

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO

466762

A1

FECHA DE PRESENTACION

24 de enero 1.978

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"Nuevo procedimiento para la preparación de un derivado imidazólico".

71 SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS LESVI, S.A. y  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES FARMACO-TERAPEUTICAS, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Rosario, 12 - BARCELONA el 1º, y  
Avda. San Antonio Mº. Claret, 173 - BARCELONA.- el 2º

72 INVENTOR (ES)

D. Jose Luis Viñas Vila y D. Juan Castañé Rigall

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

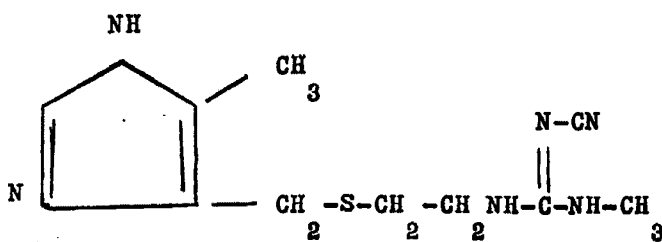
D. Joaquin Colibar Pera

PATENTE DE INVENCION

Memoria descriptiva

Esta Patente de Invención tiene por objeto  
5 un nuevo procedimiento para la preparación de un derivado imidazólico denominado N-cian-N'-metil-N''-[2-((4-metil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-guanidina, (1) cuya fórmula desarrollada es

10



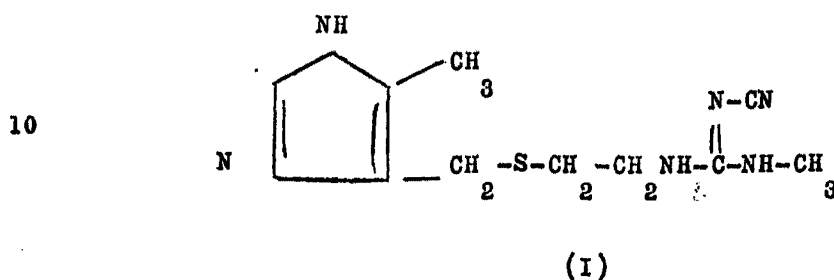
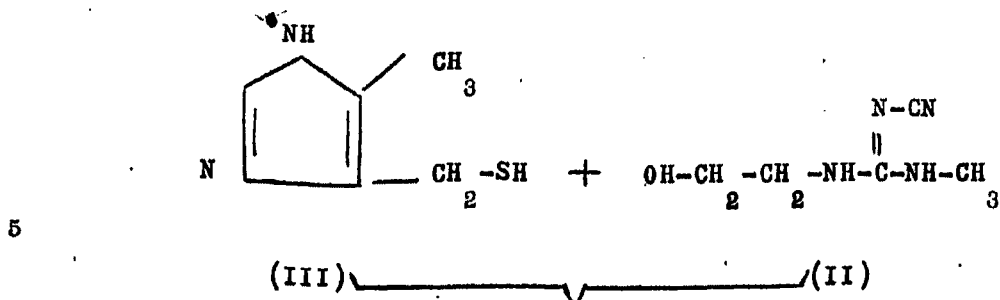
15

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

20

25

Este procedimiento se caracteriza por la sencillez de su técnica y por la excelente calidad de la sustancia obtenida. Según el mismo, se hacen reaccionar en medio acuoso, sin la adición del disolvente o diluyentes orgánicos, en ausencia de ácido sulfúrico concentrado y en presencia de ácido clorhídrico, N-cian-N'-metil-N''-(2-hidroxietil)-guanidina (II) con 4-metil-5-mercaptometilimidazol (III) de acuerdo con el esquema siguiente



15 Las sustancias (II) y (III) se preparan por cualquier método convencional ya descrito. Puede emplearse con excelente resultado el que obtiene la N-cian-N'-metil-N'-(2-hidroxietil)-guanidina(II) por reacción sucesiva de la monoetanolamina con isotiocianato de metilo y cianamida. Y el que prepara

20 4-metil-5-mercaptometilimidazol (III) por reacción de cloracetona con acetato de formamidina, posterior tratamiento con formol y reacción de tiourea con el 4-metil-5-hidroximetilimidazol obtenido.

25 Para facilitar la comprensión del procedimiento y sin que ello pueda considerarse limitación del alcance de la presente patente, se da como ejemplo la siguiente preparación.

EJEMPLO

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

5                    Se disuelven 200 gr. (3,3 mols) de monoe-  
tanolamina en 750 ml. de alcohol isopropílico. Con  
agitación y manteniendo la temperatura a 50 - 60° C.  
se añaden en el transcurso de una hora 220 gr. (3  
10 mols) de isotiocianato de metilo disueltos en 600 ml.  
de alcohol isopropílico. Se refluje la mezcla duran-  
te unas 2 horas. Y se destila al vacío el disolvente.  
El aceite residual se disuelve en 450 ml. de acetona;  
se filtra en caliente y se evapora el filtrado al va-  
cío.

