

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO A E 3 8 0	(12) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 3 de Diciembre de 1975	

PATENTE DE INVENCION

(40) PRIORIDADES: (31) NUMERO 49248/75	(32) FECHA 1 de Diciembre de 1975	(33) PAIS Inglaterra
--	--------------------------------------	-------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ISOTIUREA.
--

(71) SOLICITANTE (S) SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mundelle, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra.

(72) INVENTOR (ES) Graham John Durant; Charon Robin Ganellin; Robert John Ife.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.

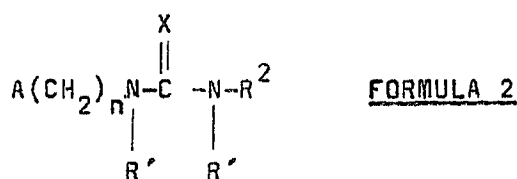
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos farmacológicamente activos que son de utilidad como bloque antes de receptores de histamina H_2 . Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención existirá normalmente en forma de sales de ácido y en forma de sales hidratadas, pero, por conveniencia, se hará referencia en toda esta Memoria a los compuestos principales.

Muchas sustancias fisiológicamente activas ejercen sus funciones biológicas mediante interacción con puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es una de tales sustancias y tiene cierto número de acciones biológicas. Aquellas acciones biológicas de histamina que son inhibidas denominadas normalmente "anti-histamina" de las cuales la mepiramina, difenilhidramina y clorfeniramina constituyen ejemplos típicos, son mediadas a través de receptores de histamina H_1 (Ash y Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother., 27, 427 (1966)). Sin embargo, otras acciones biológicas de la histamina no son inhibidas por "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 se definen por Black et al. como receptores de histamina H_2 . De este modo, los receptores de histamina H_2 pueden ser definidos como aquellos receptores de histamina que no son bloqueados por mepiramina pero resultan bloqueados por burimamida. Los compuestos que bloquean los receptores de histamina H_2 se denominan antagonistas de histamina H_2 .

El bloqueo de los receptores de histamina H_2 es de utilidad a la hora de inhibir las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por "anti-histaminas". Por consiguiente, los antagonistas de histamina H_2 son de utilidad, por ejemplo, como inhibidores de la secreción de ácido gástrico, co

S-(5-(N'-metiltioureido)pentil)isotioúrea,
 S-(5-(N'-ciano-N''-metilguanidino)pentil)isotioúrea y
 S-(6-(N'-ciano-N''-metilguanidino)hexil)isotioúrea.

5 Los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar
 tratando un compuesto de fórmula 2:



10 en la que n y X se definen como anteriormente, R² es alquilo inferior ó -(CH₂)_nA en donde A es cloro, bromo, iodo, p-tolueno-sulfoniloxi, metanosulfoniloxi u otro grupo desplazable por azufre, R' es hidrógeno cuando X es NCN o CHNO₂, y R' es un grupo protector de tioúrea adecuado cuando X es azufre; con tioúrea, y cuando X es azufre, se separan a continuación los grupos protectores R'.

15 Con preferencia, la reacción con tioúrea se efectúa bajo condiciones esencialmente anhidras. Preferiblemente, la reacción con tioúrea se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo acetona, a una temperatura elevada, por ejemplo 50 a 150°.

