



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A2
	21	461100407	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		28-7-77	

1er. CERTIFICADO DE ADICION

6 11/11/1978
Concedido el Reg. de marcas
al Sr. Duran por su marca la pre-
sente. Se publica en el con-
tenido de la memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
31391/76	28 julio 1976	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D y A61K	
54 TITULO DE LA INVENCIÓN		
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 434.542, concedida el 26 de junio de 1976, por: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H-2 DE HISTAMINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra.		
72 INVENTOR (ES)		
GRAHAM JOHN DURANT y CHARON ROBIN GANELLIN.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

Esta invención se relaciona con un procedimiento de obtención de compuestos farmacológicamente activos, útiles en el bloqueo de receptores de histamina H_2 . Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención pueden existir como sales de adición de ácido pero, por conveniencia, se hará referencia en toda esta memoria a los compuestos principales.

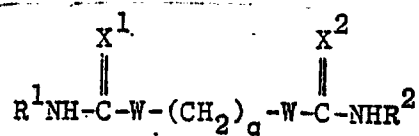
Muchas sustancias fisiológicamente activas ejercen sus acciones biológicas por interacción con puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es una sustancia como las mencionadas y tiene diversas acciones biológicas. La acción biológica de la histamina que es inhibida por drogas generalmente conocidas como "antihistaminas", de las cuales la mepiramina, difenhidramina y clorfeniramina son ejemplos típicos, resulta mediada a través de receptores de histamina H_1 (Ash y Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother, 27, 427, (1966)).

Sin embargo, otras acciones biológicas de histamina no son inhibidas por las "antihistaminas" y las acciones de este tipo que son inhibidas por un compuesto descrito por Black et al. (Nature, 236, 385 (1972)) y llamado burimamida, son mediadas a través de receptores que Black et al. definen como receptores de histamina H_2 . De este modo, los receptores de histamina H_2 pueden definirse como aquellos receptores de histamina que no son bloqueados por mepiramina, pero que si lo son por burimamida. Los compuestos que bloquean receptores de histamina H_2 son denominados antagonistas de histamina H_2 .

El bloqueo de receptores de histamina H_2 es de utilidad en la inhibición de acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por las "antihistaminas". Por tanto, los antagonistas de histamina H_2 son útiles, por ejemplo, como inhibidores de la secreción de ácidos gástricos, como agentes anti-inflamato-

rios y como agentes que actuan sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, como inhibidores de los efectos de histamina sobre la presión sanguínea. En el tratamiento de ciertos estados, por ejemplo, inflamación, y en la inhibición de las acciones de histamina sobre la presión sanguínea, resulta de utilidad una combinación de antagonistas de histamina H₁ y H₂.

En la Offenlegungsschrift alemana 2.504.794, se describen y reivindican inter alia antagonistas de histamina H₂ de fórmula 1:

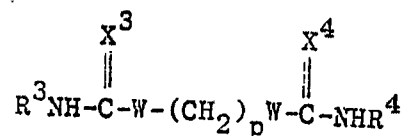


FORMULA 1

en la que X¹ y X² son azufre, CHNO₂ o NY en donde Y es hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior, ciano o CONH₂; W es NH ó, cuando X¹ y X² son ambos NH, azufre; R¹ y R² son grupos heterocicloalquílicos o heterocicloalquiltioalquílicos; y q es un entero de 2 a 8.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que ciertos compuestos relacionados en donde q es superior a 8 son también útiles como antagonistas de histamina H₂, relacionándose esta invención con la producción de tales compuestos.

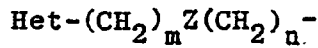
En consecuencia, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula 2, que son antagonistas de histamina H₂ :



FORMULA 2

en la que X^3 y X^4 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno azufre, $CHNO_2$ o NY en donde Y es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, ciano o $CONH_2$; R^3 y R^4 que pueden ser iguales o diferentes son cada uno una agrupación de fórmula 3:

5



FORMULA 3

10

en la que Het es un anillo 2- ó 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (preferiblemente metilo), halógeno (preferiblemente cloro o bromo), trifluorometilo o hidroximetilo; un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (con preferencia metilo), halógeno (con preferencia cloro o bromo), amino, hidroxilo o alcoxi inferior (con preferencia metoxi); un anillo 2-tiazolilo; un anillo 3-isotiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o amino; Z es azufre o un grupo metileno; m es 0, 1 ó 2 y n es 2 ó 3, a condición de que la suma de m y n sea 3, 4 o cuando X^3 o X^4 son azufre, $CHNO_2$ o NCN la suma de m y n en la cadena lateral adyacente R^3 y R^4 puede también ser 2; W es NH y cuando X^3 y X^4 son ambos NH , W puede también ser azufre; p es un entero de 9 a 12; o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20

Debe entenderse que la estructura ilustrada en la fórmula 2 es solo una de las diversas representaciones y que la presente invención cubre también otras formas tautoméricas. Igualmente debe entenderse que a causa de la simetría de la estructura molecular, pueden intercambiarse los significados de R^3 y R^4 y X^3 y X^4 . La invención cubre también los hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y sales hidratadas farma-

25

ópticamente aceptables de los compuestos de fórmula 2:

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 y por el término "alooxi inferior" se quiere dar a entender un grupo alooxi con 1 a 4 átomos de carbono.

