



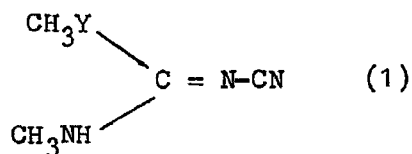
PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NÚMERO 455991	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 17 febrero 1977	

(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(72) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N-CIANO-N'-METIL-N"- -2- (5-METIL-1H-IMIDAZOL-4-YL)METIL/TIOETIL/GUANIDINA".		
(71) SOLICITANTE (S) Don José María CALDERÓ GES		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Barcelona, calle Capitán Arenas, 22, 7º 1ª		
(72) INVENTOR (ES) el solicitante		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE Don Ignacio PONTI GRAU		

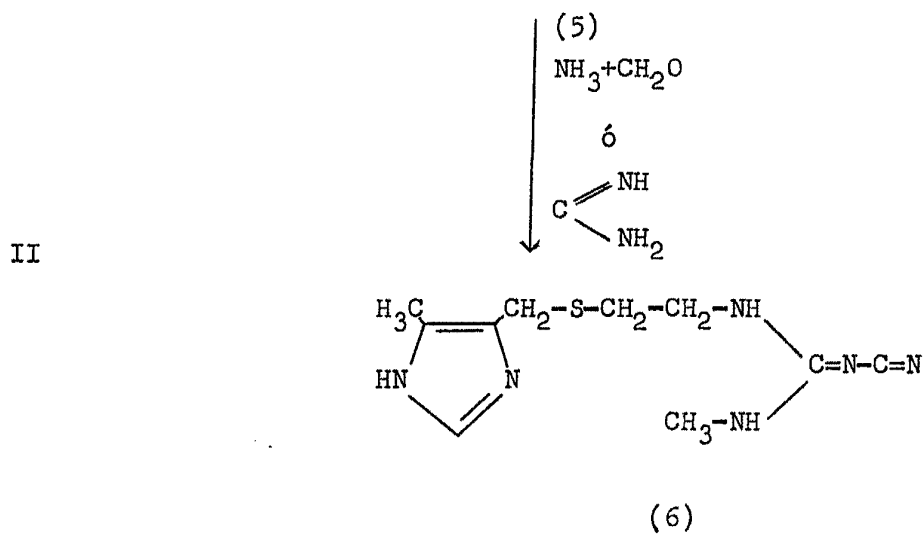
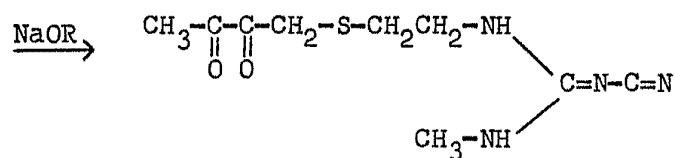
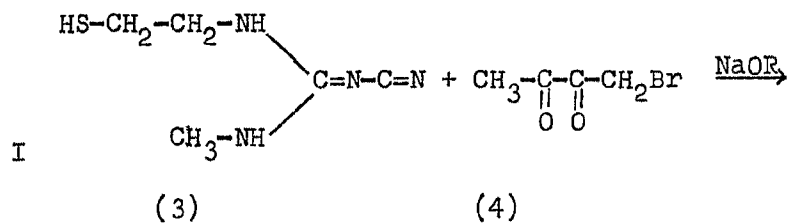
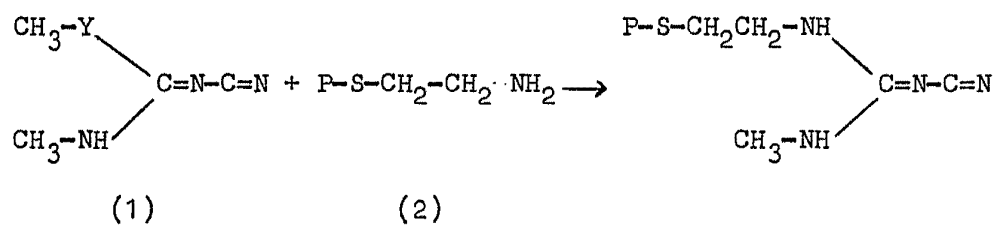
La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de la N-ciano-N'-metil-N''-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-yl)metil]tioetilguanidina, compuesto de síntesis con propiedades terapéuticas interesantes.

