptores de histamina H₂. Los receptores de histamina H₂ no son bloqueados por mepiramina y las "antihistaminas" típicas, pero son bloqueados por burimamida (véase Black et al. Nature, 236, 385 (1.972)). Los antagonistas de histamina H₂ son útiles como inhibidores de la secreción de ácidos gástricos, como agentes antiinflamatorios y como agentes que actúan sobre el sistema cardiovascular.

15 En la patente británica 1.421.999 se describe y reivindica sulfóxidos de fórmula 1:



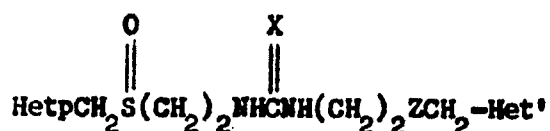
20 FORMULA 1

en la que Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, triazol, tiadiazol, pirimidina, pirazina o piridazina, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

trifluormetilo, hidroxilo, halógeno, o amino; m es 1 ó 2; n es 2 ó 3; y la suma de m y n es de 3 ó 4; E es oxígeno, azufre o NR₂; R₁ es hidrógeno o alquilo inferior; y R₂ es hidrógeno, nitro, ciano, alcanosulfonilo o arenosulfonilo.

5 Se ha encontrado que otros compuestos sulfóxido no cubiertos por la fórmula 1 son útiles en la inhibición de receptores de histamina H₂ en el cuerpo animal, por lo que la presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar estos compuestos citados.

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de la siguiente fórmula 2:



FORMULA 2

15 en la que Het y Het' se eligen entre imidazol opcionalmente sustituido por metilo o bromo, piridina opcionalmente sustituida por metoxi, hidroxí, cloro o bromo, tiazol e isotiazol; Z es azufre, SO o metileno y X es azufre, CHNO₂ ó NCN.

20 En toda esta memoria, por los términos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" se quiere dar a entender grupos alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Debe entenderse que la estructura ilustrada en la fórmula II constituye solo una de las diversas representaciones posibles, estando cubiertas también por la presente invención otras formas
25 tautoméricas. La presente invención cubre también los hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y sales hidratadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula 2.

Con preferencia Het y Het' se eligen entre 5-metil-4-imidazolilo, 5-bromo-4-imidazolilo, 3-metoxi-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-cloro-2-piridilo, 3-bromo-2-piridilo, 2-tiazolilo y 3-isotiazolilo.

5

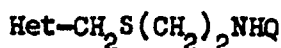
Preferiblemente Het y Het' son idénticos.

Con preferencia Z es azufre o metileno, particularmente azufre.

Con preferencia X es CHNO_2 ó NCN .

10

Los compuestos de fórmula 2 se pueden obtener mediante un proceso que comprende la etapa de tratar un compuesto de fórmula 3:



FORMULA 3

15

en la que Het se define como anteriormente en la fórmula 2 y Q es hidrógeno o, cuando X es CHNO_2 ó NCN , $-\text{CX.NH(CH}_2)_2\text{ZCH}_2-$ Het' (en donde Het' y Z se definen como anteriormente en la fórmula 2) con un agente oxidante adecuado. Agentes oxidantes adecuados incluyen ácido peroxibenzóico, ácidos peroxibenzóicos sustituidos tales como ácido m-cloroperoxibenzóico, ácido peroxiacético y peryodatos, (metaperyodatos) tal como metaperyodato sódico. Un agente oxidante preferido es metaperyodato sódico. Se ha encontrado que el peróxido de hidrógeno no es adecuado como agente oxidante para la preparación de compuestos de fórmula 2 en donde X es azufre.

25

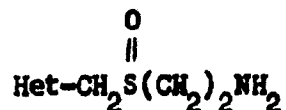
Con preferencia, la oxidación se efectúa en agua o en una solución acuosa de un disolvente polar miscible con agua, tal como acetona acuosa.

Preferiblemente, la oxidación se efectúa a una

temperatura entre 0 y 30°C.