En un grupo preferido de compuestos, R^3 y R^4 son iguales. R^3 y/o R^4 son preferiblemente $Het-CH_2S(CH_2)_2-$ y en particular es preferible que Het sea un anillo 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por metilo o halógeno, un anillo 2-tiazolilo, un anillo 3-isotiazolilo o un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por metilo, metoxi, cloro o bromo.

Con preferencia, X^3 ó X^4 es NH y más preferiblemente X^3 y X^4 son ambos NH. Con preferencia p es 9 ó 10. Ejemplos de compuestos específicos producidos según la invención, son:

1,9-bis- $\left[N'-(2-(5\text{-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino} \right]$ -nonano

1,9-bis- $\left[N' \text{-ciano-} N''-(2-(5\text{-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino} \right]$ -nonano

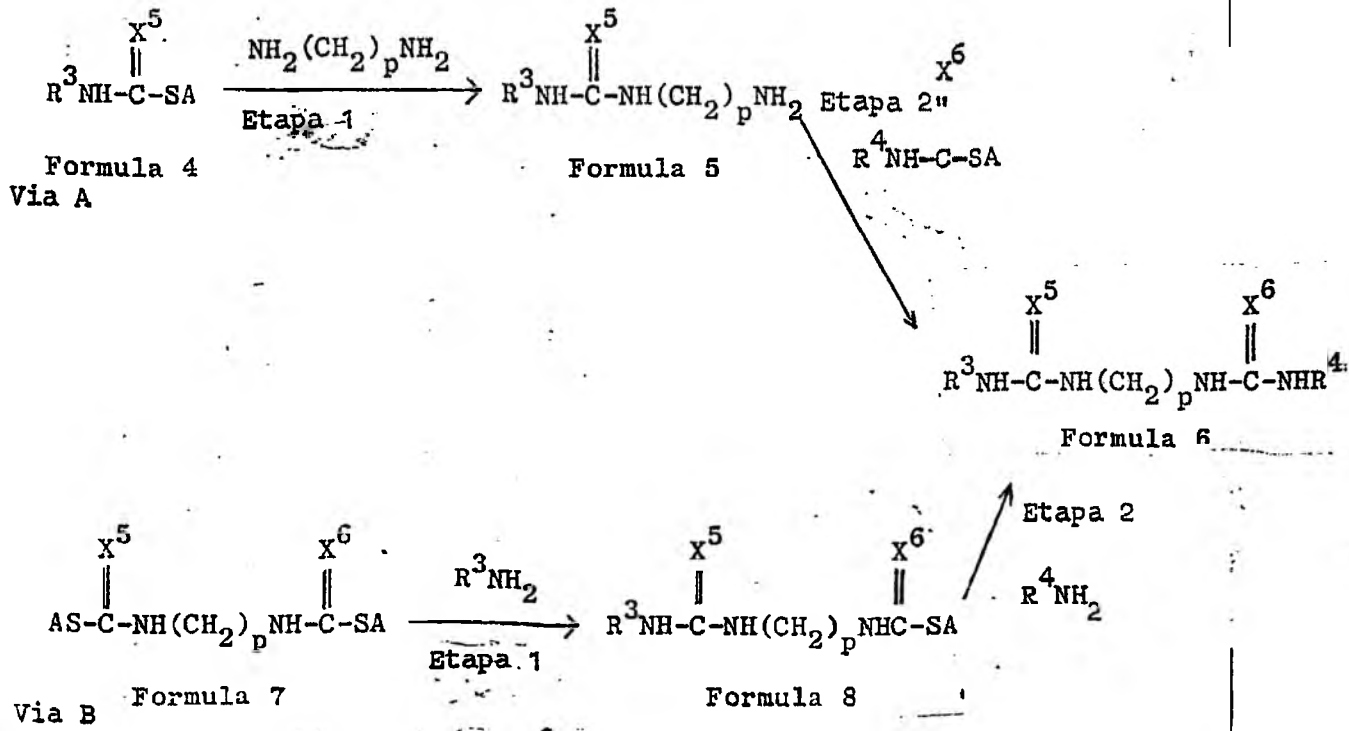
1,10-bis- $\left[N'-(2-(5\text{-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino} \right]$ -decano

1,12-bis- $\left[N'-(2-(5\text{-metil-4-imidazolilmetiltio)-etil)guanidino} \right]$ -dodecano

1,10-bis- $\left[N'-(2-(2\text{-tiazolilmetiltio)etil)-guanidino} \right]$ -decano.