El procedimiento para la obtención de la N-ciano-N'-metil-N''-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-yl)metil]tioetilguanidina (6), objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que Y=O ó S, con otro compuesto de fórmula general P-S-CH₂-CH₂NH₂ (2) en la que P es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de tioles (tal como el tetrahidropiraniolo), para obtener la N-ciano-N'-metil-N''-(2-etanotiol)guanidina (3), que a su vez se hace reaccionar con la 1-bromo-2,3-butanodiona (4) para obtener la N-ciano-N'-metil-N''-2-[(2,3-butanodiona)tioetil]guanidina (5) que tratada con formamida o con una solución acuosa concentrada de amoníaco y formaldehído genera el producto (6) deseado que se aísla del medio reaccional por los métodos convencionales.

Las reacciones químicas que tienen lugar en dicho procedimiento se pueden esquematizar de la manera siguiente, en dos fases:



En la fase I, la N-ciano-N'-metil-N''-(2-etanotiol) guanidina (3) puede ser obtenida por reacción del compuesto (1), en que Y es preferentemente un átomo de azufre S, con el compuesto (2), en que P es preferentemente un átomo de hidrógeno H.

Es recomendable usar un ligero exceso de (2), aproximadamente un 10%, frente al compuesto (1).

El medio de reacción consiste en un disolvente tal como: benceno, etanol, metanol, hexano o sus mezclas, de preferencia etanol.

La reacción del compuesto (4) con la sal sódica del compuesto (3), obtenida previamente por medio del metilato sódico en alcohol metílico anhidro, se realiza en este disolvente y en presencia de un ligero exceso (del orden de 5%) de (3) a fin de que el pH final de la reacción no sea básico.

Se concentra a sequedad y la masa pastosa obtenida se extrae con un disolvente, tal como cloroformo, alcohol isopropílico, que se elimina a su vez por destilación, dejando el producto (5) bruto.

En la fase II, la N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ -(2,3-butanodiona)tioetil $\sqrt{7}$ guanidina (5) bruta se mezcla con una solución concentrada de amoníaco en agua y formalina a 0°C, se deja agitando a temperatura ambiente durante 15-20 horas y se concentra a continuación a sequedad.

También se puede realizar esta fase II, mezclando el producto (5) con una solución de formamidina en propilenglicol a 100°C en agitación durante 3-5 horas.

El producto (6) bruto, así obtenido puede purificarse seguidamente por cristalización en un disolvente, tal como el alcohol isopropílico, acetonitrilo, etc., o en sus mezclas con éter etílico, hexano u otros.

5 A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación los ejemplos prácticos.

EJEMPLO 1.

a) En un matraz se mezclan 8,4 g (0,11 mol) de 1-amino-2-
10 -etanotiol (2) y 12,9 g de (0,1 mol) de N-ciano-N,S-dimetil
isotiourea en 150 cm³ de etanol seco, dejándose durante 10
horas en un baño de aceite a 90°C. Se destila el disolvente
y se lava el residuo con 100 cm³ de HCl 0,1N. El crudo re-
sultante que es mayoritariamente N-ciano-N'-metil-N''-(2-
15 -etanotiol) guanidina se disuelve en la mínima parte de eta-
nol y se purifica por recristalización obteniéndose 9,4 g
del producto buscado (3) puro (59,5% de rendimiento), sólido
blanco cristalino de punto de fusión 162-165°C.

b-1) A una solución de 5 g (31mmoles) de N-ciano-N'-metil-
20 -N''(2-etanotiol) guanidina disueltos en 50 cm³ de metanol
seco se añaden 1,62 g (30mmols) de metóxido sódico. Se ca-
lienta la mezcla a 70°C durante 30 minutos, transcurridos
los cuales se deja enfriar.

b-2) A una solución de 5,1 g (31 mmols) de 1-bromo-2,3-
25 -butanodiona en 30 cm³ de metanol seco se le añade lentamen-
te con agitación y a 0°C la disolución de la sal sódica de
(3) obtenida en el apartado (b-1), dejándose en estas con-
diciones 2 h, mientras la temperatura evoluciona a la del

medio ambiente. se concentra por destilación del disolvente a presión reducida y la masa viscosa amarillo-rojiza obtenida, se extrae con dos fracciones de 100 cm³ de acetona anhidra, que tras su destilación deja un residuo pastoso,
 5 7,1 g (97,8% rendimiento bruto) de (5).

c) Se mezclan en un matraz sumergido en un baño de hielo y sal: 7,1 g de (5) bruto obtenido en el apartado (b-2), 8 cm³ de formalina (solución acuosa al 35-40%) y 35 cm³ de solución acuosa de NH₃ al 25-27%, dejándose la agitación
 10 durante 16 h. Se evapora a sequedad y se extrae el producto buscado con 200 cm³ de alcohol isopropílico. El sólido obtenido tras la destilación del disolvente se purifica por recristalización en 80 cm³ de isopropanol-éter (60:40) obteniéndose 2,9 g de N-ciano-N'-metil-N''-2-(5-metil-1H-
 15 -imidazol-4-yl)metil7tioetil7guanidina (6). (Rto. 38,3%) en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 141-143°C, solubles en alcohol etílico, alcohol isoamílico, cloroformo, muy poco soluble en agua, pero más soluble en medio acuoso ácido.