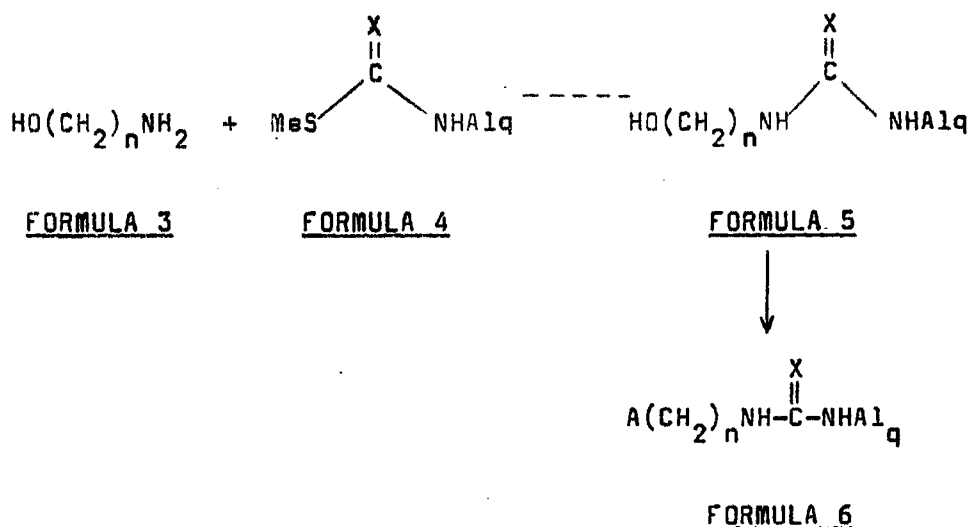
Los grupos protectores de tioúrea preferidos son

20 aquellos en donde $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{N}-\text{C}-\text{NR} \\ | \quad | \\ \text{R}' \quad \text{R}' \end{array}$ forma un anillo 2-tioxo-4,5-imidazolidinadiona o 5,5-dialquil-2-tiobarbiturato. Estos grupos protectores se pueden separar bajo condiciones suavemente básicas,

por ejemplo con tratamiento con hidróxido amónico en un alcohol

acuoso, y el anillo 5,5-dialquil-2-tiobarbiturato se puede dividir también mediante reflujo en un alcohol acuoso en presencia de un ácido.

5 Los materiales de partida de fórmula 2 en donde X es NCN o CHNO_2 y R^2 es alquilo inferior, se puede preparar según el siguiente esquema:



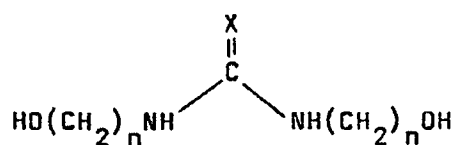
10

15

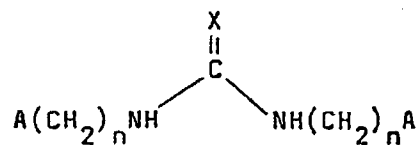
20

En las fórmulas 4, 5 y 6, Alq representa alquilo inferior. Un compuesto de fórmula 4 en donde X es NCN o CHNO_2 , se puede hacer reaccionar con un amino alcohol de fórmula 3, para dar un compuesto de fórmula 5, el cual se puede convertir en un compuesto de fórmula 6 por métodos convencionales como por ejemplo por tratamiento con cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina. Otro método para preparar los compuestos de fórmula 4 consiste en tratar N-cianoditiolimidocarbonato de dimetilo o 1-nitro-2,2-bis(metiltio)etileno en primer lugar con un equivalente de una amina de fórmula 3 y a continuación con un exceso de una alquilamina inferior.

Los materiales de partida de fórmula 2 en donde X es NCN o CHNO_2 y R^2 es $-(\text{CH}_2)_n\text{A}$, se pueden preparar por tratamiento de N-cianoditioimidocarbonato de dimetilo o 1-nitro-2,2-bis(metiltio)etileno con al menos dos equivalentes de una amina de fórmula 3, para dar un compuesto de fórmula 7. Los compuestos de fórmula 7:



FORMULA 7

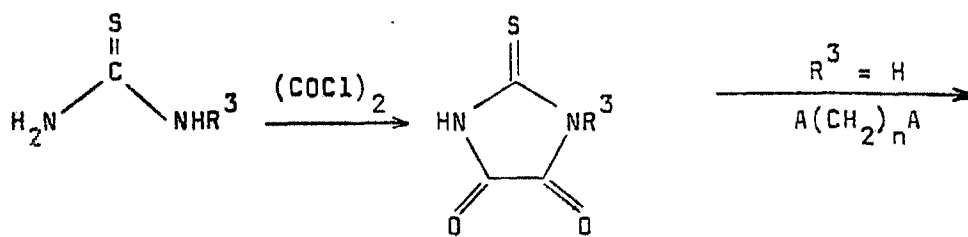
X = NCN o CHNO_2 

FORMULA 8

X = NCN o CHNO_2

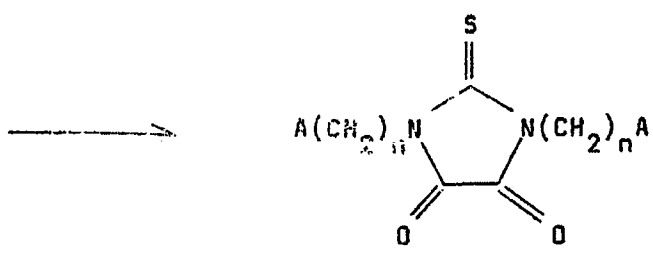
se pueden convertir a compuestos de fórmula 8, por ejemplo por tratamiento con cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina.

Los materiales de partida de fórmula 2 en donde X es azufre y ambos grupos R' forman parte de un anillo 2-tioxo-4,5-imidazolidinadiona, se puede preparar según el siguiente esquema:



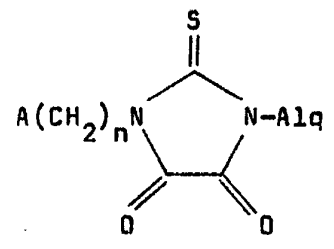
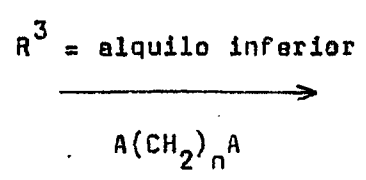
FORMULA 9

FORMULA 10



FORMULA 11

FORMULA 10



FORMULA 12

5 Un compuesto de fórmula 9 en donde R^3 es hidrógeno o alquilo inferior, se trata con cloruro de oxalilo para dar un compuesto de fórmula 10, el cual se trata entonces, bajo condiciones básicas anhidras, con un compuesto de fórmula $A(CH_2)_n A$ en donde n y A se definen como anteriormente para dar un compuesto de fórmula 11, o un compuesto de fórmula 12 en donde Alq es alquilo inferior. Será evidente que deben utilizarse al menos dos equivalentes molares del compuesto $A(CH_2)_n A$, para preparar un compuesto de fórmula 11 a partir de un compuesto de fórmula 10 en donde R^3 es hidrógeno.

15 Los compuestos de fórmula 2 en donde ambos grupos R' forman parte de un anillo 5,5-dialquil-2-tioarbiturato, se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula 9 con 2,2-dialquilmalonato de dietilo, seguido por reacciones análogas a las indicadas anteriormente.

20 Los compuestos de fórmula 1 bloquean los recepto-

res de histamina H_2 , es decir inhiben las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por "antihistaminas" tal como mepiramina, pero que son inhibidas por burimamida. Por ejemplo, los compuestos de esta invención han resultado inhibir la secreción de ácido gástrico, estimulada por histamina, de estómagos perforados de ratas, anestesiadas con uretano, a dosis de 0,5 a 256 micromoles por Kg., intravenosamente. Este procedimiento se indica en el artículo antes mencionado de Ash y Schild. La actividad de estos compuestos como antagonistas de histamina H_2 se demuestra también por su capacidad para inhibir otras acciones de histamina que, según el citado artículo de Ash y Schild, no son mediadas por receptores de histamina H_1 . Por ejemplo, inhiben las acciones de histamina en el atrio aislado del cobalto y útero aislado de la rata.