15                    Se disuelve el residuo de la evaporación  
en 750 ml. de acetonitrilo; se trata la solución con  
200 gr. de cianamida. Con agitación se refluje duran-  
te unas 15 horas. Se concentra al vacío. Se disuelve  
el residuo en 900 ml. de dioxano caliente; se filtra  
20 y enfría a 0° C. Se decanta el disolvente y lava el  
residuo con acetonitrilo. Este residuo que pesa unos  
260 gr. está constituido principalmente por N-cian-  
N'-metil-N''-(2-hidroxi-etil)-guanidina(II) y no pre-  
cisa ser purificado más, para su ulterior transforma-  
25 ción.

Por otra parte se disuelven 1.600 gr. de  
acetato de formamida en 9 l. de etilcellosolve. A  
esta solución se le añaden con agitación en el trans-

curso de 4 horas y manteniendo la temperatura entre 30° y 40° C. una solución de 1.400 gr. de cloroacetona en 2.500 ml. de etilcellosolve. Se prosiguen la agitación y el calentamiento a 50-60° C. durante otras 4 horas. Se diluye con 30 l. de agua y se neutraliza haciendo pasar la solución por una columna de intercambio iónico. Luego se destila al vacío el disolvente acuoso quedando un residuo sólido pastoso.

Se disuelve este residuo en 1.800 ml. de etilenglicol; se añaden 600 ml. de formol 40% y con agitación se mantiene la solución a 85-90° C. durante 3 horas. Se filtra el caliente y se lleva a sequedad al vacío.

Se prepara una solución de 720 gr. (3,6 mols) de tiourea en 400 ml. de agua y 300 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. Se añade a la mezcla reaccionante una solución de 180 gr. de NaOH en 240 ml. de agua. Se separa un aceite; se arrastra con vapor. Se decanta la capa orgánica y se seca obteniéndose unos 270 gr. de mercaptan bruto.

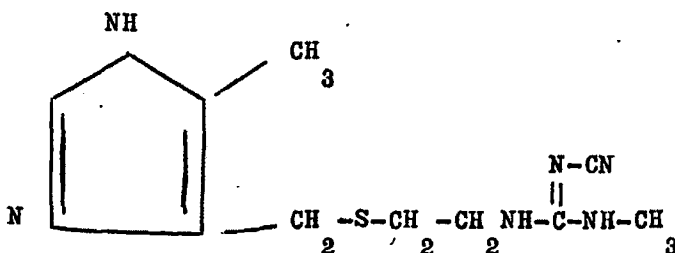
Finalmente se suspenden los 260 gr. de N-cian-N'-metil-N''-(2-hidroxietyl)-guanidina sin

purificar y los 270 gr. de 4-metil-5-mercaptometil-  
imidazol bruto, en 4 l. de ácido clorhídrico 2 N y  
agitando enérgicamente se mantiene la mezcla reaccio-  
nante durante 48 horas a 50-55° C. Se enfría a 15° C.  
Se filtra. Se neutraliza la solución con solución de  
acetato sódico hasta ph = 7. Se separa un sólido  
blanco que filtrado, lavado con agua, secado y recris-  
talizado en alcohol isopropílico pesa unos 320 gr.  
y funde a 140-145° C.

N O T A  
\*\*\*\*\*

Se reivindica como objeto de la presente  
Patente de Invención:

1.- Nuevo procedimiento para la preparación  
de un derivado imidazólico denominado N-cian-N'-metil-  
N''-[2((4-metil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-  
guanadina (I), cuya fórmula desarrollada es



(I)

caracterizado por hacer reaccionar N-cian-N'-metil-N''-

5       -(2-hidroxietil)-guanidina (II) y 4-metil-5-mercapto-  
metilimidazol (III) en medio acuoso, sin mezcla de  
disolventes orgánicos, en ausencia de ácido sulfúrico  
concentrado y con la sola presencia de ácido clorhí-  
drico en las adecuadas condiciones de concentración  
y temperatura.

10       2.- Nuevo procedimiento para la preparación  
de un derivado imidazólico denominado N-cian-N'-metil-  
N''-[2-((4-metil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-  
-guanidina según la reivindicación anterior caracte-  
rizado por realizar la reacción en medio de ácido  
clorhídrico, de normalidad comprendida entre 1 N y  
3.N.

15       3.- Nuevo procedimiento para la preparación  
de un derivado imidazólico denominado N-cian-N'-metil-  
-N''-[2-((4-metil-5-imidazolil)-metilmercapto)-etil]-  
-guanidina según la reivindicación primera caracte-  
rizado por realizar la reacción a una temperatura com-  
prendida entre 30° C y 70° C.

20       4.- Nuevo procedimiento para la preparación  
de un derivado imidazólico.

Esta memoria consta de siete páginas escri-  
tas por una sola cara.

BARCELONA, 24 ENE. 1978

P.A.

JOAQUIN BOLIBAR  
P. A.

