

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
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.

(11) NUMERO	(10) AT
(21)	
(22) FECHA DE PRESENTACION	
1-2-79/387	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
16389/77	20 de abril de 1.977	INGLATERRA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	468.985
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE GUANIDINA.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED		
ICI AMERICAS INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JP Inglaterra, y Concord Pike and New Murphy Road, Wilmington, Delaware 19897, EE.UU. de America.		
(72) INVENTOR (ES)		
TOBIAS OREGON YELLIN, DAVID JOHN GILMAN, DERRICK FLEET JONES, JAMES MICHAEL WARDLEWORTH.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
GOMEZ-AGEBO.		

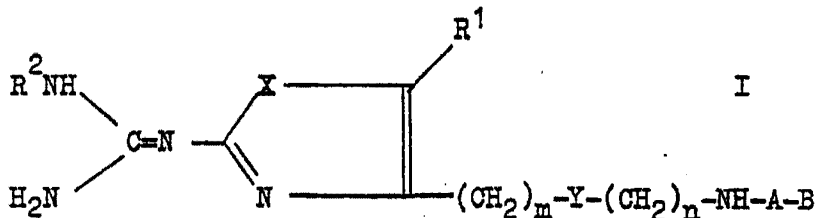
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de guanidina que son antagonistas de histamina H-2 y que inhiben la secreción de ácido gástrico.

5 Se postula que la histamina compuesta fisiológicamente activa que se halla en estado natural en el cuerpo de los animales es capaz de combinarse, mientras ésta ejerce su actividad, con ciertos receptores específicos, de los cuales existen por lo menos dos tipos distintos y separados. El primero ha sido llamado receptor H-1 (Ash y Schild, Brit. J. Pharmac., 10 1966, 27, 427) y la acción histamínica en este receptor es bloqueada (antagonizada) por las antihistamínicas clásicas como la mepiramina. El segundo receptor histamínico ha sido llamado el receptor H-2 (Black et al., Nature, 1972, 236, 385) y la acción histamínica en este receptor es bloqueada por drogas tales como la cimetidina. Es sabido que uno de los resultados del bloqueo de la acción de la histamina en el receptor H-2 es que 15 inhibe la secreción de ácido gástrico; por lo tanto, un compuesto que posee esta capacidad es útil en el tratamiento de úlceras pépticas y otras condiciones causadas o exacerbadas por la acidez gástrica.

20 En las patentes británicas Nos. 1.338.169 y 1.397.436 se describen receptores H-2 antagónicos a la histamina derivados de imidazol y tiazol, con una cadena lateral en la posición 4, a cuyo extremo se adhiere, por ejemplo, una urea, tiourea, 25 guanidina o N-cianoguanidina. Se ha descubierto ahora que si se inserta un radical guanidino opcionalmente sustituido en la posición 2 de dichos compuestos, se producen compuestos que son potentes receptores de histamina H-2 antagónicos.

30 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un derivado de guanidina de fórm

mula I,



5

10

15

20

25

30

donde X es un átomo de azufre o un radical NH; Y es un átomo de oxígeno o azufre, un enlace directo, un radical metileno o sulfinilo, o un radical cis- ó trans- vinileno; m es 0 a 4 y n es 1 a 4, a condición de que cuando Y es un átomo de azufre u oxígeno o un radical sulfinilo, m es 1 a 4, y cuando Y es un átomo de oxígeno o un radical sulfinilo, n es 2 a 4; R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, un radical alcanoilo con 1 a 6 átomos de carbono o un radical aroilo con 7 a 11 átomos de carbono; A es un radical 3,4-dioxociclobuten-1,2-diilo o un radical de la fórmula C=Z, donde Z es un átomo de oxígeno o azufre de la fórmula NCN, NNO<sub>2</sub>, CHNO<sub>2</sub>, NCONH<sub>2</sub>, C(CN)<sub>2</sub>, NCOR<sup>3</sup>, NCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> ó NR<sup>4</sup>, donde R<sup>3</sup> es un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo con 6 a 12 átomos de carbono y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; B es un radical alcoxi o alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono o un radical de la fórmula NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que pueden ser iguales o distintos, son átomos de hidrógeno, radicales alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, radicales alquenilo con 3 a 10 átomos de carbono, en los que el enlace doble está separado del átomo de nitrógeno de NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> por un átomo de carbono como mínimo, radicales cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales (primarios hidroxil)alquilo con 2 a 6 átomos de carbono

no, en los que el átomo de oxígeno está separado del átomo de  
nitrógeno de  $NR^{5-6}$  por dos átomos de carbono como mínimo, radi-  
cales alcoxialquilo con 3 a 10 átomos de carbono, en los que  
el átomo de oxígeno está separado del átomo de nitrógeno de  
5  $NR^{5-6}$  por dos átomos de carbono por lo menos, radicales alquil-  
aminoalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, en donde el átomo  
de nitrógeno está separado del átomo de nitrógeno de  $NR^{5-6}$  por  
dos átomos de carbono como mínimo; o radicales dialquilaminoal-  
quilo de 4 a 10 átomos de carbono en donde el átomo de nitróge-  
10 no está separado del átomo de nitrógeno de  $NR^{5-6}$  por dos áto-  
mos de carbono como mínimo; y las sales de adición de ácido  
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Debe entenderse que en dicha fórmula I y en todo el  
texto de la presente, si bien los enlaces dobles en ambas cade-  
15 nas laterales han sido insertadas en determinadas posiciones,  
son posibles otras formas tautoméricas diversas, y dentro del  
alcance de la misma la presente invención incluye dichas for-  
mas tautoméricas, tanto en términos del compuesto de la presen-  
te invención cuanto de los procesos de fabricación.

20 Un valor particular de  $R^1$  cuando es un átomo de haló-  
geno o un radical alquilo es un átomo de bromo o un radical me-  
tilo.

