



CONCEDIDA
26 ENE. 1978

ES (11) NUMERO 458 840 (10) A 1
(21) (22) FECHA DE PRESENTACION 16.5.77

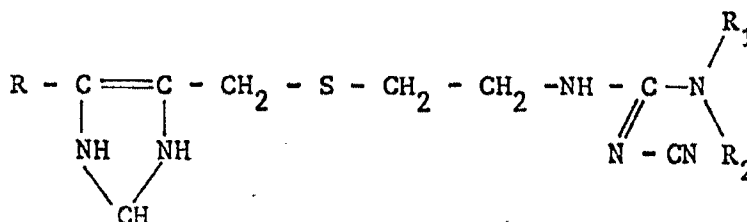
PATENTE DE INVENCION

(19) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CIANO-ALQUIL-GUANIDINAS".		
(71) SOLICITANTE (S) BIOCHEFARM, S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE CHIASSO (Suiza).- Via Motta, 18.		
(72) INVENTOR (ES) D. MARCO CELORIA, el cual tiene cedidos todos sus derechos a la entidad solicitante.		
(73) TITULAR (ES) BIOCHEFARM, S. A.		
(74) REPRESENTANTE J. PASCUAL CIVANTO GANTO.		

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación mediante reacción de síntesis, de una serie de ciano-
alquil-guanidinas ligadas al núcleo del imidazol a través de una reagrupación metil-
5 -tioetílico con actividad antagónica de los receptores H₂.

Dichos compuestos responden a la siguiente fórmula general:

10



I

15

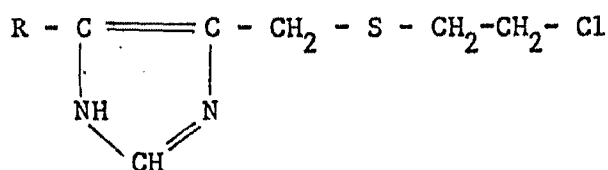
en la que: R = CH₃, -C₂H₅

R₁ = H, R₂ = -CH₃, -C₂H₅, nC₃H₇,
isoC₃H₇

R₁ = R₂ = -CH₃, -C₂H₅

20

De acuerdo con la invención tales compuestos se obtienen haciendo reaccionar 5-alquil-4-(2-cloroetil)-metil-tio-imidazoles que responden a la fórmula:



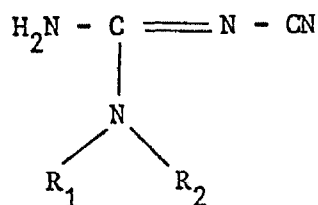
II

5 en la que: R = CH₃ , -C₂H₅

10 Con unas ciano-alquil-guanidinas en solución en uno o más solventes constituidos por alcoholes o glicoles y en presencia de agentes condensantes como hidratos alcalinos, metilato y etilato de sodio u otros.

15 Los mencionados 5-alquil-4-(2-cloroetil)-metil-tio-imidazoles son derivados del imidazol y son por sí mismos ya conocidos, habiéndose se por ejemplo ya utilizado y preparado como intermedios en el proceso de preparación de algunos derivados de la TIOUREA descrito en la patente española, solicitud nº 443046 del 28-11-1975 a Nombre de BIOCHEFARM S.A. de Chiasso (Suiza). Dichos imidazoles se hacen reaccionar de acuerdo con la invención, con cantidad aproximadamente "estequiometrica", de ciano-alquil guanidinas, que responden a la siguiente fórmula general:

20



en la que: $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{-CH}_3, \text{-C}_2\text{H}_5, \text{nC}_3\text{H}_7, \text{isoC}_3\text{H}_7$

5

y $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{-CH}_3, \text{-C}_2\text{H}_5$

También dichas sustancias son conocidas por si mismas y se pueden obtener siguiendo usuales procedimientos de preparación.

10

La reacción de síntesis tiene lugar en solución, dentro de solventes constituidos por alcoholes o glicoles y con preferencia por metanol o etanol, en cantidades aproximadas de siete a doce volúmenes con respecto al volumen total de los reactivos y en general a temperatura ambiente.

15

La adición de los condensantes en cantidad sustancialmente "equimolar" a las de los reactivos se efectúa preferentemente con lentitud durante la reacción, previa disolución de los mismos en el mismo solvente de reacción.

