



ESPAÑA

ES

19
20
21
22

NUMERO
60274

A3

FECHA DE PRESENTACION
30 JUN. 1977

1978 FEB 13

PATENTE DE INTRODUCCION

47) FECHA DE PUBLICIDAD	81) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K
-------------------------	--

54) TITULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CIANO Guanidinas
--

85) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente inglesa nº 1.397.436 publicada el 11 de junio de 1.975.
--

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

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

72) INVENTOR (ES)

73) TITULAR (ES)

74) REPRESENTANTE D, JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.
--

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos farmacológicamente activos, en particular para preparar cianoguanidinas farmacológicamente activas. Los compuestos obtenidos por la invención pueden existir como sus sales de adición pero, por conveniencia, se hará referencia en toda esta memoria a los compuestos principales.

Durante bastante tiempo se ha postulado que la mayoría de las sustancias fisiológicamente activas dentro del cuerpo animal, y en el curso de su actividad, se combinan con ciertos puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es un compuesto que se cree actúa de tal modo pero, puesto que las acciones de la histamina caen dentro de más de un tipo, se cree que existe más de un tipo de receptor de histamina. El tipo de acción de histamina que se bloquea por drogas denominadas normalmente "antihistaminas" (de las cuales la mepiramina es un ejemplo típico) se cree que implica un receptor que ha sido designado como H-1. Se ha descrito recientemente otro grupo de sustancias por Black et al (Nature 1972, 236, 385) que se distinguen por el hecho de que actúan como receptores de histamina de forma distinta al receptor H-1, habiendo sido designados estos otros receptores como receptores H-2. Este último grupo de sustancias, con alguna de las cuales se relaciona la presente invención, son por lo tanto de utilidad en la inhibición de ciertas acciones de histamina que no son inhibidas por las antes mencionadas "antihistaminas". Las sustancias de esta invención pueden ser también de utilidad como inhibidores de ciertas acciones de gastrina.

En toda esta memoria y reivindicaciones, por el término "alquilo inferior" se quiere dar a entender un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Las cianoguanidinas obtenidas por el procedimiento de esta invención, tienen la siguiente fórmula general:



5 en la que R₁ es hidrógeno o alquilo inferior tal como metilo y R₂ es una agrupación de fórmula II



10 en donde Het es un anillo 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; Z es azufre, oxígeno, NH o un grupo metileno y m y n son enteros de 0 a 4, pero con la condición de que su suma sea de 2 a 4.

15 Debe entenderse que la estructura ilustrada en la fórmula I es solo una de las diversas representaciones y por lo tanto la presente invención cubre también otras formas tautoméricas.

Según un grupo preferido de compuestos, R₁ es metilo o etilo y R₂ es preferiblemente



20 y en particular se prefiere que Het sea imidazol, tiazol, isotiazol o piridina estando opcionalmente sustituido por metilo, hidroxilo o halógeno. Compuestos específicos, particu-

larmente útiles, son:

N-ciano-N'-metil-N''-√2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/7-guanidina,

5

N-ciano-N'-etil-N''-√2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/7-guanidina,

N-ciano-N'-metil-N''-√2-((4-bromo-5-imidazolil)metiltio)etil/7-guanidina,

N-ciano-N'-metil-N''-√2-((2-tiazolil)metiltio)etil/7-guanidina,

10

N-ciano-N'-metil-N''-√2-((3-isotiazolil)metiltio)etil/7-guanidina,

N-ciano-N'-metil-N''-√2-((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etil/7-guanidina, y

N-ciano-N'-metil-N''-√2-((3-bromo-2-piridil)metiltio)etil/7-guanidina.

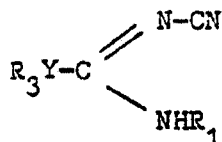
15

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende hacer reaccionar una amina de fórmula:



20

en la que R_2 se define como anteriormente, con una isotiourea o isourea de fórmula III:



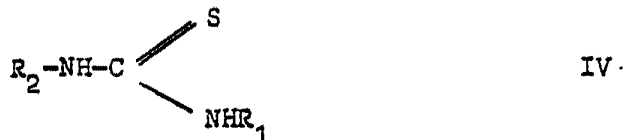
III

25

en la que R_1 se define como anteriormente, Y es azufre u oxígeno (preferiblemente azufre) y R_3 es alquilo inferior (preferiblemente metilo), alquilo o arilalquilo. Esta reacción se puede efectuar en ausencia de un disolvente pero con preferencia se realiza en un disolvente, tal como acetonitrilo.