Los compuestos de fórmula 2 en la que W es NH y X^3 y X^4 son azufre, $CHNO_2$, NH, N(alquilo inferior), NCN ó $CONH_2$, pueden prepararse por el procedimiento ofrecido a continuación en el esquema 1:

ESQUEMA 1



5 En el esquema 1, A es alquilo inferior, R³ y R⁴ que pueden ser iguales o diferentes se definen como anteriormente en la fórmula 2 y X⁵ y X⁶, que pueden ser iguales o diferentes, son azufre, CHNO₂, NH, N(alquilo inferior), NCH o NY' en donde Y' es un grupo guanidina-protector tal como benzoilo, benciloxi-carbonilo o etoxicarbonilo. En el esquema 1, con preferencia X⁵ no es NH o N(alquilo inferior) a menos que R³ sea igual a R⁴. Los compuestos de fórmula 2 en la que X³ y X⁴ son ambos

10

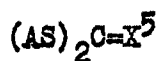
NH y R^3 no es igual a R^4 , pueden prepararse por hidrólisis ácida de compuestos de fórmula 6 en la que X^5 y X^6 son NCN o N-benzoilo. Los compuestos de fórmula 2 en la que X^3 y/o X^4 son CONH_2 , se pueden preparar por hidrólisis bajo condiciones ácidas suaves de la correspondiente cianoguanidina de fórmula 6 en la que X^5 y/o X^6 es NCN.

La etapa 1 de la vía A se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente. Con preferencia esta reacción se realiza usando un exceso de la amina $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ como disolvente. Con preferencia, la etapa 2 de la vía A se efectúa en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente polar tal como un alcohol inferior o piridina. Preferiblemente, esta reacción se efectúa a una temperatura elevada, por ejemplo 100°C . Cuando R^3 y R^4 son iguales y X^5 y X^6 son iguales, la etapa 1 y la etapa 2 de la vía A pueden realizarse simultáneamente, sin aislamiento del intermediario de fórmula 5.

Preferiblemente, ambas etapas de la vía B se efectúan en un disolvente polar, tal como un alcohol inferior o piridina y a una temperatura elevada, por ejemplo 100°C . Cuando R^3 no es igual a R^4 , se emplea con preferencia un equivalente de la amina $R^3\text{NH}_2$ en la primera etapa de la vía B, usándose un exceso de la amina $R^4\text{NH}_2$ en la segunda etapa.

Los compuestos de fórmula $R^3\text{NH}_2$ pueden prepararse por métodos descritos en las patentes británicas Nos. 1.305.547, 1.338.169 y 1.421.999 y Offenlegungsschrift alemana 2.634.433. Los compuestos de fórmula 4 en la que X^5 es azufre pueden prepararse a partir de una amina de fórmula $R^3\text{NH}_2$ por reacción sucesiva de la misma con disulfuro de carbono y un agente alquilante, tal como yoduro de metilo.

Los compuestos de fórmula 4 en la que X^5 es CHNO_2 , N-benzoilo o NCN , se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula 9



FORMULA 9

en la que X^5 es CHNO_2 , N-benzoilo o NCN y A es alquilo, con una cantidad equivalente de una amina de fórmula R^3NH_2 . Esta reacción se efectua convenientemente en un disolvente, tal como etanol. Los compuestos de fórmula 4 en la que X^5 es CHNO_2 pueden prepararse alternativamente por tratamiento de 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-nitroetileno (descrito en la Offenlegungsschrift alemana 2.634.430) con una cantidad equivalente de una amina de fórmula R^3NH_2 .

Los compuestos de fórmula 4 en la que X^5 es NH se preparan convenientemente por alquilación de una tiourea de fórmula $\text{R}^3\text{NHCSNH}_2$. Estas tioureas pueden prepararse por tratamiento de una amina de fórmula R^3NH_2 con isotiocianato de benzoilo e hidrolisis del producto bajo condiciones alcalinas.

Los compuestos de fórmula 7 pueden prepararse por métodos analogos a los descritos para la preparación de compuestos de fórmula 4.

Los compuestos de fórmula 2 en la que X^3 y/o X^4 son NY e Y es hidroxil o alquilo inferior, se pueden preparar a partir de las correspondientes tioureas de fórmula 2 en la que X^3 y/o X^4 son azufre y ninguno de X^3 y X^4 es NH , por alquilación de la tiourea, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno en metanol o con yoduro de metilo, y ulterior tratamiento de la isotiourea resultante con hidroxil-

amina o una alquilamina inferior, respectivamente.

Los compuestos de fórmula 2 en la que X^3 y/o X^4 son NCN pueden prepararse alternativamente a partir de las correspondientes tioureas de fórmula 2 en la que X^3 y/o X^4 son azufre y ni X^3 ni X^4 son NH, por alquilación y tratamiento del producto con cianamida y una base fuerte, tal como t-butóxido de potasio.

Los compuestos de fórmula 2 en la que X^3 o X^4 son NCN se pueden preparar también a partir de los correspondientes compuestos de fórmula 2 en la que X^3 o X^4 son azufre, por reacción de éstos últimos con una sal de metal pesado de cianamida, tal como cianamida de plomo, mercurio o cadmio, en un disolvente, tal como acetonitrilo y/o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula 2 en la que W es azufre y X^3 y X^4 son ambos NH, se pueden preparar por alquilación de una tiourea de fórmula $R^3\text{NECSNH}_2$ en donde R^3 se define como en la fórmula 2, con un dihaloalcano de fórmula $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_p-\text{Hal}$, en donde Hal es cloro, bromo o yodo. Preferiblemente la reacción se efectúa sobre una sal de adición de ácido de la tiourea. Con preferencia, Hal es bromo y la reacción se efectúa en un disolvente, tal como etanol. Cuando R^3 no es igual a R^4 , esta reacción se efectuará en dos etapas. Preferiblemente, existirá un exceso del compuesto de fórmula $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_p-\text{Hal}$ en la primera etapa de la reacción.