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 anti-inflamatoria en los ensayos convencionales, tal como los ensayos del edema de la pata de rata o del eritema U.V. del cobalto. Según el primer ensayo el edema se induce por un agente irritante y en el último ensayo se expone la piel depilada del cobalto a radiación U.V., obteniéndose un eritema. La inyección subcutánea de dosis de un compuesto de fórmula 1 reduce el volumen de la pata de la rata en el primer ensayo y reduce también la intensidad del eritema del cobalto en el último ensayo.

Una modificación de utilidad del ensayo del eritema del cobalto consiste en irradiar solamente toda la oreja y medir la temperatura de la misma mediante una sonda termisto-

ra. La inyección subcutánea de dosis de aproximadamente 0,1 micromoles/Kg de un compuesto de fórmula 1 a un cobalto, reduce la subida de la temperatura de la oreja causada por la irradiación con U.V.

5 La invención se ilustra, pero no se limita de modo alguno, por los siguientes ejemplos, en donde todas las temperaturas se ofrecen en °C.

EJEMPLO 1

10 Monohidrato de acetato de S-(5-(N'-metiltioureido)pentil)isotio-
uronio.

15 (i) En un período de 6 horas, se añaden gota a gota 84 ml. (0,60 moles) de trietilamina a una solución agitada de 88 gramos (0,61 moles) de 1-metil-2-tioxo-4,5-imidazolidinadiona y 264 gramos (1,20 moles) de 1,5-dibromopentano en 650 ml. de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente. La mezcla se deja reposar durante la noche y se vierte entonces en 3 litros de agua de hielo conteniendo un ml. de ácido bromhídrico concentrado. La mezcla se extrae con cloroformo y los extractos se lavan con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora para dar un aceite que se trata con hexano para proporcionar cristales amarillos de 1-(5-bromopentil)-3-metil-2-tioxo-4,5-imidazolidinadiona (82,3 gs.), P.f. 48 - 50° C.

25 (ii) Se calientan conjuntamente bajo reflujo, en 450 ml. de acetona, durante 21 horas, 81 g. (0,276 moles) de 1-(5-bromopentil)-3-metil-2-tioxo-4,5-imidazolidinadiona y 21 g. (0,276 moles) de tióúrea. Tras enfriar en hielo, se obtienen cristales amarillos de hidrobromuro de S-[5-(1-(3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidinil))-pentil]isotioúrea (77,6 g.). Una muestra recristalizada en metanol/éter tiene un P.f. de 169 -

1719 C.

(Encontrado: C, 32,6; H, 4,7; N, 15,4; S, 17,5; Br, 21,5 % $C_{10}H_{16}N_4O_2$. HBr necesita: C, 32,5; H, 4,6; N, 15,2; S, 17,4; Br, 21,6 %):

5 (iii) Se disuelven 23 g. de hidrobromuro de S-(5-(1-3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidil))pencilisotioúrea en 100 ml. de metanol y 10 ml. de agua y a esta solución se añaden 220 ml. de hidróxido amónico. La mezcla se deja reposar durante 10 minutos y se añaden otros 50 ml. de hidróxido amónico. Después de 5 minutos más, la mezcla se enfría en hielo seco/acetona y se seca por congelación a 0,005 mm. de mercurio. El residuo se recibe en agua, se acidifica a pH 3 con ácido bromhídrico y se filtra de material insoluble. Después de la extracción con éter, para separar impurezas, la solución acuosa se pasa a 15 a través de una columna intercambiadora de iones (Amberlite IRA 400, forma acetato) a 50° y el volumen del eluyente se reduce a unos 150 ml. Tras reposar durante la noche a 5°, se obtienen cristales blancos que se recristalizan en agua que contiene un poco de ácido, para proporcionar el compuesto del título, P.f. 20 101 - 104°.

(Encontrado: C, 38,5; H, 7,8; N, 18,1; S, 20,5; $C_8H_{18}N_4S_2 \cdot CH_3CO_2H \cdot H_2O$ necesita: C, 38,4; H, 7,7; N, 17,9; S, 20,5 %).