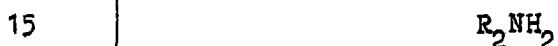
Alternativamente, y para aquellos compuestos

de fórmula I en la que R_1 es alquilo inferior, se hace reaccionar una tiourea de fórmula IV:



5 en la que R_1 es alquilo inferior y R_2 se define como anteriormente, con una sal de metal pesado de cianamida, tal como la sal de plomo, mercurio o cadmio. Este proceso se puede efectuar convenientemente en un disolvente tal como acetonitrilo o dimetilformamida. Según una modificación de este procedimiento, la tiourea de fórmula IV se hace reaccionar primeramente
10 con un agente desulfurante tal como una sal u óxido de metal pesado y a continuación se trata con cianamida.

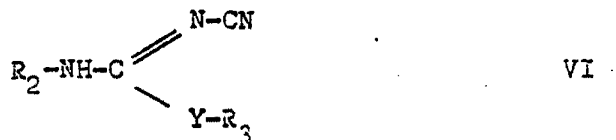
Un método ventajoso para la producción de compuestos de fórmula I consiste en la reacción de una amina de fórmula



con un cianoditioimidocarbonato o un cianoimidocarbonato de fórmula V:

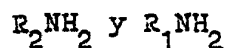


20 en la que R_3 es alquilo, preferiblemente metilo, e Y es azufre u oxígeno, preferiblemente azufre, para dar una N-cianoisotio-urea o N-cianoisourea de fórmula VI:

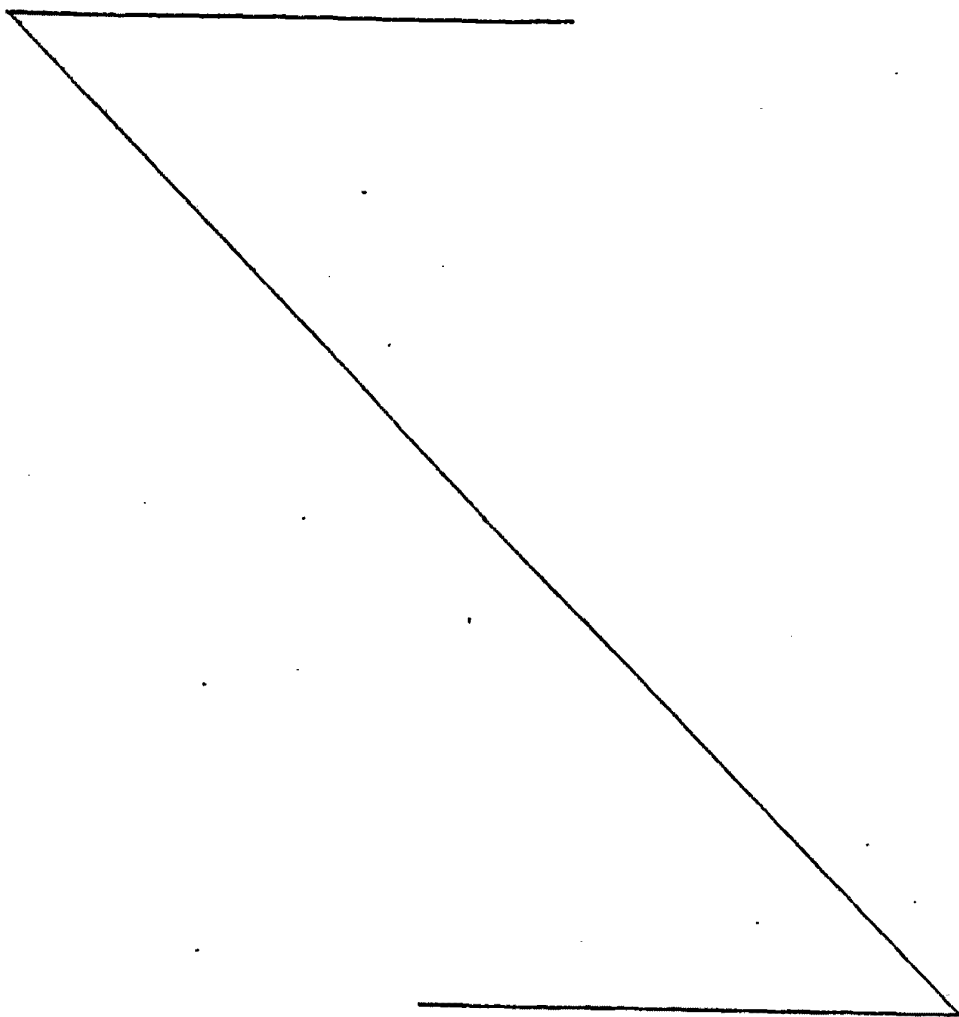


en la que R_2 se define como anteriormente e Y y R_3 tienen los

5 significados indicados en la fórmula V. La ulterior reacción de los compuestos de fórmula VI con R_1NH_2 conduce a la producción de cianoguanidinas de fórmula I. Ambas etapas de esta reacción se pueden efectuar en un disolvente tal como etanol o alcohol isopropílico. Según una modificación de este método, el compuesto de fórmula V, que en la clase preferida es dimetilcianoditioimidocarbonato, se puede hacer reaccionar secuencialmente con



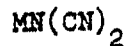
10 sin aislamiento del compuesto intermedio de fórmula VI.