Un valor particular de  $R^2$  cuando es un radical alquí-  
lo, alcanoillo o aroilo es un radical metilo, n-butilo, acetilo,  
25 propionilo o benzoillo.

Un valor particular de  $R^3$  es un radical metilo o p-to-  
lilo.

Un valor particular de  $R^4$  es un radical metilo.

Un valor particular de B cuando es un radical alcoxi  
30 o alquiltio es un radical metoxi, etoxi o metiltio.

Un valor particular de  $R^5$  ó  $R^6$  cuando es un radical alquilo, alqueno, cicloalquilo, (primario hidroxialquilo, alcoxialquilo o dialquilaminoalquilo es un radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-hexilo, alilo, ciclohexilo, 2-hidroxi-  
5 etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-metoxietilo ó 2-dimetilamincetilo.

A continuación se enumeran 8 características preferidas del derivado de guanidina de la fórmula I. Cuando se toma una cualquiera de estas 8 características, individualmente o en combinación, con las demás características generales del derivado de guanidina de la fórmula I mencionados precedentemente,  
10 se obtienen subgrupos preferidos de compuestos dentro de la definición general que antecede.

1. X es un átomo de azufre.
2.  $R^1$  es un átomo de hidrógeno.
- 15 3.  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.
4. B es un radical de la fórmula  $NR^5R^6$ , en la que  $R^6$  es un átomo de hidrógeno.
5. B es un radical alcoxi o alquiltio.
6. A es un radical 3,4-dioxociclobuten-1,2-diilo o un radical de la fórmula  $C=Z$  en que Z es un átomo de oxígeno o  
20 azufre o un radical de la fórmula  $NCN$ ,  $NNO_2$  ó  $CHNO_2$ .
7. Y es un átomo de azufre, m es 1 y n es 2; o Y es un vínculo directo y m es 2 y n es 2.
8. B es un radical de la fórmula  $NR^5R^6$  en que  $R^5$  es un radical metilo y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno.  
25

Se prefiere especialmente el siguiente grupo de compuestos que pueden obtenerse por el procedimiento de la invención:

- 2-guanidino-4- $\int$ 2-(2-ciano-3-etilguanidino)etil-tioetil $\int$ tiazol;  
30 2-guanidino-4- $\int$ 2-(2-ciano-3-metilguanidino)etil-tioetil $\int$ tia-

zol;

2-guanidino-4-[2-(2-nitroguanidino)etil]tiazol;

2-guanidino-4-[2-(2-cianoguanidino)etil]tiazol;

5 2-guanidino-4-[2-(2-ciano-3-(2-hidroxi)etil)guanidino]etil-tio-  
metil]tiazol;

2-guanidino-4-[4-(2-ciano-3-metilguanidino)butil]tiazol;

2-(2-metilguanidino)-4-[4-(2-ciano-3-metilguanidino)butil]ti-  
zol;

2-guanidino-4-[4-(3-ciano-2-metilisoureido)butil]tiazol;

10 1-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)butilamino]-1-metilamino-2-ni-  
troetileno;

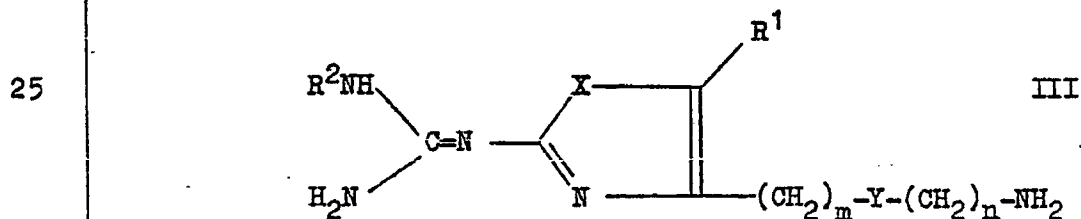
2-guanidino-4-[4-(2-nitroguanidino)butil]tiazol;

1-[4-(2-guanidinotiazol-4-il)butilamino]-2-metilamino-ciclo-  
buteno-3,4-diona;

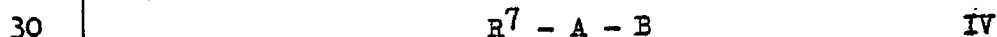
15 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables  
de los mismos.

Una sal de adición de ácido farmacéuticamente acepta-  
ble del derivado de guanidina que puede obtenerse por el proce-  
so de la presente invención es, por ejemplo, una sal formada  
20 con ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, acé-  
tico, cítrico o maléico.

El proceso de la presente invención se caracteriza  
porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula III:



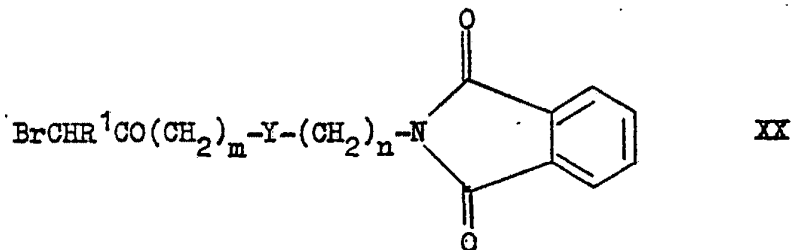
con un compuesto de la fórmula IV:





Cuando Y es un enlace directo, un radical metileno o un radical cis ó trans vinileno, puede prepararse el material inicial de la fórmula III para usarse en el proceso, haciendo reaccionar una bromocetona de la fórmula XX:

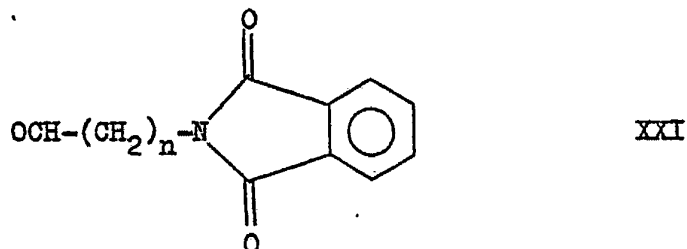
5



10

con un compuesto de la fórmula XVIII citada arriba, seguido de hidrólisis del residuo de ftalimido, como se describe en los ejemplos 8, 9 ó 13. Cuando Y es un radical cis o trans vinileno, el material inicial de la fórmula XX puede prepararse mediante una reacción de Wittig, por ejemplo por reacción de un compuesto de la fórmula  $\text{BrCHR}^1\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}=\text{p}(\text{Ph})_3$  con un aldehído de la fórmula XXI:

20



25

como se describe en los ejemplos 18 ó 19, seguido, de ser necesario, de isomerización del vínculo doble.

El material inicial de la fórmula III donde R<sup>1</sup> es un átomo de halógeno puede prepararse por halogenación del compuesto de la fórmula III donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, como se describe en el ejemplo 17.

30

Como se observó anteriormente, el derivado de guanid-

dina obtenido según la presente invención es una histamina H-2 antagónica, inhibe la secreción de ácido gástrico en animales de sangre caliente y por lo tanto es útil en el tratamiento de úlceras péptidas y otras condiciones causadas o exacerbadas por la acidez gástrica, incluidas las úlceras causadas por la tensión y las hemorragias gastrointestinales debidas a traumas.

La actividad antagónica de la histamina H-2 puede demostrarse en pruebas standar, por ejemplo por la capacidad del compuesto de la fórmula I para inhibir la respuesta cronotrópica positiva inducida por la histamina en el latido espontáneo del atrio derecho de un conejillo de Indias o por su capacidad para inhibir el aumento del nivel de AMP cíclico inducido por la histamina (en presencia de un inhibidor de fosfodiesterasa) en una suspensión de células libres obtenida a partir de mucosa gástrica canina.

La prueba del atrio en cobayos se efectúa como sigue:

Se suspende el atrio derecho de un cobayo a 1 g de tensión (isométrica) en un baño de tejidos (25 ml) controlado por medio de un termostato (30°C) que contiene una solución buffer Krebs-Hanseleit oxigenada (pH 7,4 - 95 % O<sub>2</sub>; 5 % CO<sub>2</sub>). Se deja estabilizar el tejido durante una hora, en cuyo lapso se lava de 2 a 4 veces. Se registran las contracciones individuales con un transductor de desplazamiento de fuerza a través de un acoplador del medidor de deformación y se verifican las tasas instantáneas con un cardiotaquímetro. Se obtiene una respuesta de control a 1  $\mu$ M de histamina, después de lo cual se lava el tejido 3 veces y se lo deja reequilibrarse a la tasa basal. Luego de 15 minutos de reequilibración se agrega el compuesto de prueba a la concentración final desea-

da. Diez minutos después de agregada la histamina compuesta (1  $\mu$ M) se agrega nuevamente y la respuesta a la histamina en presencia del antagonico se compara con la respuesta a la histamina de control. El resultado se expresa como porcentaje de la respuesta de la histamina de control. Luego, se determina la aparente disociación constante del antagonico H-2 por los procedimientos standard.

Todos los compuestos ejemplificados en la presente memoria, con excepción del 2-guanidino-4-[2-(2-ciano-3-metil-guanidino)etilsulfinilmetil]tiazol (ejemplo 24), tienen actividad en la prueba del atrio de cobayos a una concentración del baño de 10  $\mu$ M o menos, y los compuestos más activos muestran inhibición total de respuesta a esta concentración.

La inhibición de la secreción de ácido gástrico puede demostrarse en pruebas standard, por ejemplo por la capacidad del compuesto de la fórmula I, cuando se aplica por vía intravenosa, intragástrica u oral, de inhibir la secreción de jugo gástrico ácido en ratas, gatos o perros, por ejemplo, con fistulas gástricas, cuya secreción gástrica es estimulada por la administración de un secretagogo, por ejemplo pentagastrina o histamina.

La prueba en perros se efectúa como sigue:

Se hace ayunar durante la noche, con agua ilimitada, a una perra sabuesa de pura raza, de 9 a 12 kg de peso, que tenga una fístula gástrica crónica. Durante el experimento se mantiene a la perra de pié y ligeramente refrenada. Al estudiar el compuesto de prueba por la vía intravenosa se abre la fístula y, después de comprobar la ausencia de secreción basal durante un período de 30 minutos, se comienza la infusión intravenosa continua de secretagogo (0,5 mol/kg/h de histamina o

2 g/kg/h de pentagastrina) en solución salina (15 ml/h). Se reco-  
gen muestras de ácido gástrico cada 15 minutos. Se mide el  
volumen de cada muestra y se titula una alícuota de 1 ml con  
0,1 NNaOH hasta que sea neutral para determinar la concentra-  
ción de ácido. Cuando la secreción llega a una meseta (1 a 2  
horas) se administra el compuesto de prueba por vía intraveno-  
sa en solución salina y se recogen muestras de ácido gástrico  
durante otras dos o tres horas, durante cuyo tiempo continúa  
la infusión de secretagogo ininterrumpidamente.

