

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedida el 10/7/77
en base de la Ley de Patentes
de 1960 y de la Ley de 1976
con-

Al

NUMERO	461.101
FECHA DE PRESENTACION	28.7.77

10 A 1

461101

22 CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
31.393/76	28 de julio de 1.976	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
nº 434.542, concedida el 26 de junio de 1.976, por: Procedimiento
para preparar compuestos antagonistas H-2 de histamina.

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
GOMEZ-ACEBO.

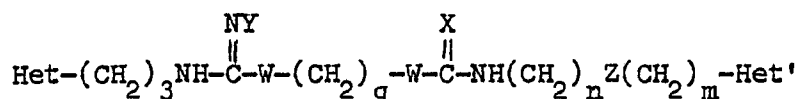
Esta invención se relaciona con un procedimiento de obtención de compuestos farmacológicamente activos, útiles en el bloqueo de receptores de histamina H_2 . Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención pueden existir como sales de adición de ácido pero, por conveniencia, se hará referencia 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 "antihistamina" 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 in-

hibidores de la secreción de ácidos gástricos, como agentes anti-inflamatorios y como agentes que actúan 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.

La invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos antagonistas de histamina H₂, de fórmula I:



Fórmula I

en la que Het es un anillo piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, pirimidina, pirazina o piridazina, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o amino; Y es hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior y X es azufre, CHNO₂ ó NY' en donde Y' es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, ciano o CONH₂; W es NH o, cuando NY y X son ambos NH, representa azufre; q es un entero de 2 a 12; n es 2 ó 3 y m es 0, 1 ó 2, de modo que la suma de m y n sea 3, 4, o excepto cuando X es NH, NOH, NCONH₂ o N(alquilo inferior) y Het' es imidazol, pirazol o triazol, 2; Z es azufre o un grupo metileno; Het' es un anillo heterocíclico nitrogenado conteniendo 5 ó 6 miembros tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, triazol, tiadiazol, pirimidina, pirazina o piridazina, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o amino; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 Debe entenderse que la estructura ilustrada en la fórmula I es solo una de las diversas representaciones y que la presente invención cubre igualmente otras formas tautoméricas. Igualmente, la presente invención cubre los hidratos y sales hidratadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

10 Es preferible que W sea NH y que Y sea hidrógeno. En particular se prefiere que NY y X sean ambos NH. Un grupo preferido de compuestos es aquel en donde q es 6 a 10 y NY y X son ambos NH.

Es preferible que Het se elija entre un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, cloro, bromo o metoxi, un anillo 2-tiazolilo o un anillo 3-isotiazolilo.

15 Es preferible que Z sea azufre. Con preferencia m es 1 y n es 2. Preferiblemente Het' se elige entre un anillo 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por metilo o bromo, un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, cloro, bromo o metoxi, un anillo 2-tiazolilo o un anillo 3-isotiazolilo.

20 Ejemplos de compuestos específicos que caen dentro del alcance de la invención son:

1,8-bis- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino/octano y
1- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino/8- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)-propil)-guanidino/octano.

25 Los compuestos de fórmula I en donde W es NH e Y es hidrógeno o alquilo inferior y X es azufre, $CHNO_2$, NH, N(alquilo inferior), NCN ó $NCONH_2$, pueden prepararse por el procedimiento indicado en el siguiente esquema 1:

En el esquema 1, Het', W, n, m y Het' se definen como en la fórmula 1, Y^2 es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo guanidina-protector tal como benzoilo, benciloxicarbonilo o etoxicarbonilo y X' es azufre, $CHNO_2$ ó NY^3 en donde Y^3 es hidrógeno, ciano, alquilo inferior o un grupo guanidina-protector, tal como benzoilo, benciloxicarbonilo o etoxicarbonilo.

En la vía A del esquema 1, con preferencia Y^2 no es hidrógeno o alquilo inferior a menos que $Het'-(CH_2)_m Z(CH_2)_n$ sea igual que $Het-(CH_2)_3$. Los compuestos de fórmula 1 en donde Y es hidrógeno y X es NY y $Het'-(CH_2)_m Z(CH_2)_n$ no es igual que $Het(CH_2)_3$ se pueden preparar por hidrólisis ácida de los compuestos de fórmula 5 en donde Y^2 es CN y X' es NCN o por separación de los grupos guanidina-protectores de los compuestos de fórmula 5 en donde X' es NY^3 e Y^2 e Y^3 son grupos guanidina-protectores. Los compuestos de fórmula 1 en donde X' es $NCONH_2$ se pueden preparar por hidrólisis bajo condiciones ácidas suaves de la correspondiente cianoguanidina.