5 Con preferencia, los compuestos de fórmula 2 en donde Z es azufre se preparan oxidando un compuesto de fórmula 3 en donde Q es hidrógeno y convirtiendo este aminosulfóxido en un compuesto de fórmula 2 mediante uno de los métodos descritos a continuación. Los compuestos de fórmula 2 en donde Z es azufre y Het y Het' son idénticos, pueden prepararse oxidando un compuesto de fórmula 3 en donde Q es -CXNH(CH₂)₂SCH₂Het' bajo condiciones controladas, por ejemplo utilizando solo un equivalente de agente oxidante. Por el contrario, cuando se desea producir el compuesto con dos grupos sulfóxido, no es necesario naturalmente esta limitación y pueden emplearse dos equivalentes de agente oxidante.

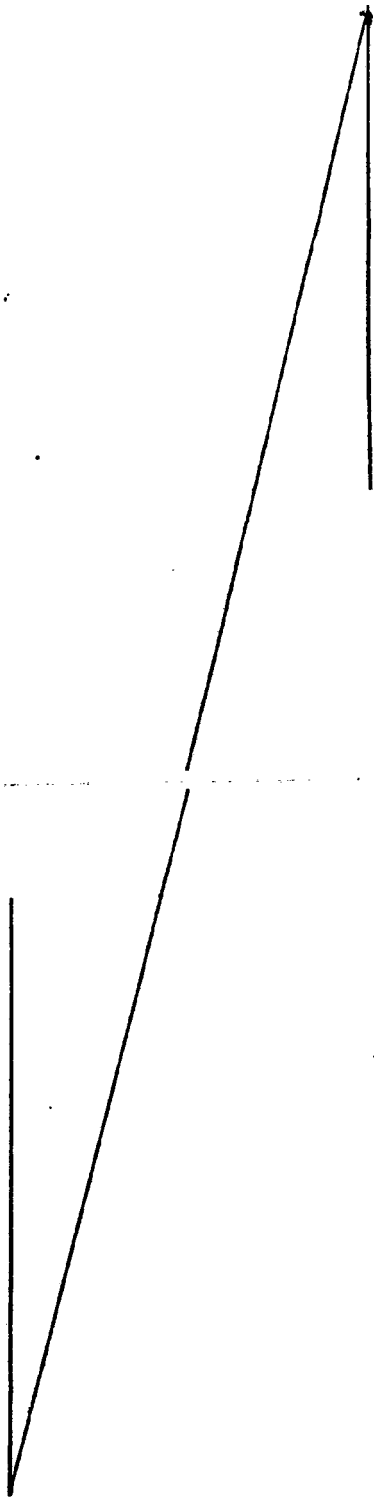
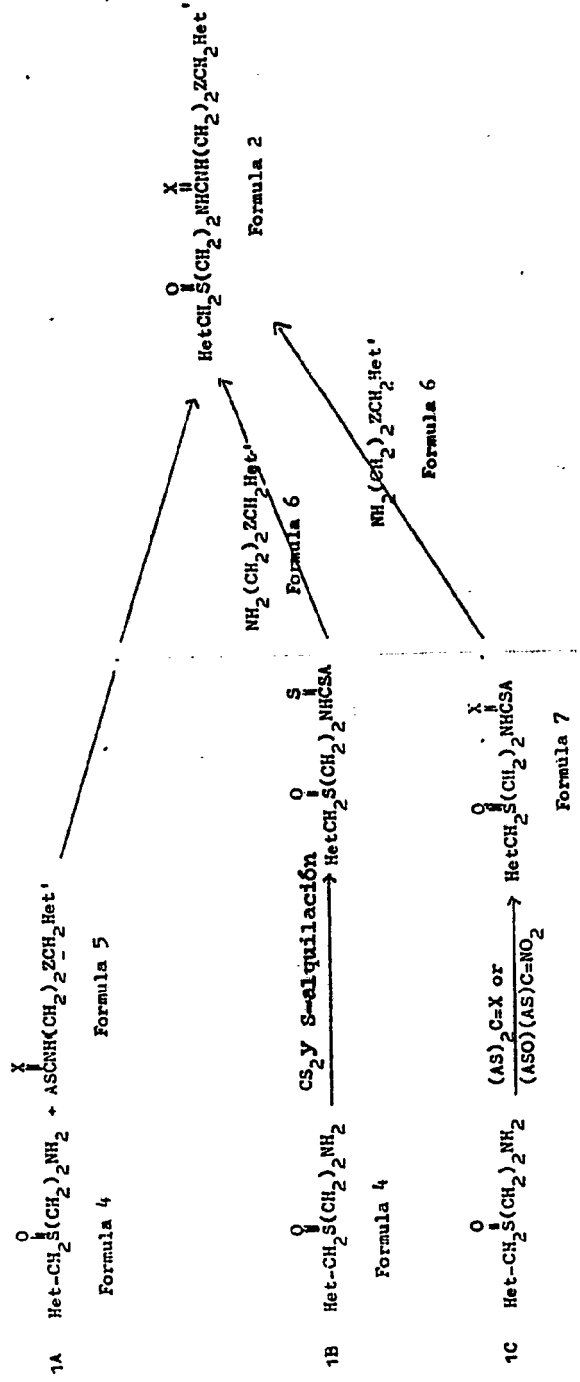
15 Cuando Q es hidrógeno, el producto de esta oxidación es un aminosulfóxido de fórmula 4:



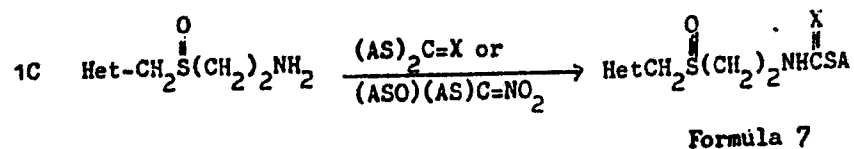
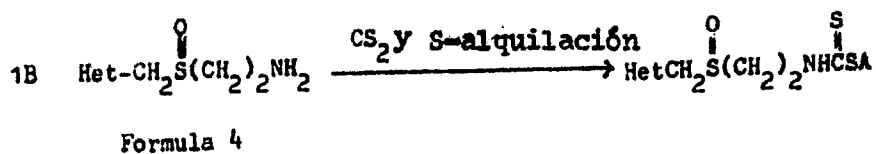
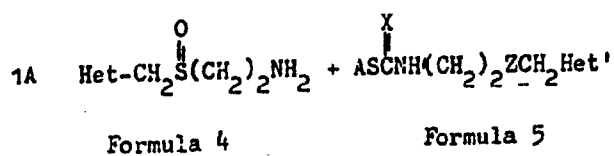
FORMULA 4

20 en la que Het se define como en la fórmula 2 pudiéndose convertir este aminosulfóxido en un compuesto de fórmula 2 mediante cualquiera de las siguientes series de reacciones (indicadas en el esquema 1):

ESQUEMA 1

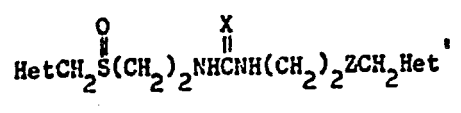


ESQUEMA 1

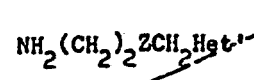


NH₂(C

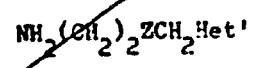
Fo



Formula 2



Formula 6

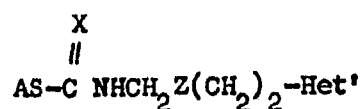


Formula 6



7

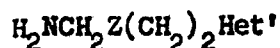
(a) El aminosulfóxido de fórmula 4 se puede tratar con una isotiourea de fórmula 5:



FORMULA 5

5 en la que Het', Z y X se definen como en la fórmula 2 y A es alquilo inferior, tal como metilo. Estas isotioureas de fórmula 5 son compuestos conocidos, cuya preparación se describe, por ejemplo, en las Patentes británicas Nos. 1.338.169, 1.397.436, 1.398.426, 1.421.792 y 1.431.589 y Patente alemana 2.528.639.

10 (b) Cuando X es azufre, el aminosulfóxido de fórmula 4 se puede tratar con disulfuro de carbono y el ditiocarbamato resultante se alquila y trata con una amina de fórmula 6:



FORMULA 6

15 en la que Z y Het' se definen como en la fórmula 2, para dar un compuesto de fórmula 2.