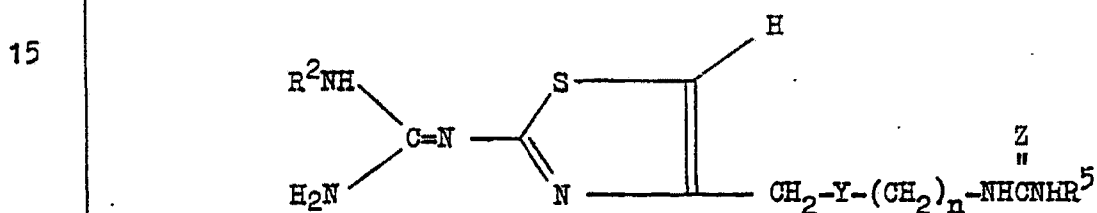
Al estudiar el compuesto de prueba por la vía intragás-  
trica, se comprueba la ausencia de secreción basal durante un  
período de 30 minutos y se instila el compuesto de prueba, con-  
tenido en 25 ml de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 p/v y  
'Tween' 80 al 0,1 % p/v en agua ("Tween" es marca registrada)  
en el estómago por medio de una fístula con un tapón graduable.  
Una hora más tarde, se reabre la fístula y comienza inmediata-  
mente la infusión intravenosa de un secretagogo, tal como se  
describe anteriormente. Se miden las muestras de ácido gástri-  
co en la forma descrita anteriormente y se compara la aproxima-  
ción de la secreción ácida a una meseta con la de un animal tes-  
tigo que ha sido dosificado por vía intragástrica únicamente  
con el vehículo de dosificación.

Cuando se estudia el compuesto de prueba por vía oral,  
se lo administra en una cápsula de gelatina acompañado de 15 ml  
de agua. Una hora más tarde se abre la fístula y se comienza  
la infusión intravenosa del secretagogo. Se miden las muestras  
de ácido gástrico en la forma ya descrita y se compara la apro-  
ximación de la secreción de ácido a una meseta con la de un ani-  
mal testigo que no ha recibido dosis alguna.

Con una sola excepción, en todos los casos los resul-

tados obtenidos en la prueba del atrio predijeron actividad en la prueba en la perra. La excepción fué 2-guanidino-4- $\left[2-(2\text{-ciano-3-metilguanidino})\text{etilsulfinilmetil}\right]$ tiazol (ejemplo 24), que es inactivo a 10  $\mu\text{M}$  en la prueba del atrio pero inhibe la secreción ácida en la prueba en perros cuando se dosifica por vía intragástrica. Esta actividad in vivo puede ser debida a cambio de metabolismo.

No se observaron toxicidad ni efectos secundarios evidentes con ninguno de los compuestos durante las pruebas en perros. Los siguientes compuestos elegidos al azar entre los compuestos ejemplificados en la presente memoria no demostraron toxicidad evidente cuando se administraron por vía intraperitoneal a grupos de 4 ó 5 ratones a la dosis indicada.



20

n	Y	Z	R²	R⁵	Dosis (mg/kg)	
3	CH₂	S	H	CH₃	100	
2	S	S	H	CH₃	73	
2	S	NCN	H	CH₃	100	
2	S	NCN	H	CH₃CH₂	100	
25	3	CH₂	NCN	CH₃	CH₃	100

Los derivados de guanidina obtenidos por el proceso de la invención pueden usarse en forma de una composición farmacéutica que contiene un derivado de guanidina en asociación con un diluyente o portador atóxico farmacéuticamente aceptable.

30

La composición farmacéutica podrá, por ejemplo, presentarse en forma apropiada para su administración por vía oral, rectal, parenteral o local, con cuyo fin puede formularse por los métodos conocidos en el ramo en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersibles, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables estériles, acuosas u oleosas, o en forma de gel, crema, unguento o loción.

Además del derivado de guanidina de la fórmula I, la composición farmacéutica para administración oral, rectal o parenteral también puede contener o administrarse conjuntamente con una o más drogas conocidas elegidas entre antiácidos, tales como mezclas de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio; compuestos anti-pepsina, como pepstatina; otras histaminas antagónicas H-2, como por ejemplo la cimetidina; agentes curativos de úlceras, por ejemplo dihidrocanadensolida, carbinoxolona o sales de bismuto; agentes antiinflamatorios, por ejemplo ibuprofeno, indometacina, naproxeno o aspirina; prostaglandinas, por ejemplo 15,15-dimetilprostaglandina E<sub>2</sub>; las antihistaminas clásicas (histaminas antagónicas H-1), por ejemplo mepiramina o difenhidramina; agentes anticolinérgicos, por ejemplo atropina o bromuro de propantelina; agentes ansiolíticos, por ejemplo diazepam, clordiazepóxido o fenobarbital.

La composición farmacéutica para administración local también puede contener, además del derivado de guanidina, una o más antihistaminas clásicas (histaminas antagónicas H-1), por ejemplo mepiramina o difenhidramina y/o uno o más agentes antiinflamatorios esteroidales, como fluocinolona o triamcinolona.

La formulación para aplicación local puede contener

del 1 al 10 % p/p del derivado de guanidina de la invención. Una composición farmacéutica preferida es una apropiada para administración oral en forma de dosis unitaria, por ejemplo un comprimido o una cápsula que contenga entre 10 mg y 500 mg del derivado de guanidina o uno apropiado para inyectar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular, por ejemplo, una solución acuosa estéril que contenga entre 0,1 % y 10 % p/p del derivado de guanidina.

La composición farmacéutica normalmente se administra al hombre para el tratamiento de úlceras pépticas y otras condiciones causadas o exacerbadas por la acidez gástrica en general en la misma forma empleada para cimetidina, teniendo debidamente en cuenta en la posología la potencia del derivado de guanidina de la presente invención en relación con la cimetidina. Así, cada paciente recibirá una dosis oral que puede oscilar entre 15 mg y 1500 mg, y preferiblemente entre 20 mg y 200 mg de derivado de guanidina, o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular entre 1,5 mg y 150 mg, y de preferencia entre 5 mg y 20 mg del derivado de guanidina, administrándose la composición de 2 a 4 veces por día. La dosis rectal es aproximadamente igual a la oral. La composición puede administrarse con menos frecuencia cuando contiene una cantidad del derivado de guanidina que sea un múltiplo de la cantidad que es eficaz cuando se administra de 2 a 4 veces por día.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan la invención, en donde el ejemplo 13 ilustra la preparación de materiales de partida.