Según otro método para la producción de aquellos compuestos de fórmula I en la que R_1 es hidrógeno, se puede hacer reaccionar la amina de fórmula



5 con una sal metálica de dicianamida de fórmula:



en la que M es un metal, por ejemplo un metal alcalino tal como sodio, en un disolvente adecuado y en presencia de un equivalente molar de un ácido fuerte por mol de sal de dicianamida.

10

La producción del material de partida de fórmula



se describe en las patentes británicas Nos. 1.330.554 y 1.338.169.

15

En estas patentes se describe también métodos para la producción de la tiourea de fórmula IV a partir de R_2NH_2 .

20 Como antes se ha establecido, los compuestos representados por la fórmula I han resultado tener actividad farmacológica en el cuerpo animal como antagonistas de ciertas acciones de histamina que no son bloqueadas por las "antihistaminas" tal como mepiramina. Por ejemplo, se ha encontrado que inhiben selectivamente la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina de los estómagos perforados de ratas anestesiadas con uretano. Similarmente, la acción de estos com-
25 puestos se puede demostrar, en muchos casos, por su antagonis-

25

mo a los efectos de histamina sobre otros tejidos que, según el artículo antes mencionado de Black et al. son receptores H-2.

5 Ejemplos de tales tejidos son corazón aislado perforado del cobayo, atrio recto aislado del cobayo y útero aislado de la rata. Los compuestos de la invención han resultado también inhibir la secreción de ácido gástrico estimulada por pentagastrina o por alimentos. Además de lo anterior, los compuestos de la invención muestran también cierta actividad antiinflamatoria en ensayos convencionales.

10 El nivel de actividad encontrado para las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención, se ilustra por la gama de dosis eficaces en la rata anestesiada, como antes se ha mencionado, de 0,25 a 256 micromoles por kg, por vía intravenosa. La mayoría de los compuestos de la presente invención producen una inhibición del 50 % en este ensayo, a una dosis de 1 a 10 micromoles por kg. Se han encontrado resultados similares en el gato anestesiado y en el perro.

20 La presente invención describe por lo tanto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un diluyente o vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable.

25 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, sólido o líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sucrosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua.

30 Se puede emplear una amplia variedad de for-

mas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación se puede tabletear, colocar en una cápsula de gelatina dura, en forma de polvo o pellet o en forma de un comprimido o sello.

5 La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero con preferencia será de 25 mg a 1 g aproximadamente. Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede tener la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una
10 suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por técnicas convencionales que comprenden procedimientos tales como mezclado, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, según sea adecuado, para la preparación deseada.

15 El ingrediente activo estará presente en la composición en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de histamina. La vía de administración puede ser oral o parenteral.

Con preferencia, cada unidad de dosificación contendrá al ingrediente activo en una cantidad de 50 a 200 mg
20 aproximadamente, más preferiblemente de 100 a 200 mg aproximadamente.

El ingrediente activo se administrará con preferencia en dosis iguales, de 1 a 3 veces por día. El régimen
25 de dosificación diaria será con preferencia de 150 a 750 mg aproximadamente, más preferiblemente de 300 a 600 mg aproximadamente.

Para su empleo terapéutico, los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención se administrarán normalmente como una composición farmacéutica que comprende
30

5 como ingrediente activo esencial al menos uno de tales compuestos en forma básica o en forma de una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable y en asociación con un vehículo farmacéutico para el mismo. Dichas sales de adición incluyen aquellas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, pícrico y maléico.

10 Otros compuestos farmacológicamente activos se pueden incluir en ciertos casos en la composición. Convenientemente, las composiciones se prepararán en una forma de unidad de dosificación adecuada al modo deseado de administración, por ejemplo como una tableta, cápsula, solución inyectable o como una crema para administración local.

La invención se ilustra, pero no se limita de modo alguno, por los siguientes ejemplos.

15

EJEMPLO 1

N-ciano-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina.

20 (a) Una solución de 17 g de 4-metil-5- $\sqrt{2}$ -(2-aminoetil)tiometil/imidazol y 11,2 g de N-ciano-N',S-dimetil-isotiourea en 500 ml de acetonitrilo, se calienta bajo reflujo durante 24 horas. Después de la concentración, el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetonitrilo como eluyente y el producto obtenido se recrystaliza finalmente en acetonitrilo-éter para dar N-ciano-N'-metil-N"- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina, p.f. 141-25 142°C.

(Encontrado: C, 47,2; H, 6,4; N, 33,4; S, 12,4; $C_{10}H_{16}N_6S$ requiere: C, 47,6; H, 6,4; N, 33,3; S, 12,7).

