



ESPAÑA

ES	(11) NÚMERO	A1
	(21) 463839	
(29) FECHA DE PRESENTACION	25 octubre 1977	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NÚMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la obtención del derivado imidázolico N-cian-N'-metil-N"-[2-((4-métil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-guanidina"

(71) SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS LESVI, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Rosario, 12 - BARCELONA.-

(72) INVENTOR (ES)

Jose Luis Viñas Vila

(73) TITULAR (ES)

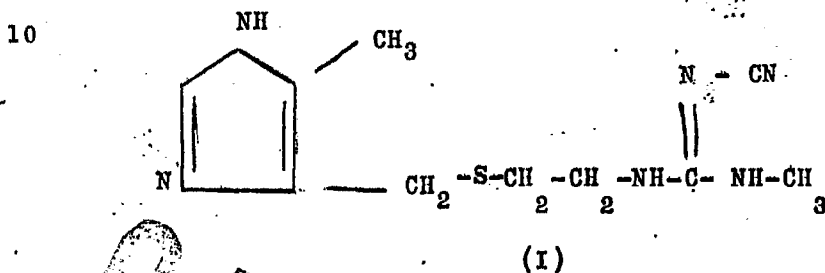
(74) REPRESENTANTE

D. JOAQUIN. BOLIBAR PERA

PATENTE DE INVENCION

Memoria descriptiva

Esta Patente tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención del derivado imidazólico denominado N-cian-N'-metil-N''-[2-(4-metil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-guanidina, (I) cuya fórmula desarrollada es



15 y del que son conocidas sus propiedades terapéuticas en algunas afecciones del aparato digestivo.

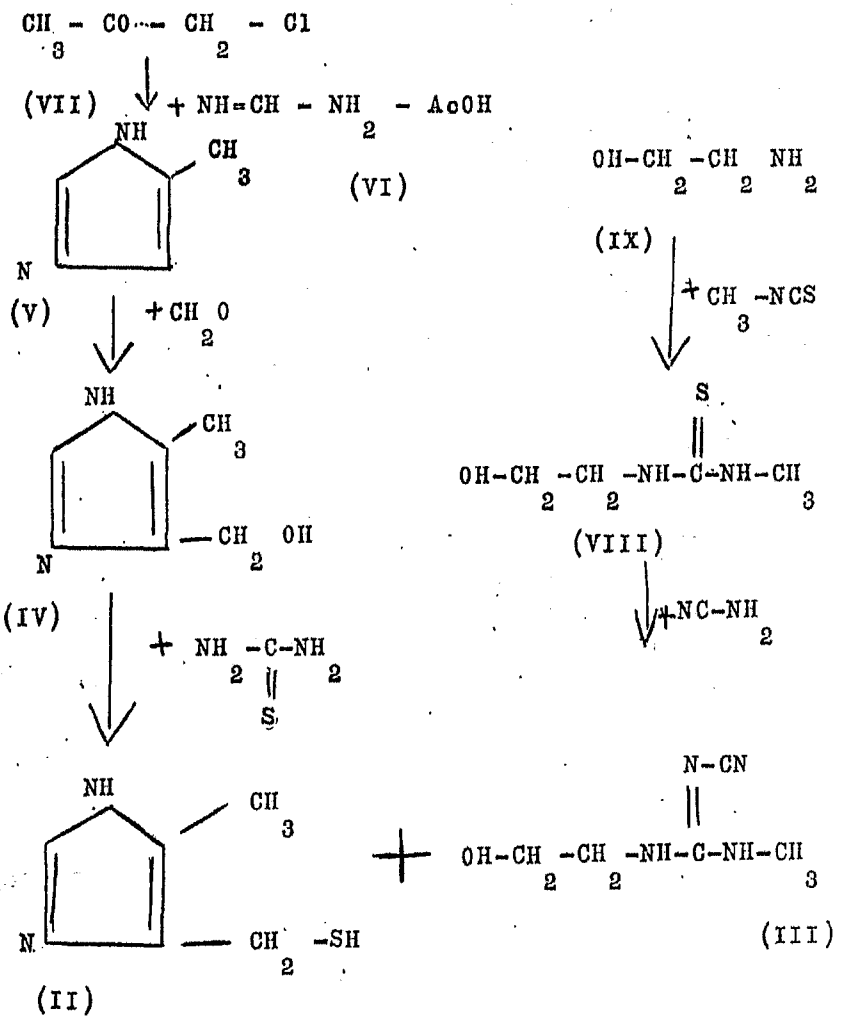
Este nuevo procedimiento se caracteriza por la sencillez de su técnica y por la excelente calidad de la sustancia obtenida. Según este procedimiento se hacen reaccionar en presencia de un deshidratante 4-metil-5-mercaptometilimidazol (II) y N-cian-N'-metil-N''-(2-hidroxi-etil)-guanidina (III).