Los compuestos de fórmula 2 bloquean los receptores H-2 de histamina, es decir inhiben las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por "antihistaminas" tal como mepiramina, pero que son inhibidas por buriamida. Por ejemplo, se ha encontrado que los compuestos de esta invención inhiben selectivamente la secreción de ácido

gástrico, estimulada por histamina, de los estómagos perforados de ratas anestesiadas con uretano, a dosis de 0,5 a 256 micromoles por kg, intravenosamente. Este procedimiento se describe en el artículo antes mencionado de Ash and Schild. Igualmente, la actividad de estos compuestos como antagonistas de receptores H-2 de histamina, se demuestra por su capacidad para inhibir otras acciones de histamina que, según el artículo mencionado de Ash and Schild, no son mediadas por los receptores H-1 de histamina. Por ejemplo, inhiben las acciones de histamina sobre el atrio aislado del cobayo y útero aislado de la rata.

Los compuestos de esta invención inhiben la secreción basal de ácido gástrico estimulada por pentagastrina o por alimentos.

En adición, en un ensayo convencional, tal como la medición de la presión sanguínea en la rata anestesiada, se puede demostrar también la acción de los compuestos de la invención para inhibir la acción vasodilatadora de histamina. El nivel de actividad encontrado para los compuestos de la presente invención se ilustra por la gama de dosis eficaces que producen una inhibición del 50% de la secreción de ácidos gástricos en la rata anestesiada, y la dosis que produce una inhibición del 50% de la taquicardia inducida por histamina en el atrio aislado del cobayo.

Para uso terapéutico, los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención se administrarán normalmente como una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo esencial, al menos uno de tales compuestos en la forma básica o en forma de una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable y en asociación con

un vehículo farmacéutico para dicho compuesto activo. Dichas sales de adición incluyen aquellas formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y maléico y pueden formarse convenientemente a partir de las correspondientes bases de fórmula 2 por procedimientos convencionales, por ejemplo mediante tratamiento de la base con un ácido en un alcohol inferior o por el uso de resinas intercambiadoras de iones para formar la sal requerida bien directamente a partir de la base o bien a partir de una sal de adición diferente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y un compuesto de fórmula 2 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y los métodos de bloqueo de receptores H_2 de histamina que comprenden administrar a un animal un compuesto de fórmula 2 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, constituyen también objetos de esta invención. El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, sólido o líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, maíz o patata o almidones modificados, fosfatos dicálcicos, terra alba, sucrosa, celulosas, talco, gelatina, sílice microfina, agar, peptina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabes, aceite de cacahuete, aceite de oliva, alcohol, propilenglicol, polietilenglicoles, agua y similares.

Se puede utilizar una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, y si se emplea un vehículo sólido, la preparación puede ser tableteada, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de pellets o en forma de un comprimido o pastilla. La cantidad de vehículo sólido varia-

rá ampliamente pero con preferencia será de 25 mg a 1 g aproximadamente. Si se emplea un vehículo líquido, la preparación puede tener la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril o una suspensión líquida acuosa o no acuosa. Igualmente, se pueden incluir otros aditivos tales como agentes preservativos, por ejemplo antioxidantes o agentes antibacteriales y/o sazonantes o colorantes. Las formas líquidas pueden prepararse también en cápsulas de gelatina blanda o microcápsulas. La solución estéril se puede preparar en ampollas, viales de dosis múltiples o jeringas de dosis unitaria y no aprovechables. La preparación puede tener también la forma semisólida tal como una crema, pasta, ungüento o gel o una forma líquida o de aerosol para administración local.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por técnicas convencionales que implican procedimientos tales como mezclado, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, en la forma adecuada para la preparación deseada.

El ingrediente activo estará presente en las composiciones en una cantidad eficaz para bloquear los receptores H_2 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 mg a 250 mg aproximadamente.

El ingrediente activo se administrará preferiblemente de 1 a 6 veces por día. El régimen de dosificación diario será preferiblemente de 150 a 1.500 mg aproximadamente.

Convenientemente, la composición se preparará en una forma de dosificación adecuada al modo deseado de admi-

nistración, por ejemplo, en forma de tableta, cápsula, solución inyectable o una crema o unguento para aplicación local.

Esta invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos en todas las temperaturas se ofrecen en grados centígrados.

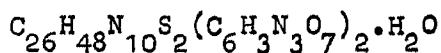
EJEMPLO 1

1,10-bis-N'-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)-guanidino-
decano

- 10 (a) Una solución de 2,29 g de N-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/tiourea y 1,56 g de yoduro de metilo en 5 ml de metanol, se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas, para proporcionar 2,3 g de yoduro de S-metil-N-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/isotiouronio, p.f. 128-131°.
- 15 (b) Se añaden 1,72 g de 1,10-diaminodecano a una solución de 7,44 g de yoduro de S-metil-N-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-etil/isotiouronio en 25 ml de agua y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas. Después de la concentración, el residuo se convierte en el dipicrato con una solución acuosa de picrato sódico. La recristalización en etanol proporciona el compuesto del título en forma del dipicrato (4,79 g), p.f. 104 - 105°.