20 (c) Cuando X es CHNO_2 ó NCN , el aminosulfóxido de fórmula 4 se puede tratar bajo condiciones adecuadas con un compuesto de fórmula $(\text{AS})_2\text{C=X}$ en la que A es alquilo inferior, preferiblemente metilo, para dar un compuesto de fórmula 7 (véase esquema 1) el cual se trata con una amina de fórmula 6 para dar un compuesto de fórmula 2.

25 (d) Cuando X es CHNO_2 el aminosulfóxido de fórmula 4 puede tratarse con 1-alquilsulfinil-1-alquiltio-2-nitroetileno para dar un compuesto de fórmula 7, el cual se trata a continuación con una amina de fórmula 6 para dar un compuesto de fórmula 2.

Los materiales de partida de fórmula 3 en donde Q es hidrógeno (y las aminas de fórmula 6) se describen por ejemplo en la patente británica 1.338.169.

5 Los materiales de partida de fórmula 3 en donde Q es $-CX, NHCH_2 Z(CH_2)_2 Het'$ pueden prepararse por los métodos generales indicados anteriormente en el esquema 1 para la conversión de un aminosulfóxido de fórmula 4 a un compuesto de fórmula 2 (sustituyendo el aminosulfóxido de fórmula 4 por un aminoéter) y se describen, por ejemplo, en las patentes británicas Nos. 1.421.792 y 1.431.589 y Offenlegungsschrift alemana
10 2.528.639.

Los sulfóxidos de la presente invención encuentran su utilidad en la inhibición de receptores de histamina H_2 en el cuerpo animal. Si bien no se desea limitarse de modo alguno por la siguiente explicación de ésta utilidad, se cree que esta débese en parte a la conversión reductiva metabólica de los sulfóxidos a los correspondientes compuestos tioéter que son unos potentes antagonistas de receptores de histamina H_2 . Se cree que esta conversión ocurre en el intestino
15 grande del animal en donde el agente reductor activo está probablemente presente en la flora bacteriana intestinal. Debido a este mecanismo y a los distintos coeficientes de distribución de los sulfóxidos y de los correspondientes tioéteres, la principal acción de antagonismo de receptores de histamina H_2 puede re-
20 trasarse durante un considerable tiempo después de la administración de los sulfóxidos. Esto constituye un efecto particularmente útil en muchos casos y puede ser utilizado, por ejemplo para proporcionar un suministro continuo de antagonista a un animal después de haber comenzado a disminuir el efecto de una
25 dosis inicial.
30

Los sulfóxidos de fórmula 2 en la que Z es azufre o metileno tienen actividad intrínseca como antagonistas de histamina H₂ y, por ejemplo, se ha encontrado que inhiben la secreción, estimulada por histamina, de ácido gástrico de los estómagos perforados de ratas anestesiadas con uretano, a dosis de 0,5 a 256 micromoles por kg, intravenosamente.

Las composiciones farmacéuticas que tienen utilidad como antagonistas de histamina H₂, pueden producirse mezclando un compuesto de la primera fórmula indicada en la reivindicación 1, en forma básica o en forma de una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable, con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

EJEMPLO 1

1-nitro-2-[2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino]-2-[2-(2-tiazolilmetilsulfinil)etilamino]etileno

Se añaden 4,5 g de 1-nitro-2,2-bis-[2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino]etileno a una solución agitada de una cantidad equivalente de 2,3 g de metaperyodato sódico en 1.600 ml de agua y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La evaporación del disolvente y la purificación cromatográfica del residuo sobre gel de sílice, proporciona el producto del título en forma de un aceite. La estructura del producto es confirmada por el espectro rnm a 100 MHz en ²H₆-dimetilsulfóxido, mostrando las siguientes resonancias:

tiazol-4-H) cuartete a δ 7,88 δ 7,70) integral 4,0 protones
tiazol-5-H) δ 7,75 y δ 7,59) (standard)teoria 4,0 protones.