El primero de estos compuestos (II) se obtiene por reacción de cloracetona (VII) con acetato de formidina (VI); tratamiento con formol del 4(5)-metilimidazol (V) resultante y reacción con tiourea del 4-metil-5-hidroximetilimidazol (IV) obtenido.

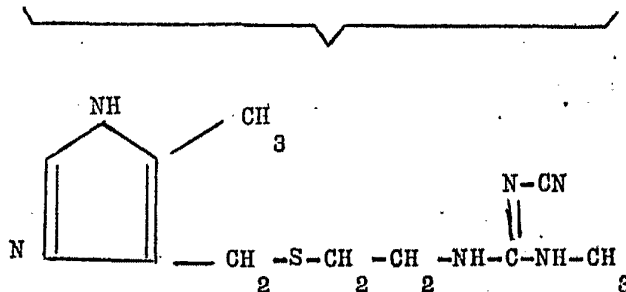
El segundo (III) se prepara por reacción de

monoetanolamina (IX) con isotiocianato de metilo y tratamiento con cianamida del 1-metil-3-(2-hidroxietyl)-2-tiourea obtenido (VIII).

El proceso se realiza de acuerdo con el esquema siguiente:



5



(I)

Dicha reacción entre 4-metil-5-mercaptometil-  
10 imidazol (II) y N-cian-N'-metil-N''-(2-hidroxi-  
etil)-guanidina (III) se efectua en un disolvente orgánico  
apropiado , bien sea en presencia de catalizadores o  
en ausencia de los mismos, y preferiblemente tiene lu-  
gar en presencia de un agente condensante, siendo ade-  
15 cuado para este fin el ácido sulfúrico concentrado.

Para facilitar la comprensión del procedi-  
miento y sin que ello pueda considerarse limitación  
del alcance de la patente, se da como ejemplo la si-  
guiente preparación.

20

E J E M P L O

Preparación de N-cian-N'-metil-N''-[2-(4-  
metil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-guanidina.-

25

A una solución de 1.040 gr. de acetato de for-  
mamidina en 6 l. de etil cellosolve se añade en condi-  
ciones anhidras, con agitación, en el transcurso de 4  
horas y manteniendo la temperatura entre 30 y 40° C.  
una solución de 925 gr. de cloracetona en 1.700 ml. de

etilcellosolve. Se prosigue la agitación y el calentamiento a 50-60° C. durante 4 horas más. Se diluye con 20 l. de agua destilada y se neutraliza haciendo pasar la solución por una columna de intercambio iónico. Luego se destila al vacío el disolvente acuoso quedando una masa sólida pastosa como residuo.

Este residuo se disuelve en 1.200 ml. de etilenglicol; se añaden 400 ml. de formol 40% y con agitación se mantiene la solución a 85-90° C durante 3 horas. Se filtra en caliente y se lleva a sequedad al vacío.

Se prepara una solución de 180 gr. (2,4 mols) de tiourea en 250 ml. de agua y 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado. A esta solución se añade el residuo de la operación anterior. Se agita y la reacción se inicia espontáneamente. Se enfría con agua y hielo para que la temperatura no sobrepase los 60° C. Terminada la reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas.

A la mezcla reaccionante se añade una solución de 120 gr. de NaOH en 150 ml. de agua. Se separa un aceite, se arrastra con vapor, se decanta la capa orgánica y se seca obteniéndose unos 176 gr. de mercaptán bruto.