(Encontrado: C, 43,65; H, 5,4; N, 21,1; S, 6,0;

25



requiere: C, 43,8; H, 5,4; N, 21,5; S, 6,2 %)

El dipicrato se disuelve en metanol acuoso y se trata con resina intercambiadora de iones IRA 400 (Cl⁻) para proporcionar el dihidrocloruro del compuesto del título.

EJEMPLO 2

1,12-bis- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino $\sqrt{}$ -
dodecano

5 La sustitución del 1,10-diaminododecano por
1,12-diaminododecano en el procedimiento del ejemplo 1(b) se
traduce en la preparación del dipicrato del compuesto del
título, p.f. 68-70º.

(Encontrado: C, 45,75; H, 5,6; N, 20,75; S, 6,0

10 requiere: $C_{28}H_{52}H_{10}S_2(C_6H_3N_3O)_2$
C, 45,7; H, 5,6; N, 21,3; S, 6,1%)

El dipicrato se disuelve en metanol acuoso y se trata con
resina intercambiadora de iones IRA 400 (Cl⁻) para propor-
cionar el dihidrocloruro del compuesto del título.

EJEMPLO 3

15 1,9-bis- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)-guanidino $\sqrt{}$ -
nonano

20 La sustitución del 1,10-diaminododecano por
1,9-nonano en el procedimiento del ejemplo 1(b) se traduce
en la preparación del dipicrato del compuesto del título,
p.f. 90-93º. Este dipicrato se disuelve en metanol acuoso y
se trata con resina intercambiadora de iones IRA 400 (Cl⁻)
para proporcionar el dihidrocloruro del compuesto del título.

EJEMPLO 4

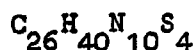
1,10-bis- $\sqrt{N'}$ -(2-(2-tiazolilmetiltio)etil)-guanidino $\sqrt{}$ -decano

25 (a) Una mezcla de 2,72 g de 8-metil-N-ciano-N'-(2-(2-tiazo-
lilmetiltio)etil)-isotiourea, 0,9 g de 1,10-diaminododecano
y 5 ml de etanol, se calienta en un baño de vapor de
vapor de agua durante 20 horas y la mezcla se cromatogra-
fía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/iso
30 propanol (5:1). El producto en bruto se recristaliza en

etanol acuoso para dar 0,49 g de 1,10-bis- $\sqrt{N^1}$ -ciano- N'' -
(2-(2-tiazolilmetiltio)etil)-guanidino $\sqrt{}$ -decano, p.f.
74-75°.

Encontrado: C, 50,15; H, 6,6; N, 22,7; S, 20,7;

5



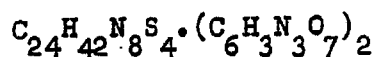
requiere: C, 50,3; H, 6,5; N, 22,6; S, 20,7%

(b) Se refluyen 2 g de 1,10-bis- $\sqrt{N^1}$ -ciano- N'' -(2-(2-tiazolil-
metiltio)etil)guanidino $\sqrt{}$ decano con 25 ml de ácido clor-
hídrico concentrado durante 24 horas y la mezcla se eva-
pora hasta sequedad. El residuo se tritura con etanol
enfriado con hielo, se filtra el cloruro amónico y el
filtrado se evapora para dar el compuesto del título,
el cual se convierte en el dipicrato por tratamiento con
un exceso de solución de picrato sódico. El dipicrato se
recristaliza en nitrometano y tiene un p.f. de 155-157°.

10

15

Encontrado: C, 41,55; H, 4,8; N, 19,1; S, 11,8;



requiere: C, 42,0; H, 4,7; N, 19,1; S, 12,5 %.

El dipicrato se convierte en el tetrahidrocloreuro del
compuesto del título por tratamiento con IRA 400 (Cl^-) y
acidificación a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado.

20

EJEMPLO 5

1,9-bis- $\sqrt{N^1}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)-tioureido $\sqrt{}$ -
nonano

25

Una mezcla de S-metil-N- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazo-
lilmetiltio)etil $\sqrt{}$ ditiocarbamato, 1,9-diaminononano e isopropa-
nol, se hierve bajo reflujo durante 24 horas y la mezcla se
evapora hasta sequedad y el residuo se purifica por cromatogra-
fia sobre gel de sílice, para dar el producto del título.

EJEMPLO 6

1,9-bis-1-(2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etilamino)-2-nitrovinil-1-amino/nonano

5 Una solución de 1,15 g de 1-nitro-2-metiltio-2-
/2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etilamino/etileno y 0,31
g de 1,9-diaminononano en 15 ml de etanol, se calienta bajo
reflujo durante 2 horas. El producto se purifica sobre una
resina intercambiadora de iones (CG 50(H+)) y a continuación
sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