Ejemplo 1

Se trató con trietilamina (6,06 g) una suspensión de clorhidrato de 2-guanidino-4- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-aminoetil)tiometil $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ tiazol

(9,12 g) en metanol (300 ml) para obtener una solución transparente de color amarillo pálido. Se agregó ditiocarbonato (cianoimido) de dimetilo (4,38 g) y se agitó la solución durante toda la noche a la temperatura ambiente. Se echó la mezcla en agua y se extractó con acetato de etilo para obtener una goma amarilla. Se trituró con acetona, obteniéndose 2-guanidino-4-[2-(3-ciano-2-metilisotioureido)etil]tiometil]tiazol (7,3 g) en forma de un sólido color rosado, p.f. 146° a 148° C.

El clorhidrato de 2-guanidino-4-[2-(2-aminoetil)tiometil]tiazol usado como material inicial puede prepararse del siguiente modo:

Se trató una suspensión de amidinotiourea (16,8 g) en acetona (75 ml) con 1,3-dicloroacetona (18 g) en acetona (60 ml). Se produjo una ligera exoterma y la suspensión cristalina cambió gradualmente a un sólido blanco fino. Después de agitar toda la noche a la temperatura ambiente se extrajo el sólido por filtración y se lavó con acetona. La cristalización a partir de etanol dió clorhidrato de 2-guanidino-4-cloro-metil]tiazol, p.f. 191 a 193° C.

Se agregó una solución de clorhidrato de 2-aminoetanol (4,52 g) en etanol (40 ml) en porciones, a 0° C, a una solución de etóxido de sodio (preparada a partir de 2 g de sodio) en etanol (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0° C durante 2 horas, se agregó gota a gota durante 15 minutos una solución de clorhidrato de 2-guanidino-4-clorometil]tiazol (4,54 g) en etanol (35 ml), manteniéndose la temperatura entre 0° y 2° C. Una vez terminado el agregado, se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró, y se aciduló el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. Al dejar reposar se precipitó clorhidrato de 2-guanidino-4-cloro-metil]tiazol.

dino-4- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (2\text{-aminoetil})\text{tiometil} \left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right] \text{tiazol}$  en forma de sólido blanco cristalino (4,56 g), p.f. 269° a 270°C (descomposición).

Ejemplo 2

Se trató una solución de clorhidrato de 2-guanidino-  
5 4- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (3\text{-aminopropil})\text{tiometil} \left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right] \text{tiazol}$  (1,64 g) y trietilamina (1,01 g) en metanol frío (20 ml) con ditiocarbonato de dimetil (cianoimido) (0,73 g) y se agitó la solución durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se agregó metilamina etanólica al 33 % p/v (12 ml) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente  
10 durante 18 horas. Se evaporó la solución para obtener una goma marrón, la que se aplicó a placas preparatorias Merck 60 F-254 y se eluyó con acetato de etilo/amoniaco (peso específico 0,880) /etanol en proporción de 6:1:1 v/v/v. El aceite amarillo pálido resultante se convirtió en la sal de hidromaleato y el producto se recristalizó a partir de metanol para obtener hidromaleato de 2-guanidino-4- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3\text{-}(2\text{-ciano-3-metilguanidino})\text{propiltio-}$   
15  $\text{metil} \left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right] \text{tiazol}$ , p.f. 175°C a 177°C.

El material inicial puede prepararse como sigue:

Se agregó clorhidrato de 3-aminopropanotiol (2,54 g)  
20 en etanol (20 ml) a una solución de etóxido de sodio (1 g. Na en 25 ml), en etanol a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la suspensión a 0°C durante 2 horas y luego se agregó una solución de clorhidrato de 2-guanidino-4-clorometiltiazol (2,27 g) en etanol (25 ml). Se dejó que la suspensión llegara  
25 a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se filtró la suspensión y se aciduló el filtrado con ácido clorhídrico concentrado obteniendo un precipitado de clorhidrato de 2-guanidino-4- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (3\text{-aminopropil})\text{tiometil} \left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right] \text{tiazol}$ , p.f. >350°C.

Ejemplo 3

30 Se trató clorhidrato de 2-guanidino-4- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (2\text{-aminoetil})$

5 ttiometil]tiazol (0,608 g) en metanol (15 ml) con trietilamina (0,404 g) y se agitó la solución durante 15 minutos antes de agregar 2-metil-1-nitroisotiourea (0,606 g). Se calentó la mezcla de reacción a baño maría durante 4 horas. Luego se desecó por evaporación, se recogió el residuo en un pequeño volumen de etanol y se filtró. El filtrado de etanol se aplicó a placas preparatorias Merck 60 F-254 y se eluyó con acetato de etilo/amoníaco (peso específico 0,880)/etanol 6:1:1 v/v/v. El producto requerido, obtenido como una espuma, se trató con una solución en acetona de ácido maleico, lo cual causa la precipitación de un sólido que se filtra y lava con acetona y metanol para dar H maleato de 2-guanidino-4- $\sqrt{2}$ -(2-nitroguanidino)etilttiometil]tiazol, p.f. 202-206°C.