Por otra parte se disuelven 135 gr. (2,2 mols) de monoetanolamina en 500 ml. de alcohol isopropílico. Con agitación se añaden poco a poco 146 gr. (2mols) de isotiocianato de metilo disueltos en 400 ml. de alcohol

isopropílico y se refluje la mezcla reaccionante durante unas 2 horas. Luego se destila al vacío el disolvente. El aceite residual se disuelve en 300 ml. de acetona, se filtra y evapora el filtrado al vacío. Se disuelve el residuo de la evaporación en 500 ml. de acetonitrilo y se trata la solución con 134 gr. de cianamida. Se refluje con agitación durante 20 h. Se evapora el disolvente al vacío. Se disuelve el residuo en 600 ml. de dioxano caliente, se filtra y se enfría a 0° C. Se decanta el disolvente y lava el residuo con 100 ml. de acetonitrilo. Este residuo que pesa unos 170 gr. está constituido principalmente por N-cian-N'-metil-N''-(2-hidroxietil)-guanidina que no precisa ser purificada más para su ulterior transformación.

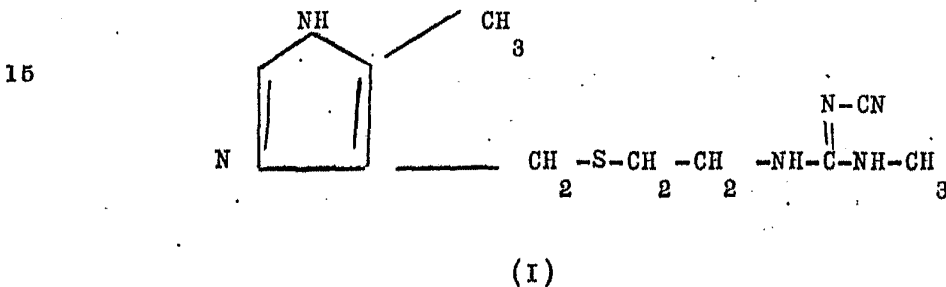
Finalmente se disuelven en 1.000 ml. de ácido acético glacial los 176 gr. de 4-metil-5-mercapto-metilimidazol bruto y los 170 gr. de N-cian-N'-metil-N''-(2-hidroxietil)-guanidina también sin purificar y agitando fuertemente y manteniendo la temperatura a 40 - 45° C. se van introduciendo en la solución 450 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Se prosigue la agitación y se mantiene aquella temperatura durante otros 60 minutos. Se vierte la solución sobre el hielo y se separa N-cian-N'-metil-N''-[2-((4-metil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-guanidina como un sólido blanco cristalino que filtrado, secado y recristalizado con alcohol isopropílico pesa unos

210 gr. y funde a 140 - 141° C.

N O T A  
=====

5 Se reivindica como objeto de la presente  
Patente de Invención:

1.- Procedimiento para la obtención del de-  
rivado imidazólico N-cian-N'-metil-N''-[2-(4-metil-5-  
imidazolil)-metilmercapto)-etil]-guanidina (I) cuya  
10 fórmula desarrollada es



20 caracterizado por hacer reaccionar, en presencia de  
un deshidratante, a) 4-metil-5-mercapto metil imida-  
zol, obtenido tratando 4-metil-5-hidroximetil imida-  
zol con tiourea, y b) N-cian-N'-metil-N''-(2-hidro-  
xietil)-guanidina, obtenida a su vez por reacción de  
25 monoetanolamina con isotiocianato de metilo y a con-  
tinuación con cianamida, de acuerdo con el esquema  
siguiente:



5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de 4-metil-5-mercaptopetilimidazol y N-cian-N'-metil-N''-(2-hidroxi-etil)-guanidina se lleva a cabo en un disolvente orgánico y en presencia o ausencia de catalizadores.

10

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de 4-metil-5-mercaptopetilimidazol y N-cian-N'-metil-N''-(2-hidroxi-etil)-guanidina se lleva a cabo en presencia de un agente condensante.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por emplear como agente condensante ácido sulfúrico concentrado.

15

5.- Procedimiento para la obtención del derivado imidazólico N-cian-N'-metil-N''-[2((4-metil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-guanidina.

Esta memoria consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 25 OCT. 1977

P.A.



40