20

Al final de la reacción, después de la separación del solvente, lavado y cristaliza-

5 ción se obtienen, con rendimientos comprendidos entre el 40 y el 50% del teórico calculado, los compuestos I mencionados, que resultan todos dotados de actividad antagónica de los receptores H_2 y que se presentan como sólidos cristalinos, estables al aire y a la luz.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar con más detalle el procedimiento que constituye el objeto de la presente invención:

10 Ejemplo 1:

Preparación de la N''-ciano-N'-metil-N-
- 2-(5-metil-4 imidazol-metil-tio)-etil - guanidina.

15 A 0,1 mol. de 5-metil-4(2-cloroetil)-metil-tio-imidazol en aproximadamente 100 ml. de etanol se le añade una solución de 0,12 mol. de N''-ciano-N'-metil-guanidina en 100 ml. de etanol, bajo agitación a temperatura ambiente. A la mezcla obtenida se le añaden 0,1 mol. de
20 NaOH diluido en 40 ml. de etanol lentamente y bajo agitación, en las siguientes condiciones: Se deja aproximadamente durante una hora en - agitación, se calienta moderadamente unas 2 horas y finalmente se deja en reposo durante una

noche a temperatura ambiente.

Se evapora el alcohol bajo vacío b.m.
y el residuo se recobra con etil acetato agi-
tando aproximadamente unos 30 min. se filtra
5 el producto obtenido, se lava varias veces con
agua hasta que desaparece la reacción de los -
cloruros en las aguas del lavado, luego se se-
ca y se recristaliza de una mezcla de una par
te de N-butanol y una parte de metil-etil-ce-
10 tona.

Punto fusión 139 - 140°C.

Rendimiento 51%.

Ejemplo 2:

Preparación de la N''-ciano-N'-etil-N-
15 - 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil-guanidi
na.

A 0,15 mol. de 5 metil-4(2-cloroetil)me-
tiltio-imidazol en 150 ml. de etanol se añade
bajo agitación una solución de 0,17 mol. de N''-
20 -ciano-N'-etil-guanidina en 100 ml. de etanol:
a la mezcla se le añaden lentamente y bajo agi-
tación 0,15 mol. de etilato sódico en suspen-
sión en 50 ml. de etanol: se mantiene la agitación
a temperatura ambiente por aproximadamente 1

hora, se lleva gradualmente la mezcla a moderado recaer por 2 horas, se deja al fin descansar durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el alcohol sobre vacío sobre b.m. y el residuo se recobra con mezcla de acetato de etil-exano en partes iguales agitando por media hora a 50°C. Se enfría, se filtra y se lava el producto obtenido varias veces con agua hasta que el producto filtrado no contenga más cloruros. Se seca y se cristaliza de una mezcla de una parte n-butanol y 3 partes de metil-etil-cetona.

Punto fusión 117 - 119°C

Rendimiento 49%.

15 Ejemplo 3:

Preparación de N''-ciano-N'-n-propil-N- 2-(5-metil-4-imidazolil-metiltio)etil-guanidina.

20 A 0,08 mol. de N''-ciano-N'-propil-guanidina disuelta en 80 ml. de metanol se añaden a una solución de 0,06 mol. de 5-metil-4-(2-cloro-etil)-metil-tio-imidazol en 50 ml. de metanol bajo agitación: a la mezcla obtenida se le añaden bajo agitación 0,06 mol. de KOH disuel-

tos en 40 ml. de metanol lentamente y a temperatura ambiente: y se procede del siguiente modo

La mezcla se mantiene en movimiento por una hora aproximadamente a temperatura ambiente, luego se calienta, moderadamente por dos horas sobre b.m. y finalmente se deja descansar por una noche a temperatura ambiente. Se aleja el alcohol sobre vacío b.m. y el residuo se re-

5

cobra en etil-acetato-exano en partes iguales: se filtra y se lava el producto con agua hasta la desaparición de los cloruros en el filtrado acuoso. Se seca y se cristaliza de metil-

10

-etil-cetona.
Punto fusión 106 - 107°C

15

Rendimiento 45%.