30 (b) Se añaden 3 g de cianamida de plomo a una solución de 2,44 g de N-metil-N'- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolil)me-

5 tilitio)etil/tiourea en 50 ml de acetonitrilo. A continuación se añaden 20 ml de dimetilformamida y la suspensión se calienta bajo reflujo, con agitación, durante 24 horas. La filtración, seguido por concentración bajo presión reducida y purificación del producto por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetonitrilo como eluyente y recristalización en el mismo disolvente, proporciona N-ciano-N'-metil-N''/2-((4-metil-5-imidazolil)metilitio)etil/guanidina, p.f. 139-141°C.

10 (Encontrado: C, 47,3; H, 6,6; N, 33,4; S, 12,6; C₁₀N₁₆S requiere: C, 47,6; H, 6,4; N, 33,3; S, 12,7).

15 (c) (i) Se añade lentamente una solución de 23,4 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol en etanol a una solución de 20 g de dimetilcianoditioimidocarbonato en etanol, con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La filtración proporciona 10 g de N-ciano-N'-/12-((4-metil-5-imidazolil)metilitio)etil/-s-metilisotiourea, p.f. 148-150°C. El filtrado se concentra bajo presión reducida y la mezcla se tritura con agua fría y el sólido obtenido se filtra y se recristaliza dos veces en alcohol isopropílico/éter para proporcionar 27 g más de producto, p.f. 148.150°C.

20 (Encontrado: C, 44,4; H, 5,6; N, 26,0; S, 24,3. C₁₀H₁₅N₅S₂ requiere: C, 44,6; H, 5,6; N, 26,0; S, 23,8).

25 (ii) Se añade una solución de metilamina en etanol (33 %, 75 ml) a una solución de 10,1 g de N-ciano-N'-/2-((4-metil-5-imidazolil)metilitio)etil/-s-metilisotiourea en 30 ml de etanol. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se recristaliza dos veces en alcohol isopropílico/éter de petróleo, proporcionando 8,6 g.

30

de N-ciano-N'-metil-N''/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina, p.f. 141-143°C.

(Encontrado: C, 47,5; H, 6,3; N, 33,2; S, 12,9; $C_{10}H_{16}N_6S$ requiere: C, 47,6; H, 6,4; N, 33,3; S, 12,7).

5 (d) Una solución de 1,93 g de 4-metil-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 1,65 g de dimetilcianoditioimidocarbonato en 33 ml de etanol, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden 22 ml de metilamina etanólica (33 %) y la solución se deja reposar durante 4 horas. La
10 concentración y recristalización en alcohol isopropílico-éter proporciona 2 g de N-ciano-N'-metil-N''/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina, p.f. 139-140°C.

(Encontrado: C, 47,5; H, 6,5; N, 33,3; S, 12,7; $C_{10}H_{16}N_6S$ requiere: C, 47,6; H, 6,4; N, 33,3; S, 12,7)

15 EJEMPLO 2

N-ciano-N'-etil-N''/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina.

(a) Se añaden 9 g de etilamina anhidra a una solución de 5 g de N-ciano-N'-/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/-S-metilisotiourea (Ejemplo 1 (c)) en etanol. La solución se calienta bajo reflujo durante 8 horas y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en alcohol isopropílico, se filtra y se diluye con agua. El sólido blanco obtenido se recristaliza en alcohol isopropílico-éter para producir
20 N-ciano-N'-etil-N''/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/guanidina, p.f. 118-120°C.

(Encontrado: C, 49,6; H, 6,8; N, 31,2; S, 11,7. $C_{11}H_{18}N_6S$ requiere: C, 49,6; H, 6,8; N, 31,6; S, 12,0).

(b) (i) Una solución de 6,9 g de 4-metil-5-
30 /((2-aminoetil)tiometil)imidazol y 3,84 g de isotiocianato de

etilo en etanol, se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La concentración, seguido por recristalización del residuo en etanol acuoso, proporciona 9 g de N-etil-N'-[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]tiourea, p.f. 140-141°C.

5 (Encontrado: C, 46,5; H, 7,1; N, 21,7; S, 25,1; $C_{10}H_{18}N_4S_2$ requiere C, 46,5; N, 7,0; N, 21,7; S, 24,8).

(ii) La reacción de la tiourea con exceso de cianamida de plomo, mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 (b), proporciona N-ciano-N'-etil-N''-[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]guanidina, comparable con la descrita en el ejemplo 2 (a).

EJEMPLO 3

N-ciano-N'-(2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)guanidina.

15 Una solución de 2,69 g de N-ciano-N'-[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]-S-metilisotiourea en 100 ml de etanol amoniacal saturado, se calienta en un recipiente a presión durante 16 horas a 95°. Después de la concentración, el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente y por último se re-

20 cristaliza en acetonitrilo para dar N-ciano-N'-[2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil]guanidina (0,9 g), p.f. 125-127°. (Encontrado: C, 45,2; H, 5,9; N, 35,1; S, 13,3. $C_9H_{18}N_6S$ requiere: C, 45,4; H, 5,9; N, 35,3; S, 13,5).