10 EJEMPLO 7

- a) Se trata 1,9-diaminonona con 2 moles de N-cianoditio-
carbamato de dimetilo en etanol, a temperatura ambiente,
para dar 1,9-bis(N'-ciano-S-metil-tioureido)nonano.
- 15 b) Se trata 1,9-bis-(N'-ciano-S-metiltioureido)nonano con
un equivalente de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil-
amina y la mezcla se refluje en piridina durante 12 horas.
La piridina se separa por evaporación y el residuo se
purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar
1-(N'-ciano-S-metiltioureido)-9- $\sqrt{N'$ -ciano-N''-(2-(5-me-
20 til-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano.
- c) Se trata 1-(N'-ciano-S-metiltioureido)-9- $\sqrt{N'$ -ciano-N''-
(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
con 2 moles de 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina y la
mezcla se refluje en piridina durante 12 horas. La pi-
25 ridina se separa por evaporación y el residuo se puri-
fica por cromatografía sobre gel de sílice, para dar
1- $\sqrt{N'$ -ciano-N''-(2-(2-tiazolilmetiltio)etil)guanidino/9-
 $\sqrt{N'$ -ciano-N''-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)-
guanidino/nonano.
- 30 Esta guanidina se refluje con ácido clorhídrico concen-

trado durante 24 horas para dar el tetrahidrocloruro de 1- $\sqrt{N^1}$ -(2-(2-tiazolilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N^1}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano.

d) Empleando:

- 5 (a) 2-(2-imidazolilmetiltio)etilamina
(b) 2-(4-imidazolilmetiltio)etilamina
(c) 2-(5-bromo-4-imidazolilmetiltio)-etilamina
(d) 2-(5-trifluormetil-4-imidazolilmetiltio)etilamina
10 (e) 2-(5-hidroximetil-4-imidazolilmetiltio)etilamina
(f) 2-(2-piridilmetiltio)etilamina
(g) 2-(3-metil-2-piridilmetiltio)etilamina
(h) 2-(3-metoxi-2-piridilmetiltio)etilamina
(i) 2-(3-cloro-2-piridilmetiltio)etilamina
15 (j) 2-(3-amino-2-piridilmetiltio)etilamina
(k) 2-(3-hidroxi-2-piridilmetiltio)etilamina
(l) 2-(3-isotiazolilmetiltio)etilamina
(m) 2-(4-bromo-3-isotiazolilmetiltio)etilamina
(n) 2-(3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
20 (o) 2-(4-cloro-3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
(p) 2-(5-amino-2-(1,3,4)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
- en lugar de 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina en el procedimiento (c) anterior, se obtiene:
- 25 (a) 1- $\sqrt{N^1}$ -ciano- N^m -(2-(2-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N^1}$ -ciano- N^m -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
(b) 1- $\sqrt{N^1}$ -ciano- N^m -(2-(4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N^1}$ -ciano- N^m -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
30 (c) 1- $\sqrt{N^1}$ -ciano- N^m -(2-(5-bromo-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N^1}$ -ciano- N^m -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano

- (d) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-trifluormetil-4-imidazolilmetiltio)-etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- 5 (e) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-hidroximetil-4-imidazolilmetiltio)-etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- (f) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(2-piridilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- 10 (g) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(3-metil-2-piridilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- (h) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(3-metoxi-2-piridilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- 15 (i) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(3-cloro-2-piridilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- (j) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(3-amino-2-piridilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- 20 (k) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(3-hidroxi-2-piridilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- (l) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(3-isotiazolilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- 25 (m) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(4-bromo-3-isotiazolilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- 30 (n) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etil)guanidino/9- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-

etil)guanidino/nonano

(o) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(4-cloro-3-(1,2,5)tiadiazolilmetiltio)-etil)guanidino/ $\sqrt{9}$ - $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano

5 (p) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-amino-2-(1,3,4)-tiadiazolilmetiltio)-etil)guanidino/ $\sqrt{9}$ - $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano

y la hidrólisis ácida proporciona los correspondientes derivados de guanidina N,N'-sustituídos.

10

El tratamiento de las aminas anteriores con isotiocianato de benzoilo y la hidrólisis de los productos proporciona las correspondientes tioureas las cuales, cuando se sustituyen por la N- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/ $\sqrt{2}$ -tiourea en el procedimiento del ejemplo 1, pueden convertirse en bis-guanidinodecanos.

15

EJEMPLO 8

(i) La reacción de 2-cloro-3-nitropiridina con éster dietílico de ácido 2-(2-cianoetil)malónico e hidruro sódico en tetrahidrofurano, proporciona 1-(3-nitro-2-piridil)-1,1-bis-(carbetoxi)butironitrilo, p.f. 93,5-94,5°, el cual, después de la hidrólisis alcalina y acidificación, proporciona el hidrocloreuro de 2-(3-cianopropil)-3-nitropiridina, p.f. 142-145,5°. La reducción con hidrógeno y paladio sobre carbón vegetal, proporciona 3-amino-2-(3-cianopropil)piridina y el tratamiento de ésta con nitrito sódico y ácido sulfúrico y ulterior calentamiento proporciona 2-(3-cianopropil)-3-hidroxipiridina. La metilación con yoduro de metilo y etóxido sódico en dimetilsulfóxido y la ulterior reducción con hidruro de litio-aluminio, proporciona 4-(3-metoxi-2-piridil)butilamina. La reducción de

20

25

30

3-amino-2-(3-cianopropil)-3-hidroxi piridina con hidru-
ro de litio-aluminio proporciona 4-(3-amino-2-piridil)butil-
amina. La diazotación de 4-(3-amino-2-piridil)butilamina
a pH 1 y tratamiento con cloruro cuproso o bromuro cuproso,
proporciona 4-(3-cloro-2-piridil)butilamina y 4-(3-bromo-
2-piridil)butilamina, respectivamente.