En la vía A del esquema 1, se puede invertir la secuencia de reacciones, es decir se puede tratar un compuesto de fórmula 4 con una amina $NH_2(CH_2)_q NH_2$ y tratarse el producto con un compuesto de fórmula 2. Similarmente, se puede invertir la secuencia de reacciones en la vía B del esquema 1, es decir en primer lugar se puede tratar el compuesto de fórmula 6 con la amina $Het'(CH_2)_m Z(CH_2)_n NH_2$ y tratarse el producto con la amina $Het(CH_2)_3 NH_2$.

La etapa 1 de la vía A se puede realizar en presencia o ausencia de un disolvente. Preferiblemente esta reacción se efectúa empleando un exceso de la amina $NH_2(CH_2)_q NH_2$ como disolvente. Preferiblemente, la etapa 2 de la vía A se realiza en ausencia o 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 $\text{Het}'(\text{CH}_2)_m \text{Z}(\text{CH}_2)_n$ es igual a $\text{Het}(\text{CH}_2)_3$ y NY y X son iguales, la etapa 1 y la etapa 2 de las Vías A y B se pueden realizar simultáneamente, sin aislar los intermedios de fórmulas 3 ó 7.

Con preferencia, 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 $\text{Het}'(\text{CH}_2)_m \text{Z}(\text{CH}_2)_n$ no es igual a $\text{Het}(\text{CH}_2)_3$, preferiblemente se utiliza un equivalente de la amina $\text{Het}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ en la primera etapa de la vía B y se emplea, en la segunda etapa, un exceso de la amina $\text{Het}'(\text{CH}_2)_m \text{Z}(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$.

Las aminas de fórmula $\text{Het}'(\text{CH}_2)_m \text{Z}(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ se pueden preparar por los métodos descritos en las Patentes británicas Nos. 1.305.547, 1.338.169 y 1.421.999 y en la Offenlegungsschrift alemana 2.634.433.

Los compuestos de fórmula I en donde W es azufre y NY y X son ambos NH, se pueden preparar por alquilación de una tiourea de fórmula $\text{Het}(\text{CH}_2)_3 \text{NHCSNH}_2$ ó $\text{Het}'(\text{CH}_2)_m \text{Z}(\text{CH}_2)_n \text{NHCSNH}_2$ con un dihaloalcano de fórmula $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_q-\text{Hal}$, en donde Hal representa cloro, bromo o yodo y tratamiento del producto con una tiourea de fórmula $\text{Het}'(\text{CH}_2)_m \text{Z}(\text{CH}_2)_n \text{NHCSNH}_2$ ó $\text{Het}(\text{CH}_2)_3 \text{NHCSNH}_2$, respectivamente. Con preferencia, la reacción se efectúa sobre una sal de adición de ácido de la tiourea. Preferiblemente, Hal es bromo y la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como etanol. 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 1 bloquean los recepto-

res 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 burimamida. 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.

5 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 I 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.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y un compuesto de fórmula I 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 I 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, 25 agar, peptina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico 30

y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabes, aceite de cacahuete, aceite de oliva, alcohol, propilenglicol, polietilenglicoles, agua y similares.

5 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 variará 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, unguento o gel o una forma líquida o de aerosol para administración local.

10

15

20

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.

25

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.

30

Con preferencia, cada unidad de dosificación contendrá, al ingrediente activo, en una cantidad de 50 mg a 250 mg aproximadamente.

5 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.

10 Convenientemente, la composición se preparará en una forma de dosificación adecuada al modo deseado de administración, por ejemplo, en forma de tableta, cápsula, solución inyectable o una crema o ungüento para aplicación local.

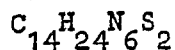
Esta invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos y. todas las temperaturas se ofrecen en grados centígrados.

15 EJEMPLO 1

a) Se agita a temperatura ambiente, durante 5 horas, una mezcla de 6 g de N-cianoditioimidocarbonato de dimetilo, 2,85 g de 1,8-diaminooctano y 50 ml de etanol. Se añade agua y la mezcla se filtra para dar:

20 1,8-bis- \sqrt{N} '-ciano-S-metiltioureido/octano, p.f.
193-195 $^{\circ}$.