EJEMPLO 4

25 N-ciano-N'-[2-((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etil]-N''-metilguanidina.

(i) La reacción de 6 g de dimetilcianoditioimidocarbonato con 7,5 g de 2-((2-aminoetil)tiometil)-3-hidroxipiridina por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (c) proporciona 4,85 g de N-ciano-N'-[2-((3-hidroxi-2-piridil)me-

30

tiltio)etil-S-metilisotiourea, p.f. 192-194°C. La recristalización en etanol acuoso proporciona agujas finas, p.f. 196-198°C.

5 (Encontrado: C, 46,6; H, 5,0; N, 19,8; S, 22,7. $C_{11}H_{14}N_4OS_2$ requiere; C, 46,8; H, 5,0; N, 19,8; S, 22,7).

(ii) La reacción de 4,8 g de N-ciano-N'-[2-S-metilisotiourea con metilamina en exceso, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (c), seguido por cromatografía del producto sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo conteniendo 15 % de alcohol isopropílico como eluyente y recristalización en alcohol isopropílico-éter de petróleo, proporciona 2,4 g de N-ciano-N'-[2-((3-hidroxi-2-piridil)metiltio)etil]-N"-metilguanidina p.f. 146-148°C.

10 (Encontrado: C, 49,6; H, 5,7; N, 26,2; S, 11,9. $C_{11}H_{15}N_5OS$ requiere: C, 49,8; H, 5,7; N, 26,4; S, 12,1).

15

EJEMPLO 5

N-ciano-N'-(2-((4-bromo-5-imidazol)metiltio)etil)-N"-metilguanidina.

20 La reacción secuencial de 0,99 g de dimetilcianoditioimidocarbonato con 1,6 g de 4-bromo-5-((2-aminoetil)tiometil)imidazol y metilamina en exceso, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (d) proporciona 1,45 g de N-ciano-N'-(2-((4-bromo-5-imidazolil)metiltio)etil)-N"-metilguanidina p.f. 144-146°C (en nitrometano).

25 (Encontrado: C, 34,3; H, 4,2; N, 26,7; S, 10,1. $C_9H_{13}BrN_6S$ requiere: C, 34,1; H, 4,1; N, 26,5; S, 10,2).

EJEMPLO 6

N-ciano-N'-metil-N"-[2-(2-tiazolil)metiltio)etil]guanidina.

30 (a) La reacción de 20,2 g de 2-((2-aminoetil)tiometil)tiazol (a partir del dihidrobromuro) con 7,75 g de

5 N-ciano-N',S-dimetilisotiourea, por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 (a) proporciona N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ -(2-tiazolil)metiltio)etil/guanidina, p.f. 120-122,5°, tras lo cual se efectúa la cromatografía sobre gel de sílice con acetonitrilo como eluyente y la recristalización en alcohol isopropílico.

(Encontrado: C, 42,3; H, 5,1; N, 27,2; S, 25,3. $C_9H_{13}N_5S_2$ requiere: C, 42,3; H, 5,1; N, 27,4; S, 25,1).

10 (b) La reacción secuencial de 5,5 g de dimetilcianoditioimidocarbonato con 12 g de 2- $\sqrt{2}$ -(2-aminoetil)tiometil/tiazol (a partir del dihidrobromuro) y metilamina en exceso, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (b) proporciona 8,46 g de N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ -(2-tiazolil)metiltio)etil/guanidina, p.f. 121-123° (en alcohol isopropílico).

15 EJEMPLO 7

N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{4}$ -(2-tiazolil)butil/guanidina.

20 La reacción de 13,8 g de 2- $\sqrt{4}$ -aminobutil/tiazol (a partir del dihidrocloruro) con 7,75 g de N-ciano-N',S-dimetilisotiourea mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 (a), proporciona N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{4}$ -(2-tiazolil)butil/guanidina, p.f. 87-89,5°, tras lo cual se cromatografía sobre gel de sílice con acetonitrilo como eluyente y se recristaliza en alcohol isopropílico-acetato de isopropilo.

25 (Encontrado: C, 50,7; H, 6,5; N, 29,8; S, 13,5. $C_{10}H_{15}N_5S$ requiere: C, 50,6; H, 6,5; N, 29,5; S, 13,5).

EJEMPLO 8

30 N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{3}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)propil/guanidina.

(i) Una solución de 22 g de hidrocloreuro de

homocisteamina y 25,6 g de hidrocioruro de 4-hidroximetil-5-metilimidazol en 500 ml de ácido bromhídrico acuoso, se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La concentración bajo presión reducida, seguido por recristalización en metanol-alcohol isopropílico, proporciona 24,5 g de 4-metil-5-/(3-aminopropil)-tiometil/imidazol (el dihidrobromuro), p.f. 200,5-202,5°C.