20 El análisis da la fórmula C₁₀H₁₆N₆S (PM 252,32)
 % calculado: C: 47,60 H: 6,38 N: 33,30 S: 12,71
 % hallado: 47,69 6,39 33,37 12,62

El espectro infrarrojo (pastilla de KBr) presenta las bandas siguientes: 3.230, 3.150, 3.020, 2.930, 2.160,
 25 1.620, 1.585, 1.200, 1.065, 950, 550 cm⁻¹ entre las más significativas y características.

EJEMPLO 2

Operando de manera idéntica al ejemplo 1, pero

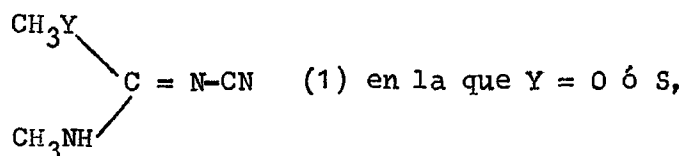
realizando el apartado c) de la forma siguiente: se mezcla en un matraz sumergido en un baño de aceite a 100°C, 7,1 g del compuesto (5) bruto obtenido en (b-2), con 3,12 g (30 mmoles) de acetato de formamidina en 50 cm³ de propilenglicol, manteniéndose en agitación durante 3 horas. se evapora el disolvente a presión reducida y la masa viscosa residual se extrae con 200 cm³ de alcohol isopropílico, que después de evaporar a sequedad da el compuesto (6) bruto. Cristalizando este crudo en 20 cm³ de isopropanol-éter (60:40), se obtienen 0,76 g (Rto. 11,2%) de (6) puro, de punto de fusión 139-142°C y con las mismas características del producto obtenido en el ejemplo 1.

Serán independientes del alcance de la invención los detalles accesorios empleados en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención de N-ciano-
-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(5-metil-1H-imidazol-4-yl)metil $\sqrt{7}$ tioetil $\sqrt{7}$
guanidina, caracterizado porque se hace reaccionar un com-
puesto de fórmula general:



5 con otro compuesto de fórmula general P-S-CH₂-CH₂NH₂ (2) en
la que P es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de
tioles, para obtener la N-ciano-N'-metil-N''-(2-etanotiol)
guanidina (3), que a su vez se hace reaccionar con la 1-
-bromo-2,3-butanodiona (4) para obtener la N-ciano-N'-metil-
10 -N''- $\sqrt{2}$ -(2,3-butanodiona) tioetil $\sqrt{7}$ guanidina (5) que tratado
con formamidina o con una solución acuosa concentrada de a-
moníaco y formaldehído genera el producto (6) deseado que
se aísla del medio reaccional por los métodos convenciona-
les.

15 2. Procedimiento para la obtención de N-ciano-
-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(5-metil-1H-imidazol-4-yl)metil $\sqrt{7}$ tioetil $\sqrt{7}$
guanidina, según la reivindicación 1, caracterizado porque
el elemento Y en el reactivo (1) es un átomo de azufre.

20 3. Procedimiento para la obtención de N-ciano-
-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(5-metil-1H-imidazol-4-yl)metil $\sqrt{7}$ tioetil $\sqrt{7}$
guanidina, según la reivindicación 1, caracterizado porque
el grupo P en el reactivo (2) es un átomo de hidrógeno.

4. Procedimiento para la obtención de N-ciano-

-N'-metil-N''-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-yl)metil]tioetil]guanidina, según la reivindicación 1, caracterizado porque la formación del heterociclo de imidazol en el producto (5) se realiza con solución acuosa de amoníaco y formaldehído.

5 5. Procedimiento para la obtención de N-ciano-
-N'-metil-N''-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-yl)metil]tioetil]guanidina, según la reivindicación 1, caracterizado porque la formación del heterociclo de imidazol en el producto (5) se realiza con formamidina en solución en propilenglicol.

10 6. Procedimiento para la obtención de N-ciano-
-N'-metil-N''-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-yl)metil]tioetil]guanidina.

La presente memoria descriptiva consta de nueve hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 17 de febrero de 1977

José María GALDERÓ GES

P.A.