Ejemplo 4

15 Se agitó una mezcla de dimetil (tolueno-p-sulfonilimido)ditiocarbonato (0,90 g), trietilamina (0,69 g), etanol (10 ml) y diclorhidrato de 2-guanidino-4-(2-aminoetilttiometil)tiazol (1,0 g) a la temperatura ambiente durante dos horas y se dejó reposar durante tres días. Se agregó una solución etanólica de metilamina (33 % p/v; 3 ml) y se dejó reposar la mezcla 20 otros tres días. Luego se desecó por evaporación. Se convirtió el residuo en la sal de hidromaleato, la que se recristalizó a partir de agua para obtener hidromaleato de 2-guanidino-4- $\sqrt{2}$ -(2-tolueno-p-sulfonil-3-metilguanidino)etilttiometil]tiazol; p.f. 167°C a 170°C.

25 Ejemplo 5

30 A una solución en agitación de carbonato de (N-cianoimido)diethyl (1,59 g) en etanol (15 ml) a la temperatura ambiente, se le agregó una solución de 2-guanidino-4- $\sqrt{2}$ -(2-aminoetil)ttiometil]tiazol (2,58 g) en etanol (25 ml) durante 15 minutos, con enfriado suficiente para mantener la temperatura a

unos 20°C. Se agitó la solución a la temperatura ambiente durante otros 30 minutos y luego se agregó más carbonato de (N-cianoimido)diétilo (0,318 g) en etanol (3 ml). Se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se desecó por evaporación a presión reducida, obteniéndose una pasta de color amarillo pálido. Este residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y la solución se lavó con agua (20 ml, 2 x 10 ml), luego se deshidrató (sulfato de magnesia) y se evaporó a presión reducida para obtener 2-guanidino-4-[2-(3-ciano-2-etilisoureido)etiltiometil]tiazol que contenía una pequeña cantidad de acetato de etilo. El espectro r.m.n. en CDCl<sub>3</sub>, usando tetrametilsilano como standard interno, tuvo las siguientes resonancias (delta): 6,5 (5H, muy ancho); 6,4 (1H, singulete); 4-4,5 (oscurecido por acetato de etilo); 3,6 (2H, singulete); 3,4 (2H, multiplete); 2,7 (2H, multiplete); 2,0 (acetato de etilo); 1,2-1,5 (oscurecido por acetato de etilo).

#### Ejemplo 6

Se agregó trietilamina (2,02 g) a una suspensión de diclorhidrato de 2-guanidino-4-[2-(2-aminoetil)tiometil]tiazol (3,04 g) en metanol (30 ml) en agitación a la temperatura ambiente. Se agregó carbonato de dimetilo (N-cianoimido) (1,14 g) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas; luego se evaporó bajo presión reducida. Se extractó el residuo con acetato de etilo (35 ml) y se lavó la solución con agua (25 ml, 10 ml); se deshidrató (sulfato de magnesio) y se evaporó a presión reducida para obtener 2-guanidino-4-[2-(3-ciano-2-metilisoureido)etiltiometil]tiazol (2,16 g). El espectro r.m.n. en CDCl<sub>3</sub>/d<sub>6</sub> sulfóxido de dimetilo, usando tetrametilsilano como standard interno, tuvo las siguientes resonancias (delta): 7,7 (1H, muy ancho); 6,7 (4H, ancho); 6,4 (1H,

singulete); 3,8 (3H, singulete); 3,6 (2H, singulete); 3,4 (oscurecido por H<sub>2</sub>O); 2H, triplete ancho).

Ejemplo 7

5 Se trató una solución de clorhidrato de 2-guanidino-4-[2-(2-aminoetil)tiometil]tiazol (3,34 g) en etanol (30 ml) y trietilamina (2,22 g) con 1-metoxicarbonil-2-metilisotiourea (1,61 g) y se agitó la solución resultante durante 48 horas a la temperatura ambiente. Se evaporó la solución y se recogió el residuo en un pequeño volumen de etanol, luego se filtró.

10 Se agregó la solución de etanol a una solución cetónica de ácido maléico y se filtró el precipitado después de haberla dejado en reposo durante 2 horas. La recristalización a partir de etanol dió 2-guanidino-4-[2-(2-metoxicarbonilguanidino)etil-tiometil]tiazol dihidromaleato, p.f. 173° a 175°C.

15 Ejemplo 8

A una mezcla en agitación de 2-guanidino-4-(4-amino-butyl)tiazol clorhidrato bronhidrato (0,4 g) en etanol (25 ml) a la temperatura ambiente se agregó trietilamina (0,3 ml) y luego ditiocarbonato de dimetilo(cianocimido) (0,18 g), agitándose la mezcla a la temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se agregó una solución de metilamina al 33 % p/v en etanol (30 ml) y se dejó reposar durante 16 horas. Se agregó una pequeña cantidad de carbón vegetal, luego se agitó la mezcla durante algunos minutos, se filtró y se desecó el filtrado por

20 evaporación. Se purificó la goma residual por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo/metanol/amoniaco (peso específico 0,880) en proporción de 80:20:0,5 v/v/v como eluyente. El producto purificado (0,25 g) se recristalizó a partir de acetonitrilo, obteniendo 2-guanidino-4-[4-(2-ciano-3-metilguanidino)butyl]tiazol, p.f. 165° a 167,5°C.

25

30

El 2-guanidino-4-(4-aminobutil)tiazol clorhidrato bromhidrato usado como material inicial puede prepararse como sigue:

5 Se calentó bajo reflujo durante una hora una mezcla de N-(6-bromo-5-oxohexil)ftalimida (4,5 g) y amidinotiourea (1,65 g) en etanol (300 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se extrajo por filtración 2-guanidino-4-(4-ftalimidobutil)tiazol bromhidrato (4,3 g), p.f. 218°C a 221°C. Se calentó a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 2-guanidino-4-(4-ftalimidobutil)tiazol bromhidrato (3,43 g) e hidróxido de potasio (1,68 g) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se aciduló a pH 2 con HCl 2N, y se calentó a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción enfriada se extractó 3 veces con acetato de etilo, se desecó la capa acuosa por evaporación y se agregó tolueno al residuo, al que se desecó por evaporación. El sólido gomoso resultante se disolvió en metanol, se separó por filtración el material insoluble y se evaporó el filtrado hasta desecarlo para obtener 2-guanidino-4-(4-aminobutil)tiazol bromhidrato clorhidrato. La base libre (1,2 g) se obtuvo mediante el descenso a través de una columna de intercambio iónico [Amberlite IRA-400 (OH) ] en metanol/agua al 50 % v/v.