Encontrado: C, 49,4; H, 7,2; N, 24,5; S, 18,7;



requiere: C, 49,4; H, 7,1; N, 24,7; S, 18,2 %.

25 b) Se tratan 15 g de dihidrocloruro de 3-(2-tiazolil)propilamina con un exceso de hidróxido sódico acuoso al 40 % y la mezcla se extracta con cloroformo tras lo cual se secan y evaporan los extractos clorofórmicos hasta dar un residuo. Se añaden 11 g de 1,8-bis- \sqrt{N} '-ciano-S-metiltioureido/octano
30 a este residuo y la mezcla se calienta a 140 $^{\circ}$ durante 3 horas. La mezcla se cromatografía sobre gel de sílice

eluyendo con acetato de etilo/isopropanol (4:1) para dar 1,8-bis- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)- N'' -ciano-guanidino \sqrt{O} ctano, p.f. 93-94^o.

5 c) Se refluye 1,8-bis- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)- N'' -ciano-guanidino \sqrt{O} ctano con ácido clorhídrico concentrado durante 24 horas y el ácido clorhídrico se separa por evaporación para dar tetrahidrocloruro de 1,8-bis- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino \sqrt{O} ctano el cual se puede purificar por vía del derivado dipicrato.

10

EJEMPLO 2

a) Se calienta bajo reflujo, durante 12 horas, una mezcla de 3,25 g de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina, 6,8 g de 1,8-bis- $\sqrt{N'}$ -ciano-S-metiltioureido \sqrt{O} ctano y 50 ml de piridina. La piridina se separa por evaporación y el
15 residuo se purifica cromatograficamente sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilguanidino \sqrt{O} -8- $\sqrt{N'}$ -ciano-S-metiltioureido \sqrt{O} ctano, p.f. 65-72^o.

20 b) Se refluyen conjuntamente, en piridina, 3-(2-tiazolil)propilamina y 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilguanidino \sqrt{O} -8- $\sqrt{N'}$ -ciano-S-metiltioureido \sqrt{O} ctano. La piridina se separa por evaporación y el residuo se purifica cromatograficamente sobre gel de sílice para dar 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino \sqrt{O} -
25 8- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' - \sqrt{O} (3-(2-tiazolil)propil)guanidino \sqrt{O} ctano.

c) Se refluye 1- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino \sqrt{O} -8- $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino \sqrt{O} ctano con ácido clorhídrico concentrado para dar
30 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino \sqrt{O} -8- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino \sqrt{O} ctano.

EJEMPLO 3

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
(e) 2-(5-hidroximetil-4-imidazolilmetiltio)etilamina
(f) 2-(2-piridilmetiltio)etilamina
(g) 2-(3-metil-2-piridilmetiltio)etilamina
10 (h) 2-(3-metoxi-2-piridilmetiltio)etilamina
(i) 2-(3-cloro-2-piridilmetiltio)etilamina
(j) 2-(3-amino-2-piridilmetiltio)etilamina
(k) 2-(3-hidroxi-2-piridilmetiltio)etilamina
(l) 2-(3-isotiazolilmetiltio)etilamina
15 (m) 2-(4-bromo-3-isotiazolilmetiltio)etilamina
(n) 2-(3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
(o) 2-(4-cloro-3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
(p) 2-(5-amino-2-(1,3,4)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
- 20 en lugar de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en el
procedimiento del ejemplo 2(a) y tratando los productos según
el procedimiento general del ejemplo 2(b) y (c) se obtienen
las siguientes guanidinas respectivamente:
- (a) $1-\sqrt{N'}-(2-(2\text{-imidazolilmetiltio)etil)guanidino}-8-\sqrt{N'}-(3-(2\text{-tiazolil)propilguanidino})\text{/octano}$
25 (b) $1-\sqrt{N'}-(2-(4\text{-imidazolilmetiltio)etil)guanidino}-8-\sqrt{N'}-(3-(2\text{-tiazolil)propilguanidino})\text{/octano}$
(c) $1-\sqrt{N'}-(2-(5\text{-bromo-4-imidazolilmetiltio)etil)-guanidino}-8-\sqrt{N'}-(3-(2\text{-tiazolil)propilguanidino})\text{/octano}$
(d) $1-\sqrt{N'}-(2-(5\text{-trifluormetil-4-imidazolil-metiltio)etil)gua-}$
30 $nidino}-8-\sqrt{N'}-(3-(2\text{-tiazolil)propilguanidino})\text{/octano}$