5

(ii) Empleando:

- (a) 4-(4-imidazolil)butilamina
- (b) 4-(3-metoxi-2-piridil)butilamina
- (c) 4-(3-cloro-2-piridil)butilamina
- (d) 4-(3-bromo-2-piridil)butilamina
- (e) 4-(3-amino-2-piridil)butilamina

10

en lugar de 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina en el procedi-
miento del ejemplo 7(c), se obtiene:

15

- (a) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(4-(4-imidazolil)butil)guanidino $\sqrt{9-}$
 $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)gua-
nidino \sqrt{nonano} .
- (b) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(4-(3-metoxi-2-piridil)butil)guanidino $\sqrt{9-}$
 $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)gua-
nidino \sqrt{nonano} .
- (c) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(4-(3-cloro-2-piridil)butil)guanidino $\sqrt{9-}$
 $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)-
guanidino \sqrt{nonano} .
- (d) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(4-(3-bromo-2-piridil)butil)guanidino $\sqrt{9-}$
 $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)gua-
nidino \sqrt{nonano} .
- (e) 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(4-(3-amino-2-piridil)butil)guanidino $\sqrt{9-}$
 $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)gua-
nidino \sqrt{nonano} .

20

25

30

y la hidrólisis ácida proporciona los correspondientes deri-

vados de guanidina N,N'-sustituídos.

El procedimiento de las aminas anteriores con isotiocianato de benzoilo e hidrólisis de los productos proporciona las correspondientes tioureas, las cuales, cuando se sustituyen por la N-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil-tiourea en el procedimiento del ejemplo 1, pueden convertirse en bis-guanidinodecanos.

EJEMPLO 9

El empleo de:

- (a) 2-(2-(4-imidazolil)etiltio)etilamina
- (b) 3-(4-imidazolilmetiltio)propilamina
- (c) 3-(2-tiazolil)propilamina

en lugar de 2-(2-tiazolilmetiltio)etilamina en el procedimiento del ejemplo 7(c), proporciona:

- (a) 1-N'-ciano-N''-(2-(2-(4-imidazolil)etiltio)etil)guanidino-9-N'-ciano-N''-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano
- (b) 1-N'-ciano-N''-(3-(4-imidazolilmetiltio)propil)guanidino-9-N'-ciano-N''-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano.
- (c) 1-N'-ciano-N''-(3-(2-tiazolil)propil)guanidino-9-N'-ciano-N''-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano

y la hidrólisis ácida de los dos primeros productos proporciona los correspondientes derivados de guanidina N,N'-sustituídos.

EJEMPLO 10

Se refluje hidrobromuro de N-2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil-tiourea con 1,9-dibromononano en etanol para dar tetrahidrobromuro de 1,9-bis-5-(N-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil))isotioureido/nonano.

EJEMPLO 11

El tratamiento de 1,9-bis/ N' -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano con ácido clorhídrico diluido a 40°, proporciona 1,9-bis-/ N' -carbamoil- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano.

5

EJEMPLO 12

1) Se burbujea cloruro de hidrógeno seco a través de una solución de 1,9-bis-/ N' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)-tioureido/nonano en metanol a 80° durante 12 horas y el disolvente se separa para dar tetrahidrocloruro de 1,9-bis-/ S -metil- N' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)isotioureido/nonano.

10

2) Este producto se trata con (a) hidrocioruro de hidroxilamina y bicarbonato potásico en dimetilformamida seca o (b) metilamina en etanol, para dar:

15

(a) 1,9-bis-/ N' -hidroxi- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano, o

(b) 1,9-bis-/ N' -metil- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano.

20

EJEMPLO 13

Se añade N -ciano- N' -/ 2 -((5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)- S -metilisotiourea a un exceso de 1,9-diaminononano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se extracta con éter. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con isopropanol, para dar N -ciano- N' -(9-aminononil)- N'' -/ 2 -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/guanidina. Esta aminononilguanidina se refluje en isopropanol con:

25

(a) hidroyoduro de S -metil- N' -/ 2 -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil-tiourea

30

(b) hidroyoduro de S-metil-N'-/2-(2-tiazolilmetiltio)etil/tio-
urea

(c) 1-nitro-2-metiltio-2-/2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)-
etilamino/etileno

5 (d) S-metil-N-/2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/ditio-
carbamato,

para dar:

10 (a) 1-/N'-ciano-N''-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)-
guanidino/9-/N'-/2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/
guanidino/nonano.