#### Ejemplo 9

25 Se calentó bajo reflujo durante 15 minutos una solución de 2-(2-metilguanidino)-4-(4-ftalimidobutil)tiazol bromhidrato (0,65 g) en etanol/agua 3:1 v/v (50 ml) que contenía suficiente hidróxido de sodio para mantener el pH superior a 12. Luego se ajustó el pH a 3 con ácido clorhídrico concentrado y se calentó la solución bajo reflujo durante otros 15 minutos. Luego se agregó hidróxido de sodio diluido tornando la solución fuertemente alcalina y se desecó por evaporación. Se disolvió

30

el residuo en agua (30 ml) y se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se desecaron por evaporación los extractos combinados de acetato de etilo y el residuo (0,27 g), se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con ditiocarbonato de dimetil (cianoimido) (0,18 g). Se dejó reposar la mezcla durante toda la noche para obtener una solución de 2-(2-metilguanidino)-4-[4-(3-ciano-2-metilisotioureido)butil]tiazol en etanol.

El 2-(2-metilguanidino)-4-(4-ftalimidobutil)tiazol bromhidrato usado como material inicial puede prepararse como sigue:

A una solución de (N-metilamidino)tiourea (0,4 g) en etanol caliente (20 ml) se agregó N-(6-bromo-5-oxohexil)ftalimida (1,5 g). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante una hora, se enfrió y se desecó por evaporación. Se trituró el residuo con acetonitrilo y el sólido resultante se filtró y deshidrató para obtener 2-(2-metilguanidino)-4-(4-ftalimidobutil)tiazol bromhidrato, p.f. 210° a 212°C.

#### Ejemplo 10

A una solución de 2-guanidino-4-(4-aminobutil)tiazol (0,8 g) en etanol (10 ml) se agregó ditiocarbonato de dimetil (cianoimido) (0,6 g). Se agitó la mezcla toda la noche. El precipitado blanco se separó por filtración y se recristalizó a partir de acetonitrilo para obtener 2-guanidino-4-[4-(3-ciano-2-metilisotioureido)butil]tiazol, p.f. 178°C a 180°C.

#### Ejemplo 11

Se calentó bajo reflujo durante una hora una mezcla de 2-guanidino-4-(4-aminobutil)tiazol (0,43 g) y 1,1-di(metil-tio)-2-nitroetileno (0,33 g) en acetonitrilo (15 ml). Se desecó la mezcla por evaporación y se agregó metilamina etanólica

(200 ml) al 33 % p/v. Se agitó la mezcla durante 5 días a la temperatura ambiente, luego se filtró y se desecó el filtrado por evaporación. Se cristalizó el residuo a partir de etanol para obtener 1- $\left[4-(2\text{-guanidinotiazol-4-il})\text{butilamino}\right]$ -1-metilamino-2-nitroetileno, p.f. 225°C (descomposición).

5

Ejemplo 12

Se calentó bajo reflujo durante 16 horas una mezcla de 2-guanidino-4-(4-aminobutil)tiazol (0,43 g) y 1,1-diciano-2-metilamino-2-metiltioetileno (0,3 g) en acetonitrilo (10 ml). Luego se desecó la mezcla por evaporación y la goma resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice usando cloroformo/metanol/amoniaco (peso específico 0,880) en proporción de 80:20:0,5 v/v/v, como solvente de revelación para obtener 1- $\left[4-(2\text{-guanidino tiazol-4-il})\text{butilamino}\right]$ -1-metilamino-2,2-dicianoetileno.

10

15

El espectro r.m.n. de este producto en sulfóxido de dimetilo  $d_6$  usando tetrametilsilano como standard interno ( $\delta = 0$ ) tuvo las siguientes resonancias ( $\delta$ ): 1,6 (4H, multiplete ancho); 2,5 (oscurecido por DMSO); 2,8 (3H, doblete); 2,2 (oscurecido por  $H_2O$ ); 6,25 (1H, singulete); 6,8 (4H, singulete ancho); 7,2 (2H, multiplete ancho).

20

Ejemplo 13

Se agregó una solución de cloruro de 5-ftalimidopentancilo (1,8 g) en tolueno seco (30 ml) a una solución etérea de diazoetano a -78°C y se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente y reposar durante 15 horas. Se evaporó el solvente al vacío, se disolvió el aceite residual en acetona, y a esta solución se agregó ácido clorhídrico concentrado hasta que dejó de liberar nitrógeno. Luego se desecó la mezcla por evaporación y se azeotropió con tolueno. La purificación del

25

30

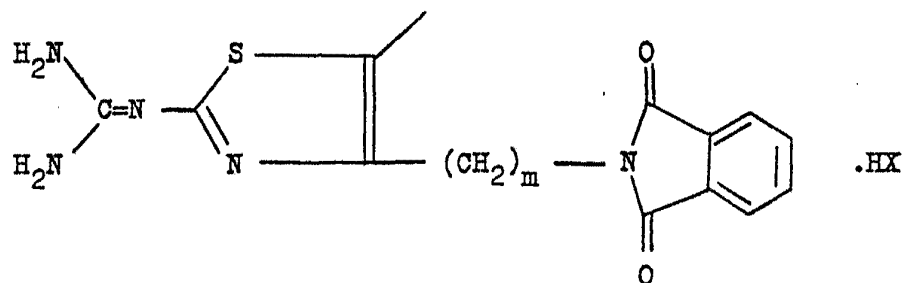
material crudo mediante cromatografía sobre columna seca de sílice GF 254, usando acetato/tolueno 20 % v/v como solvente, dió N-(6-cloro-5-oxoheptil)ftalimida (0,70 g), p.f. 61° a 63°C.