(ii) La reacción de 20 g de 4-metil-5-/(3-aminopropil)tiometil/imidazol (a partir del dihidrobromuro) con 4,5 g de isotiocianato de metilo en alcohol isopropílico, proporciona N-metil-N'-/3-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)propil/tiourea, p.f. 104,5-105,5°C (en metiletilcetona).

(Encontrado: C, 46,6; H, 7,0; N, 21,7; S, 24,6; $C_{10}H_{18}N_4S_2$ requiere: C, 46,5; H, 7,0; N, 21,7; S, 24,8).

(iii) La reacción de 5,9 g de N-metil-N'-/3-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)propil/tiourea con 17,5 g de cianamida de plomo por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 (b) proporciona 0,91 g de N-ciano-N'-metil-N''-/3-((4-metil-5-imidazolil)metiltiopropil/guanidina, p.f. 156-158°C, tras lo cual se cromatografía sobre gel de sílice con elución sucesiva por cloroformo-acetato de etilo 1:1, acetato de etilo y acetato de etilo-alcohol isopropílico 5:1 y por último se recristaliza en alcohol isopropílico-éter.

(Encontrado: C, 49,5; H, 7,0; S, 12,0. $C_{11}H_{18}N_6S$ requiere: C, 49,6; H, 6,8; S, 12,0).

EJEMPLO 9

N-ciano-N'-metil-N''-(2-((4-imidazolil)metiltio)etil)guanidina

Se añaden 24,7 g de cianamida de plomo a una solución de 11,5 g de N-metil-N'-/2-((4-imidazolil)metiltio)-etil/tiourea en 250 ml de acetonitrilo conteniendo dimetilformamida. La suspensión agitada se calienta bajo reflujo durante

48 horas. La filtración seguido por concentración bajo presión reducida y purificación del producto en una columna de gel de sílice con acetato de etilo-alcohol isopropílico 2:1 como eluyente, proporciona 3,7 g de N-ciano-N'-metil-N''-(2-(4-imidazolilmetiltio)etil)guanidina, p.f. 138-140° (en acetonitrilo).

(Encontrado: C, 45,7; H, 5,9; N, 35,5; S, 13,5. $C_9H_{14}N_6S$ requiere: C, 45,4; H, 5,9; N, 35,3; S, 13,5).

EJEMPLO 10

N-ciano-N'-metil-N''-4-(4-imidazolil)butil/guanidina.

Se añaden 30 g de cianamida de plomo a una solución de 21,2 g de N-metil-N''-(4-(4-imidazolil)butil)tiourea en 500 ml de acetona conteniendo 50 ml de dimetilformamida.

La suspensión se agita bajo reflujo durante 24 horas, se añaden 15 g de cianamida de plomo fresca y la suspensión se agita luego bajo reflujo durante 24 horas más. Después de la filtración y concentración, el producto se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con alcohol isopropílico como eluyente para dar 9,4 g de N-ciano-N'-metil-N''-4-(4-imidazolil)butil/guanidina, p.f. 147-148° (en agua).

(Encontrado: C, 54,2; H, 7,2; N, 37,7.

$C_{10}H_{16}N_6$ requiere: C, 54,5; H, 7,3; N, 38,2).

EJEMPLO 11

N-ciano-N'-metil-N''-(3-(4-imidazolil)propil)guanidina.

La reacción de 7 g de N-metil-N''-(3-(4-imidazolil)propil)tiourea con 21,8 g de cianamida de plomo, bajo condiciones similares a las descritas en el ejemplo 10, proporciona 1,5 g de N-ciano-N'-metil-N''-(3-(4-imidazolil)propil)guanidina, p.f. 155-156°, tras lo cual se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo-alcohol isopropílico 2:1 como eluyente y se recristaliza en agua.

(Encontrado: C, 52,0; H, 6,7; N, 40,8. $C_9H_{14}N_6$ requiere: C, 52,4; H, 6,8; N, 40,8).

EJEMPLO 12

N-ciano-N'-metil-N''-(2-((3-isotiazolil)metiltio)etil)guanidina

5 (a) La reacción de 17,7 g de N-metil-N'-
(2-((3-isotiazolil)metiltio)etil)tiourea con 52,6 g de cianami-
da de plomo bajo condiciones similares a las descritas en el
ejemplo 10, proporciona N-ciano-N'-metil-N''-(2-((3-isotiazol-
10 lil)metiltio)etil)guanidina en forma cristalina, p.f. 63-64°,
tras lo cual se cromatografía sobre gel de sílice con acetato
de etilo como eluyente y se recrystaliza en acetato de isopropi-
lo proporciona la cianoguanidina en forma cristalina, p.f.
91-92°.

15 (Encontrado: C, 42,6; H, 5,2; N, 27,4; S, 25,4; $C_9H_{13}N_5S_2$
requiere: C, 42,3; H, 5,1; N, 27,4; S, 25,1).