EJEMPLO 2

25 Monohidrato de acetato de S-(6-(N'-metiltioureido)hexil)isotio-uronio.

(1) Cuando en el procedimiento del ejemplo 1 (1), se utiliza 1,6-dibromohexeno en lugar de 1,5-dibromopentano, el producto es 1-(6-bromohexil)-3-metil-2-tioxo-4,5-imidazolidina-

diona, P.f. 63 - 65º (en hexano).

(Encontrado: C, 39,4; H, 4,9; N, 9,2; S, 10,2; Br, 26,2 % $C_{10}H_{15}BrN_2O_2S$ necesita: C, 39,1; H, 4,9; N, 9,1; S, 10,4; Br, 26,0 %).

5 (ii) La reacción de 1-(6-bromohexil)-3-metil-2-tioxo-4,5-imidazolidinadiona con tiourea por el procedimiento del ejemplo 1 (ii) y la recristalización del producto en metanol/éter, proporciona el hidrobromuro de S- γ -6-(1-(3-metil-4,5-dioxo-2-dioxoimidazolidinil))hexil γ isotiourea. P.f. 131 - 132º.

10 (Encontrado: C, 34,8; H, 5,0; N, 14,7; S, 16,5; $C_{11}H_{18}N_4O_2S_2 \cdot HBr$ necesita: C, 34,5; H, 5,0; N, 14,6; S, 16,7 %).

(iii) La hidrólisis alcalina de S- γ -6-(1-(3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidinil))hexil γ isotiourea usando el método descrito en el ejemplo 1 (iii) proporciona, después de la recristalización en agua, el monohidrato de acetato de S- γ -6-(N'-metiltioureído)hexil γ isotiouronio. P.f. 105 - 108º.

15 (Encontrado: C, 40,3; H, 8,0; N, 17,0; S, 19,6; $C_9H_{20}N_4S_2 \cdot CH_3CO_2H \cdot H_2O$ necesita: C, 40,5; H, 8,0; N, 17,2; S, 19,6 %).

20 EJEMPLO 3

Acetato de S- γ -3-(N'-metiltioureído)propil γ isotiouronio.

Por el procedimiento del ejemplo 1 (i) se hace reaccionar 1,3-dibromopropano con 1-metil-2-tioxo-4,5-imidazolidinadiona para proporcionar 1-(3-bromopropil)-3-metil-2-tioxo-4,5-imidazolidinadiona que, tras la reacción con tiourea por el procedimiento del ejemplo 1 (ii), proporciona el hidrobromuro de S- γ -6-(1-(3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidinil))propil γ isotiourea. La hidrólisis de este último compuesto por el procedimiento del ejemplo 1 (iii), y la recristalización del produc-

to en agua, proporciona el compuesto del título. P.f. 141 - 143.
 (Encontrado: C, 36,2; H, 6,8; N, 21,2; S, 23,8 %
 $C_6H_{14}N_4S_2 \cdot CH_3COOH$ necesita: C, 36,1; H, 6,8; N, 21,0; S, 24,1%).

EJEMPLO 4

5 Semisulfato de S-4-(N'-metiltiourea)butil 7isotiuronio.

Por el procedimiento del ejemplo 1 (i), se hace reaccionar 1,4-dibromobutano con 1-metil-2-tioxa-4,5-imidazolidinadiona para dar 1-(4-bromobutil)-3-metil-2-tioxa-4,5-imidazolidinadiona, que, tras reacción con tiourea por el procedimiento del ejemplo 1 (ii), proporciona el hidrobromuro de S-4-(1-(3-metil-4,5-dioxa-2-tioxa-imidazolidinil))butil 7isotiourea. P.f. 10 113 - 114. La hidrólisis de este último compuesto y la elaboración del producto por el procedimiento general del ejemplo 1 (iii) y la conversión del sulfato con resina intercambiadora de 15 iones (Amberlite IRA 400, forma sulfato) proporciona el producto del título como un sólido amorfo hifroscópico. P.f. 63 - 65.