	$=\underline{\text{CHNO}}_2$	singlete a δ 6,59	integral 0,9 protones teoría 1 proton
	tiazol- $\underline{\text{CH}}_2$ -SO	cuartete a δ 4,65 y δ 4,55	integral 1,7 protones teoría 2 protones
5	tiazol- $\underline{\text{CH}}_2$ -S	singlete a δ 4,17	integral 0,9 protones teoría 1 proton
	$\underline{\text{CH}}_2$ N	multiplete a δ (3,7)	integral 3,8 protones teoría 4 protones
)	
10	$\underline{\text{CH}}_2$ N	multiplete δ (3,5))
	SO $\underline{\text{CH}}_2$ CH ₂	multiplete a δ 3,1	integral 1,9 protones teoría 2 protones
	S $\underline{\text{CH}}_2$ CH ₂	triplete a δ 2,7	integral 2,0 protones teoría 2 protones

EJEMPLO 2

1-nitro-2,2-bis-[2-(2-tiazolilmetilsulfinil)etilamino]etileno

Se añaden 4,8 g de 1-nitro-2,2-bis-[2-(2-tiazolilmetiltio)etilamino]etileno a una solución agitada de 4,58 g de metaperyodato sódico en 1.500 ml de agua y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se extracta con cloroformo y n-octanol y la solución acuosa se evapora a un sólido el cual se purifica por cromatografía de capa gruesa sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol 5:1 para dar el producto del título. El espectro rnm a 100 MHz del producto en $^2\text{H}_6$ -dimetilsulfóxido/deuterocloroformo muestra las siguientes resonancias:

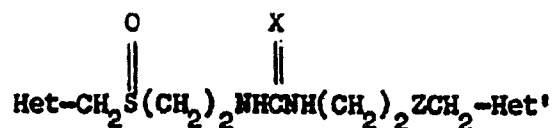
	tiazol-4-H)	AB cuartete a δ 7,87 y δ 7,56)	integral 4,3 pro- tones teoría 4 pro- tones
)		
	tiazol-5-H)		
5	= <u>CH</u> NO ₂	singlete a δ 6,67	integral 1,0 proto- nes teoría 1 pro- tón
	tiazol-CH ₂ -SO	AB cuartete a δ 4,67 δ 4,50	integral 4,0 pro- tones (referencia) teoría 4 protones
10	CH ₂ N + HDO	multiplete a δ 3,7	integral 8,6 pro- tones teoría 4 pro- tones
15	SOCH ₂ -CH ₂	multiplete a δ 3,1	integral 4,2 proto- nes teoría 4 pro- tones

En particular puede observarse que el espectro no contiene crestas correspondientes a las crestas -CH₂-S- δ S-CH₂-CH₂ de tiazol encontradas en el espectro del producto mono-sulfinilo del ejemplo 1.

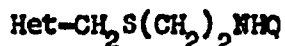
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

5 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 423.056, presentada el 8 de febrero de 1.974, por PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE SULFOXIDOS, en particular para preparar sulfóxidos de fórmula:



10 en la que Het y Het' se eligen entre imidazol opcionalmente sustituido por metilo o bromo, piridina opcionalmente sustituida por metoxi, hidroxilo, cloro o bromo, tiazol e isotiazol; Z es azufre, SO o metileno y X es azufre, CHNO₂ ó NCN; caracterizadas porque comprende tratar un compuesto de fórmula:



15 en la que Q es hidrógeno o, cuando X es CHNO₂ ó NCN, -CX₂NH(CH₂)₂ZCH₂-Het', con un agente oxidante adecuado.

20 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el agente oxidante es ácido peroxibenzoico, un ácido peroxibenzoico sustituido o un peryodato.

3.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizadas porque el agente oxidante es metaperyodato sódico.

20 4.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque la oxidación se efectúa en solución acuosa.

5.- Mejoras según cualquiera de las reivindi-

caciones 1 a 3, caracterizadas porque la oxidación se efectúa a una temperatura entre 0 y 30°C.

6.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque Q es hidrógeno.

5 7.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 423.056, presentada el 8 de febrero de 1.974, por Procedimiento para la producción de sulfóxidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 JUL. 1976

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

GOMEZ ACEBS Y MOUET

En su calidad de Firmador L. Gósta Fernández