- (e) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-hidroximetil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- (f) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(2-piridilmetiltio)etil)guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- 5 (g) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(3-metil-2-piridilmetiltio)etil)-guanidino $\sqrt{N'}$ -3- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- (h) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(3-metoxi-2-piridilmetiltio)-guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- (i) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(3-cloro-2-piridilmetiltio)etil)-guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- 10 (j) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(3-amino-2-piridilmetiltio)etil)-guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- (k) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(3-hidroxi-2-piridilmetiltio)etil)guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- 15 (l) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(3-isotiazolilmetiltio)etil)-guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- (m) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(4-bromo-3-isotiazolilmetiltio)etil)guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- (n) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)-etil)guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- 20 (o) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(4-cloro-3-(1,2,5)-tiadiazolil-metiltio)etil)-guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano
- (p) 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-amino-2-(1,3,4)-tiadiazolil-metiltio)etil)-guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -3-(2-tiazolil)propilguanidino $\sqrt{N'}$ octano

25

EJEMPLO 4

Empleando 3-(2-piridil)propilamina en lugar de 3-(2-tiazolil)propilamina en el ejemplo 2(b y c) se obtiene 1- $\sqrt{N'}$ -(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)guanidino $\sqrt{N'}$ -8- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-piridil)propil)guanidino $\sqrt{N'}$ octano.

EJEMPLO 5

- Empleando (a) 1,2-diaminoetano
(b) 1,6-diaminohexano
(c) 1,12-diaminododecano

5 en lugar de 1,8-diaminooctano del procedimiento del ejemplo 1, se obtiene:

- (a) tetrahidrocloruro de 1,2-bis- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)-
guanidino/etano
(b) tetrahidrocloruro de 1,6-bis- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)-
10 guanidino/hexano
(c) tetrahidrocloruro de 1,12-bis- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)-
guanidino/dodecano

EJEMPLO 6

15 Una solución de 5 g de S-metil-N- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/ditiocarbamato en 60 ml de etanol absoluto, se añade a una solución de 0,3 g de sodio en 100 ml de etanol y, después de filtrar, se añade una solución de 1,4 g de 1,8-diaminooctano en exceso en 30 ml de etanol y la mezcla se refluje durante 24 horas. La concentración de
20 esta mezcla de reacción proporciona N-(8-aminooctil)-N'- $\sqrt{2}$ -((4-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/tiourea, la cual cuando se hace reaccionar primeramente con N-benzoildimetil-ditioimidocarbonato y luego con 3-(2-tiazolil)propilamina, bajo las condiciones del ejemplo 1(b), proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -((2-
25 (4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)tioureido/8- $\sqrt{N'}$ -benzoil-N''-(3-(2-tiazolil)propil)guanidino/octano. Finalmente, la separación hidrolítica del grupo N-benzoilo proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -((2-(4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)tioureido/8-
30 $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino/octano.

EJEMPLO 7

(a) La adición de una solución de 3-(2-tiazolil)propilamina en etanol a disulfuro de carbono, con agitación a temperatura ambiente, proporciona ácido N- $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)propil/ditiocarbámico. El tratamiento de este ácido ditiocarbámico con yoduro de metilo en metanol, proporciona hidroyoduro de S-metil-N- $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)propil/ditiocarbamato.

(b) La reacción de N-(8-aminooctil)-N'- $\sqrt{2}$ -((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil/tiourea (véase ejemplo 6) con S-metil-N- $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)propil/ditiocarbamato, proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -(2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)tioureido/8- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)tioureido/octano.

(c) Cuando se burbujea cloruro de hidrógeno seco a través de una solución del octano anterior en metanol a 80°C y se separa el disolvente, el producto es 1- $\sqrt{N'}$ -(2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)-S-metilisotioureido/8- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)-S-metilisotioureido/octano.

(d) El tratamiento de 1- $\sqrt{N'}$ -(2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)-S-metilisotioureido/8- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)-S-metilisotioureido/octano con al menos dos equivalentes de hidrocioruro de hidroxilamina, proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -hidroxi-N''-(2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)-guanidino/8- $\sqrt{N'}$ -hidroxi-N''-(3-(2-tiazolil)propil)guanidino/octano.