(b) (i) La reacción de 1,50 g de dimetilciano-
ditioimidocarbonato con 1,70 g de 3-((2-aminoetil)tiometil)-
isotiazol por el procedimiento descrito en el ejemplo 1(c)
20 proporciona N-ciano-N'- $\sqrt{2}$ -((3-isotiazolil)metiltio)etil/ $\sqrt{2}$ -S-
metilisotiourea. La recrystalización en acetato de isopropilo
proporciona 0,68 g, p.f. 85-87°.

(Encontrado: C, 39,7; H, 4,4; N, 20,6; S, 35,4. $C_9H_{12}N_4S_3$
requiere: C, 39,7; H, 4,4; N, 20,6; S, 25,3.

25 (ii) La reacción de 0,27 g de N-ciano-N'-
 $\sqrt{2}$ -((3-isotiazolil)metiltio)etil/ $\sqrt{2}$ -S-metilisotiourea con metil-
amina en exceso según el procedimiento descrito en el ejemplo
1(c) y la recrystalización del producto en acetato de isopro-
pilo, proporciona 0,12 g de N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ -((3-iso-
30 tiazolil)metiltio)etil/guanidina, p.f. 91-93°.

Encontrado: C, 42,4; H, 5,1; N, 27,3; S, 25,2. $C_9H_{13}N_5S_2$
requiere: C, 42,3; H, 5,1; N, 27,4; S, 25,1.

EJEMPLO 13

5 N-ciano-N'-/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/-N"-
propilguanidina.

Una solución de 2,69 g de N-ciano-N'-/2-((4-
metil-5-imidazolil)metiltio)etil/-S-metilisotiourea y 1,1 g
de n-propilamina en 50 ml de etanol, se calienta bajo reflujo
durante 6 horas. La concentración, seguido por purificación
10 cromatográfica sobre una columna de gel de sílice con acetato
de etilo-alcohol isopropílico 4:1 como eluyente y la recrista-
lización final en alcohol isopropílico acuoso, proporciona
2 g de N-ciano-N'-/2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/-
N"-propilguanidina, p.f. 108^o-110^o.

15 (Encontrado: C, 51,4; N, 7,4; N, 30,0; S, 11,4. $C_{12}H_{20}N_6S$
requiere: C, 51,4; H, 7,2; N, 30,0; S, 11,4).

EJEMPLO 14

N-ciano-N'-/2-((3-bromo-2-piridil)metiltio)etil/-N"-metil-
guanidina.

20 (a) Se añade gota a gota una solución de
2,38 g de nitrito sódico en 10 ml de agua a una mezcla agitada
de 4,8 g de 3-amino-2-hidroximetilpiridina en 10 ml de ácido
bromhídrico acuoso al 48 % y 5 ml de agua a 0-5^oC. Esta solu-
ción de la sal de diazonio se añade a una solución caliente de
25 2,5 g de bromuro cuproso en ácido bromhídrico al 60 % y des-
pués del cese del desprendimiento de nitrógeno, la mezcla se
calienta en un baño de vapor de agua durante media hora, se di-
luye con agua y se satura con sulfuro de hidrógeno. La filtra-
ción, concentración a bajo volúmen y extracción con cloroformo,
30 proporciona 4,8 g de 3-bromo-2-hidroximetilpiridina. Este com-

5 puesto se disuelve en 50 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48 %, se añaden 3,22 g de hidrocloreuro de cisteamina y la solución obtenida se calienta bajo reflujo durante 6 horas. La concentración, seguido por recristalización en etanol acuoso proporciona 6,1 g de 2-((2-aminoetil)-tiometil)-3-bromopiridina (dihidrobromuro), p.f. 252-254º.

Encontrado: C, 23,7; H, 3,4; N, 6,7; S, 7,9. $C_8H_{11}BrN_2S \cdot 2HBr$ requiere: C, 23,5; H, 3,2; N, 6,9; S, 7,8.

10 (b) La reacción secuencial de dimetilcianoditioimidocarbonato con 2-((2-aminoetil)tiometil)-3-bromopiridina y metilamina en exceso, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1(d), seguido por purificación cromatográfica sobre una columna de gel de sílice con elución por acetato de etilo y recristalización final en acetato de etilo-éter de petróleo, 15 proporciona N-ciano-N'- $\sqrt{2}$ -((3-bromo-2-piridil)metiltio)etil/-N"-metilguanidina, p.f. 114-116º.

Encontrado: C, 40,6; H, 4,4; N, 21,4; S, 9,8. $C_{11}H_{14}BrN_5S$ requiere: C, 40,3; H, 4,3; N, 21,3; S, 9,8.