(b) 1-/N'-ciano-N''-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)-
guanidino/9-/N'-/2-(2-tiazolilmetiltio)etil/guanidino/no-
nano

15 (c) 1-/N'-ciano-N''-/2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/guani-
dino/9-/1-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-2-
nitrovinil-1-amino/nonano

(d) 1-/N'-ciano-N''-/2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil/gua-
nidino/9-/N'-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)tio-
ureido/nonano

20 y la hidrólisis de estos productos proporciona

(a) 1,9-bis-/N'-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidi-
no/nonano

(b) 1-/N'-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/9-
/N'-(2-(2-tiazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano

25 (c) 1-/N'-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/9-
/1-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-2-nitro-
vinil-1-amino/nonano

(d) 1-/N'-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/9-
/N'-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)tioureido/nonano

EJEMPLO 14

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Dihidrocloruro de 1,9-bis- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano	150 mg
5 Sucrosa	75 mg
Almidón	25 mg
Talco	5 mg
Acido esteárico	2 mg

10 Los ingredientes se tamizan, mezclan e introducen en una cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 15

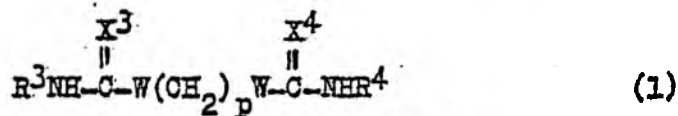
15 Disolviendo 50 mg de dihidrocloruro de 1,9-bis- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/nonano en 2 ml de agua estéril, salina normal o salina tamponada, se prepara una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral.

20 Similarmente, los otros compuestos de fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas por los procedimientos de los ejemplos 14 y 15. Estas composiciones farmacéuticas se administran a un sujeto dentro de las gamas de dosificación dadas anteriormente, para bloquear los receptores H_2 de histamina.

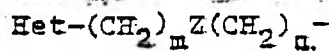
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 434.542, concedida el 26 de junio de 1976, por PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H-2 DE HISTAMINA, de fórmula 1:



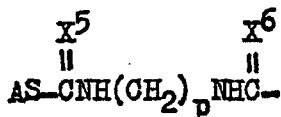
en la que X^3 y X^4 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno azufre, $CHNO_2$ o NY en donde Y es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, ciano o $CONH_2$; R^3 y R^4 que pueden ser iguales o diferentes son cada uno una agrupación de fórmula 3:



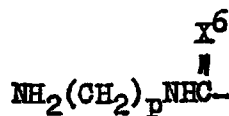
en la que Het es un anillo 2- ó 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (preferiblemente metilo), halógeno (preferiblemente cloro o bromo), trifluorometilo o hidroximetilo; un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (con preferencia metilo), halógeno (con preferencia cloro o bromo), amino, hidroxilo o alcoxi inferior (con preferencia metoxi); un anillo 2-tiazolilo; un anillo 3-isotiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o amino; Z es azufre o un grupo metileno; m es 0, 1 ó 2 y n es 2 ó 3, a condición de que la suma de m y n sea 3, 4 o cuando X^3 o X^4 son azufre, $CHNO_2$ o NCN la suma de m y n en la cadena lateral adyacente R^3 y R^4 puede también ser 2; W es NH y cuando X^3 y X^4 son ambos NH , W puede también ser azufre; p es un entero de 9 a 12; o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizadas porque comprenden la etapa de

POOR
QUALITY

(a) cuando W es NH y X³ y X⁴ son cada uno azufre, CHNO₂, NH, NCN o N-(alquilo inferior), tratar un compuesto de fórmula R³NHS en la que E es hidrógeno ó -CSA en donde A es alquilo inferior, X⁵ es X³ ó -NY' en X⁵ donde Y' es un grupo guanidina-protector, tal como benzoilo, beciloxicarbonilo o etoxicarbonilo, con un compuesto de fórmula GNHR⁴ en donde G es



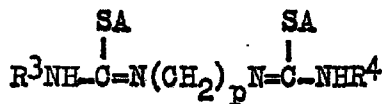
cuando E es hidrógeno y G es



cuando E es -NHCSA, en donde A y X⁵ se definen como anteriormente y X⁶ es X⁴ o NY' en donde Y' se define como anteriormente, para eliminar un mercaptan de fórmula ASH y cuando X⁵ o X⁶ es NY', se separa el grupo guanidina-protector para dar los compuestos en donde X³ o X⁴ es NH; ó

(b) cuando W es azufre y X³ y X⁴ son ambos NH, tratar un compuesto de fórmula Hal-(CH₂)_p-Hal, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, con una tiourea de fórmula R³NHCSNH₂ ó, cuando R³ no es igual a R⁴, tratar sucesivamente con tioureas de fórmulas R³NHCSNH₂ y R⁴NHCSNH₂; ó

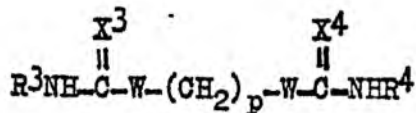
(c) cuando W es NH y X³ y X⁴ son ambos =NY en donde Y es hidroxilo ó alquilo inferior, tratar una isotiourea de fórmula



en la que A es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula YNH₂ en donde Y es hidroxilo ó alquilo inferior; ó

Handwritten initials or signature.

(d) cuando X³ ó X⁴ es =NCONH₂, someter un compuesto de fórmula



en la que X³ o X⁴ es NCN, a hidrolisis ácida suave.

5

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se prepara un compuesto de fórmula 1 en la que X³ es NH, mediante hidrolisis ácida de un compuesto de fórmula 1 en la que X³ es NCN.

10

3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se prepara un compuesto de fórmula 1 en la que X⁴ es NH, mediante hidrolisis ácida de un compuesto de fórmula 1 en la que X⁴ es NCN.

15

4.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 434.542, concedida el 26 de junio de 1976, por PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H-2 DE HISTAMINA, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 29 de Mayo de 1977

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
p.p. Firmada: Alejandro Calle López

bes