EJEMPLO 8

La reacción de 1- $\sqrt{N'}$ -(2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)-S-metilisotioureido/8- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)-S-metilisotioureido/octano (véase ejemplo 7(c)) bajo reflujo, en un baño de vapor de agua, durante 3 horas, con una solución al 33 % de al menos dos equivalentes de metilamina

en etanol, proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -metil- N'' -(2-((4-metil-5-imidazolil)metiltio)etil)guanidino $\sqrt{8}$ - $\sqrt{N'}$ -metil- N'' -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino \sqrt{octano} .

EJEMPLO 9

5 La reacción de 3-(2-tiazolil)propilamina en metanol, con una cantidad equimolar de N-benzoildimetilditioimidocarbonato, proporciona N-benzoil-S-metil- N' - $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)propil $\sqrt{isotiourea}$ la cual, tras la reacción con un exceso de 1,8-diaminooctano, proporciona N-benzoil- N' -(8-aminooctil)- N'' - $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)propil $\sqrt{guanidina}$. El reflujo de este compuesto en etanol con 1-nitro-2-metiltio-2- $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{etileno}$ proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -benzoil- N'' -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino $\sqrt{8}$ - $\sqrt{1}$ -(2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino)-2-nitrovinil-1-amino \sqrt{octano} . Finalmente, la separación hidrolítica del grupo N-benzoilo proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino $\sqrt{8}$ - $\sqrt{1}$ -(2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etilamino)-2-nitrovinil-1-amino \sqrt{octano} .

EJEMPLO 10

20 La hidrólisis de N-benzoil- N' -(8-aminooctil)- N'' - $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)propil $\sqrt{guanidina}$ (véase ejemplo 9) proporciona N-(8-aminooctil)- N' - $\sqrt{3}$ -(2-tiazolil)propil $\sqrt{guanidina}$ la cual, tras reacción con N-ciano-S-metil- N' - $\sqrt{2}$ -(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etil $\sqrt{isotiourea}$, proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino $\sqrt{8}$ - $\sqrt{N'}$ -ciano- N'' -(2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etil)guanidino \sqrt{octano} . La hidrólisis suave de este compuesto con ácido clorhídrico diluido a 40°C, proporciona 1- $\sqrt{N'}$ -(3-(2-tiazolil)propil)guanidino $\sqrt{8}$ - $\sqrt{N'}$ -carbamoil- N'' -(2-(4-metil-5-imidazolilmetiltio)etil)guanidino \sqrt{octano} .

EJEMPLO 11

5 Una solución de la sal hidrobromuro de N-3-(2-tiazolil)propil/7tiourea en etanol se calienta bajo reflujo con 1,3-dibromopropano para dar 1,3-bis-3-(N-(3-(2-tiazolil)propil)isotioureido/7propano.

EJEMPLO 12

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
	1,8-bis-3-(N-(3-(2-tiazolil)propil)guanidino/7-octano	150 mg
10	Sucrosa	75 mg
	Almidón	25 mg
	Talco	5 mg
	Acido esteárico	2 mg.

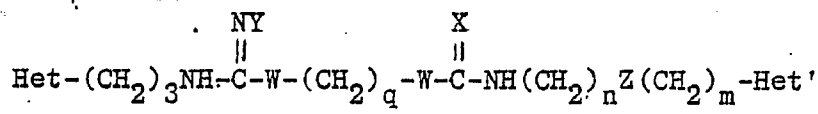
15 Los ingredientes se tamizan, mezclan e introducen en una cápsula de gelatina dura.

20 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:

5



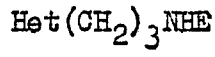
10

15

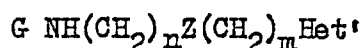
20

en la que Het es un anillo piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, pirimidina, pirazina o piridazina, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o amino; Y es hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior; y X es azufre, CHNO₂ o NY' en donde Y' es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, ciano o CONH₂; W es NH o, cuando NY y X son ambos NH, azufre; q es un entero de 2 a 12; n es 2 ó 3; y m es 0, 1 ó 2, de modo que la suma de m y n sea 3, 4 ó, excepto cuando X es NH, NOH, NCONH₂ ó N(alquilo inferior) y Het' es imidazol, triazol o pirazol, dicha suma de m y n es 2; Z es azufre o un grupo metileno; Het' es un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 ó 6 miembros, tal como imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, triazol, tiadiazol, pirimidina, pirazina o piridazina, cuyo anillo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o amino; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25