EJEMPLO 15

20 N-ciano-N'- $\sqrt{2}$ -((3-bromo-2-piridil)-metiltio)etil/-N"-etilguanidina.

La reacción secuencial de dimetilcianoditioimidocarbonato con 2-((2-aminoetil)tiometil)-3-bromopiridina y etilamina en exceso, seguido por purificación cromatográfica 25 sobre una columna de gel de sílice con elución por acetato de etilo y recristalización final en acetato de etilo-éter de petróleo proporciona N-ciano-N'- $\sqrt{2}$ -((3-bromo-2-piridil)metiltio)etil/-N"-etilguanidina, p.f. 123-124º.

30 Encontrado: C, 42,2; H, 4,7; N, 20,5; S, 9,4. $C_{12}H_{16}BrN_5S$ requiere: C, 42,1; H, 4,7; N, 20,5; S, 9,4.

EJEMPLO 16

El tratamiento de las siguientes aminos:+

- (a) 2-/(2-aminoetil)tiometil/oxazol
- (b) 3-/(2-aminoetil)tiometil/isoxazol
- 5 (c) 3-/(2-aminoetil)tiometil/pirazol
- (d) 3-/(2-aminoetil)tiometil/-1,2,4-triazol
- (e) 5-amino-2-/(2-aminoetil)tiometil/-1,3,4-tiazol
- (f) 2-/(2-aminoetil)tiometil/pirimidina
- (g) 2-/(2-aminoetil)tiometil/pirazina
- 10 (h) 3-/(2-aminoetil)tiometil/piridazina
- (i) 1-metil-2-/(2-aminoetil)tiometil/imidazol
- (j) 2-/(2-aminoetil)tiometil/imidazol
- (k) 5-trifluormetil-4-/(2-aminoetil)tiometil/-imidazol
- (l) 4-(-aminoetoximetil)imidazol
- 15 (m) 2-(3-aminopropilamino)piridina

con dimetilcianoditioimidocarbonato y luego con metilamina según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1(c) o ejemplo 1(d), se traduce en la producción de los siguientes productos.

- 20 (a) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((2-oxazolil)metiltio)etil/guanidina
- (b) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((3-isoxazolil)metiltio)etil/guanidina
- (c) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((3-pirazolil)metiltio)etil/guanidina
- 25 (d) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((3-(1,2,4-triazolil)metiltio)etil/guanidina:
- (e) N-ciano-N'-metil-N"-/2-(5-amino-2-(1,3,4-tiadiazolil)-metiltio)etil/guanidina
- 30 (f) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((2-pirimidinil)metiltio)etil/guanidina

(g) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((2-pirazolil)metiltio)etil/guanidina

(h) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((3-piridazinil)metiltio)etil/guanidina

5 (i) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((1-metil-2-imidazolil)metiltio)etil/guanidina

(j) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((2-imidazolil)metiltio)etil/guanidina

10 (k) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((5-trifluorometil-4-imidazolil)metiltio)etil/guanidina

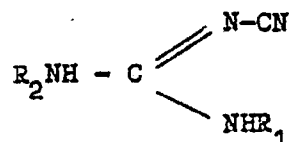
(l) N-ciano-N'-metil-N"-/2-((4-imidazolil)metoxi)etil/guanidina

(m) N-ciano-N'-metil-N"-/3-(2-piridilamino)propil/guanidina.

15 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.

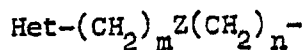
REIVINDICACIONES

20 1.- Procedimiento para preparar cianoguanidinas, de fórmula



en la que R₁ es hidrógeno o alquilo inferior y R₂ es una agrupación de estructura

25



en donde Het es un anillo imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, triazol, tiadiazol, pirimidina,

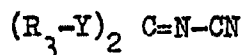


pirazina o piridazina, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, trifluormetilo, hidroxilo, halógeno o amino, Z es azufre, oxígeno, NH o un grupo metileno, y m y n son enteros de 0 a 4, siendo su suma de 0 a 4; caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula

5

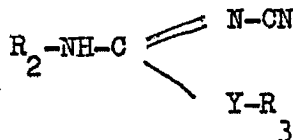


en la que R_2 se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula



10

en la que R_3 es alquilo e Y es azufre u oxígeno, para dar un compuesto de fórmula



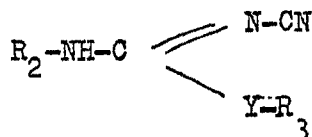
en la que R_2 , R_3 e Y se definen como anteriormente, cuyo compuesto se hace reaccionar entonces con una amina de fórmula

15



en la que R_1 se define como anteriormente.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto intermedio de fórmula:



20

no se aísla.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque Y es azufre y R_3 es metilo.

4.- Procedimiento para prepara cianoguanidinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

30 JUN. 1977

SMITH KLINE & FRENCH LABORATOIRES LIMITED

~~SMITH KLINE & FRENCH LABORATOIRES LIMITED~~
~~P. de Firmados J. SUREZ~~