EJEMPLO 5

Acetato de S-5-(N'-ciano-N''-metilguanidino)pentil 7isotiuronio.

20 (i) Una mezcla de 20 g. 5-aminopentan-1-ol y 25 g. de N-ciano-N',S-dimetilisotiourea en 130 ml. de piridina, se calienta en un baño de vapor de agua durante 14 horas, se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en cloroformo/metanol para dar 15,7 g. de N-ciano-N'-(5-hidroxipentil)-N''-metilguanidina. Una muestra recristalizada tiene un p.f. de 116 - 119.

25 (Encontrado: C, 51,9; H, 8,8; N, 30,3; $C_8H_{16}N_4O$ necesita C, 52,2; H, 8,8; N, 30,4 %).

(ii) Una solución de 9,11 g. de cloruro de p-tolue

nosulfonilo en 40 ml. de piridina se añade en porciones a una solución agitada de 8 g. de N-ciano-N'-(5-hidroxipentil)-N''-metilguanidina en 40 ml. de piridina a -10°. La mezcla se agita a 2° durante 40 horas y se vierte en agua de hielo. La mezcla acuosa se extracta con cloroformo y los extractos se lavan con ácido clorhídrico diluido y se evapora para proporcionar 6,3 g. de p-toluenosulfonato de 5-(N'-ciano-N''-metilguanidino)pentilo como un aceite naranja.

(iii) Una mezcla de 6,3 g. de p-toluenosulfonato de 5-(N'-ciano-N''-metilguanidino)pentilo, 1,42 g. de tioúrea en 50 ml. de acetona, se hierve bajo reflujo durante 18 horas. La acetona se decanta y el aceite residual se disuelve en un pequeño volumen de agua y se pasa por una columna intercambiadora de iones (Amberlite 400, forma acetato). Las fracciones que contienen el producto requerido se evaporan y el residuo se recristaliza en isopropanol para dar el producto del título (2,1 g.), p.f. 142 - 144°.

EJEMPLO 6

Empleando 6-aminohexan-1-ol en lugar de 5-aminopentanol en el procedimiento general del ejemplo 5, se produce S-(6-(N'-ciano-N''-metilguanidino)hexil)isotioúrea.

EJEMPLO 7

Sustituyendo el 5-aminopentanol en el procedimiento general del ejemplo 5, por a) 3-aminopropan-1-ol y b) 4-aminobutan-1-ol, se obtiene, respectivamente:

- a) S-(3-(N'-ciano-N''-metilguanidino)-propil)isotioúrea.
- b) S-(4-(N'-ciano-N''-metilguanidino)butil)-isotioúrea.

EJEMPLO 8

Una mezcla de 6-aminohexan-1-ol y 1-metilamino-1-metiltio-2-nitroetileno en etanol, se calienta en un baño de vapor de agua para dar 1-(6-hidroxihexil)-1-metilamino-2-nitroetileno. Empleando 1-(6-hidroxihexil)-1-metilamino-2-nitroetileno en lugar de N-ciano-N'-(5-hidroxi-pentil)-N''-metilguanidina en el procedimiento del ejemplo 5 (ii y iii) se obtiene S- \sphericalangle 6-((1-metilamino-2-nitrovinil)amino)hexil]isotioúrea.

EJEMPLO 9

Sustituyendo el 6-aminohexan-ol en el procedimiento del ejemplo 8, por a) 3-aminopropan-1-ol, b) 4-aminobutan-1-ol y c) 5-aminopentan-1-ol, se obtiene, respectivamente:

- a) S- \sphericalangle 3-((1-metilamino-2-nitrovinil)amino)propil]isotioúrea,
b) S- \sphericalangle 4-((1-metilamino-2-nitrovinil)amino)butil]isotioúrea, y
c) S- \sphericalangle 5-((1-metilamino-2-nitrovinil)amino)pentil]isotioúrea.

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 cuando no alteren su principio fundamental.

2.- Procedimiento para preparar derivados de isotioúrea, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 11 de Mayo 1976

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]