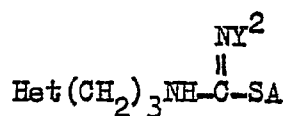


en la que E es hidrógeno, $\overset{\text{NY}^2}{\parallel} \text{-C-SA}$, $\overset{\text{NY}^2}{\parallel} \text{-C-NH(CH}_2)_q\text{NH}_2$ ó $\overset{\text{NY}^2}{\parallel} \text{-C-NH(CH}_2)_q\text{NHC-SA}$; A es alquilo inferior; Y² es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo guanidina-protector; y X' es azufre, CHNO₂ o NY³ en donde Y³ es hidrógeno, ciano, alquilo inferior o un grupo guanidina-protector; con el compuesto complementario adecuado de fórmula:

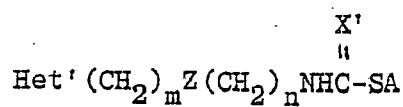


en la que G es $\text{AS-}\overset{\text{NY}^2}{\parallel}\text{C-NH(CH}_2)_q\text{NH-}\overset{\text{X}'}{\parallel}\text{C-}$, $\text{H}_2\text{N(CH}_2)_q\text{NH-}\overset{\text{X}'}{\parallel}\text{C-}$, $\text{AS-}\overset{\text{X}'}{\parallel}\text{C-}$ ó hidrógeno .

10 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque en una primera etapa se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

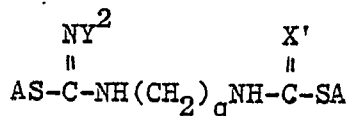


15 con una amina de fórmula H₂N(CH₂)_qNH₂ y el producto de esta reacción se trata, en una segunda etapa, con un compuesto de fórmula:

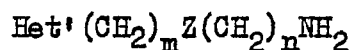


20 3.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizadas porque la primera etapa se efectua usando un exceso de la amina H₂N(CH₂)_qNH₂ como disolvente y la segunda etapa se efectua en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente polar.

4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque en una primera etapa se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



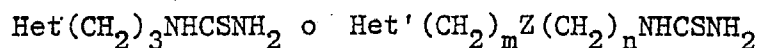
5 con un compuesto de fórmula $\text{Het}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ y el producto de esta reacción se hace reaccionar, en una segunda etapa, con un compuesto de fórmula:



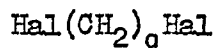
10 5.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizadas porque ambas etapas se efectúan en un disolvente polar.

6.- Mejoras según la reivindicación 2 ó 4, caracterizadas porque $\text{Het}'(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n$ es igual que $\text{Het}(\text{CH}_2)_3$ y NY^2 es igual que X' y las etapas primera y segunda se efectúan simultáneamente sin aislar cualquier producto intermedio.


15 7.- Mejoras en la producción de un compuesto de la fórmula indicada primeramente en la reivindicación 1, en la que W es azufre y NY y X son ambos NH, caracterizadas porque una tiourea de fórmula:

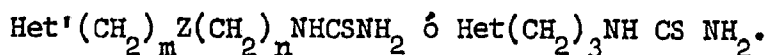


20 se alquila con un dihaloalcano de fórmula:



en la que Hal es cloro, bromo o yodo, y el producto se reacciona con la tiourea complementaria adecuada de fórmula:





5 8.- Mejoras en la producción de un compuesto de la fórmula indicada primeramente en la reivindicación 1, en la que Ny y X son ambos NH, caracterizadas porque comprenden la hidrólisis ácida del correspondiente compuesto en donde Y² es ciano y X' es N.CN.:


10 9.- Mejoras en la producción de un compuesto de la fórmula indicada primeramente en la reivindicación 1, en la que NY y X son ambos NH, caracterizadas porque se separan los grupos guanidina-protectores del correspondiente compuesto en donde Y' es NY³ e Y² e Y³ son grupos guanidina-protectores.

10.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque q es de 6 a 10.

15 11.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque Het es un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, cloro, bromo o metoxi, un anillo 2-tiazolilo o un anillo 3-isotiazolilo.

20 12.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque Z es azufre, m es 1 y n es 2 y Het' es un anillo 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por metilo o bromo, un anillo 2-piridilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, cloro, bromo o metoxi, un anillo 2-tiazolilo o un anillo 3-isotiazolilo.

25 13.- 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 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 27 SET 1977

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. H. G.
 J. H. G.
 J. H. G.