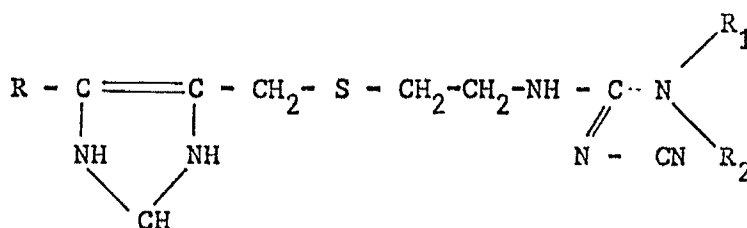
Descrito suficientemente el objeto de esta patente, como para poder ser llevado a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio dimanante de la inscripción registral del presente documento, a las variaciones accesorias que no modifiquen sustancialmente su esencialidad que se resume en las siguientes:

20

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

1ª.- Procedimiento para la preparación de ciano-alkil-guanidinas, con actividad antagónica de los receptores H₂, con fórmula general:

5



10

I

en la que: R = -CH₃ , -C₂H₅

R₁ = H , R₂ = -CH₃ , -C₂H₅ , nC₃H₇,

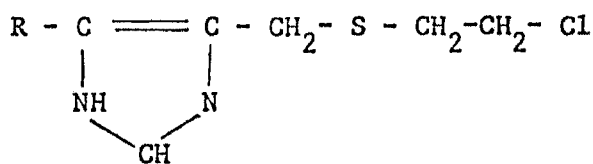
isoC₃H₇

R₁ = R₂ = -CH₃, -C₂H₅

15

caracterizado por la reacción de al menos un alkil-4(2-cloroetil)-metiltio-imidazol, de fórmula general:

20

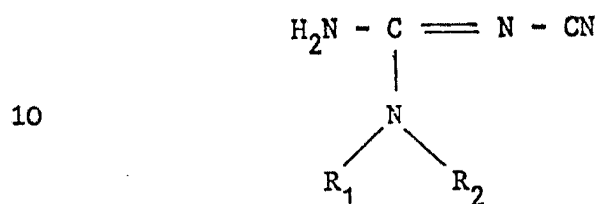


II

en la que: R = -CH₃ , -C₂H₅

con al menos una ciano-alkuil-guanidina, en -
solución y en presencia de agentes condensan-
tes.

5 2ª.- Procedimiento para la preparación
de ciano-alkuil-guanidinas, según la anterior
reivindicación y porque se utilizan ciano-alk-
uil-guanidinas respondiendo a la fórmula ge-
neral:



en la que: $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, \text{nC}_3\text{H}_7, \text{isoC}_3\text{H}_7$
y $\text{R}_1 = \text{R}_2 = -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5$

15 3ª.- Procedimiento para la preparación
de ciano-alkuil-guanidinas, según las anterio-
res reivindicaciones y porque se utilizan uno
o mas disolventes constituidos por alcoholes o
glicoles.

20 4ª.- Procedimiento para la preparación
de ciano-alkuil-guanidinas, según las anterio-
res reivindicaciones y porque pueden utilizar
se también como disolventes etanol o metanol.

5 5ª.- Procedimiento para la preparación de ciano-alquil-guanidinas, según las anteriores reivindicaciones y porque la cantidad de disolvente empleada corresponde a un volumen de 7-12 veces aproximadamente del volumen total de los reactivos utilizados.

10 6ª.- Procedimiento para la preparación de ciano-alquil-guanidinas, según las anteriores reivindicaciones y porque se realiza con una relación cuantitativa al aproximado estequiométrico entre los reactivos I y II utilizados.

15 7ª.- Procedimiento para la preparación de ciano-alquil-guanidinas según las anteriores reivindicaciones y porque se emplean agentes condensantes tales como hidratos alcalinos, metilato de sodio o etilato de sodio.

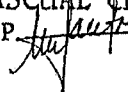
20 8ª.- Procedimiento para la preparación de ciano-alquil-guanidinas según las anteriores reivindicaciones y porque dichos agentes condensantes se emplean en una relación cuantitativa sustancialmente equimolar en relación a los reactivos I y II utilizados.

25 9ª.- Procedimiento para la preparación de ciano-alquil-guanidinas según todas las

anteriores reivindicaciones y porque se añaden gradualmente los agentes condensantes previamente disueltos en los disolventes de la reacción.

5 10ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CIANO-ALQUIL-GUANIDINAS".

La presente memoria consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 16 MAYO 1977
PASQUAL CIVANTO
P. P. 

Firmado: Miguel A. Santos Gironés