5 Se agregó una solución de cloruro de 6-ftalimidohexanoilo (2 g) en tolueno seco a una solución etérea de diazoetano a -78°C, y se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente y reposar durante 15 horas. Estando la solución en reposo, se cristalizó un sólido. Se filtró la mezcla de reacción y se desecó el filtrado por evaporación dando 1,43 g de un aceite amarillo verdoso. Este aceite se disolvió en acetona y se agregó ácido clorhídrico concentrado hasta que cesó la efervescencia. La solución de color amarillo castaño resultante se desecó por evaporación y se azeotropió tres veces con tolueno para obtener N-(7-cloro-6-oxooctil)ftalimida (1,4 g),  
10 la que se usó sin más purificación.  
15

Luego se repitieron la segunda y tercera parte del ejemplo 8, usando los materiales iniciales apropiados en lugar de N-(6-bromo-5-oxohexil)ftalimida y se obtuvieron así los compuestos que figuran en los cuadros II y III a continuación:

20

Cuadro II



25

m	R	X	p.f. °C
2	H	Br	285-7
3	H	Br	206-12
4	Me	Cl	201-3

30

Continuación Cuadro II

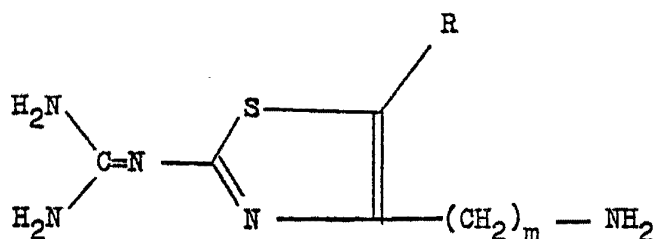
	<u>m</u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>p.f. °C</u>
	5	H	Cl	
5	5	Me	Cl	*

\* En este caso y el producto purificado mediante cromatografía de capas finas sobre placas preparatorias Merck 60 F-254 usando cloroformo/metanol/amoniaco (peso específico 0,880) en proporción de 8:2:0,3 v/v/v como solvente de revelación.

10

Cuadro III

15



20

<u>m</u>	<u>R</u>	<u>Notas</u>
2	H	1
3	H	2
4	Me	3
5	H	3
5	Me	3

Notas

1. Aislado como la sal de clorhidrato bromhidrato.
- 25 2. El producto se convirtió en la base libre, la que se purificó por cromatografía de capas finas sobre placas preparatorias Merck 60 F-254 usando cloroformo/metanol/amoniaco (peso específico 0,880) en proporción de 8:2:0,3 v/v/v como solvente.
- 30 3. Aislado como sal de diclorhidrato.

Ejemplo 14

A una solución de 2-guanidino-4- $\int$ 5-(3-ciano-2-metil isotioureido)pentil  $\int$ tiazol en etanol se agregó metilamina etg  
nódica (33 % p/v, 15 ml). Se dejó reposar la mezcla durante  
5 la noche y luego se desecó por evaporación. El residuo se crig  
talizó a partir de acetonitrilo para obtener 2-guanidino-4- $\int$ 5-  
-(2-ciano-3-metilguanidino)pentil  $\int$ tiazol, p.f. 109° a 113°C.

La solución de 2-guanidino-4- $\int$ 5-(3-ciano-2-metiliso  
tioureido)pentil  $\int$ tiazol usada como material inicial puede pre-  
10 pararse como sigue:

Se agregó a 2-guanidino-4-(5-aminopentil)tiazol clor-  
hidrato bromhidrato (1,2 g) una solución de hidróxido de sodio  
acuoso diluida (10 ml). Se mezcló brevemente la mezcla y se  
separó el filtrado blanco por precipitación (0,588 g). Este  
15 material se disolvió en etanol (10 ml) y se agregó ditiocarbo-  
nato de dimetilo(cianoimido) (0,4 g). Se agitó la mezcla du-  
rante 2,5 horas para obtener una solución de 2-guanidino-4-  
- $\int$ 5-(3-ciano-2-metilisotioureido)pentil  $\int$ tiazol.

Ejemplo 15

A una mezcla en agitación de diclorhidrato de 2-gua-  
nidino-4-(4-aminobutil)-5-metiltiazol (0,56 g) en etanol (15  
ml) a la temperatura ambiente, se agregó trietilamina (0,52  
ml) y luego ditiocarbonato de metilo (cianoimido) (0,25 g) y  
se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 horas.  
25 Se agregó una solución de metilamina en etanol (33 % p/v; 20  
ml) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 5  
horas. Se desecó la mezcla por evaporación y la goma residual  
se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sí-  
lice usando cloroformo/metanol/amoniaco (peso específico 0,880)  
30 en proporción de 8:2:0,4 como solvente, obteniendo 2-guanidino-

-4- $\int$ 4-(2-ciano-3-metilguanidino(butil-5-metiltiazol.

El producto tenía el siguiente espectro r.m.n. en sulfóxido de dimetilo  $d_6$  usando tetrametilsilano como standard interno ( $\delta = 0$ ), 1,5 (4H, multiplete); 2,1 (3H, singulete); 2,4 (multiplete, oscurecido por DMSO); 2,6 (3H, doblete); 3,1 (2H, multiplete); 3,3 (singulete,  $H_2O$ ); 6,8 (6H, multiplete).

5

Ejemplo 16

A una solución de 2-guanidino-4-(4-aminobutil)tiazol (0,426 g) en etanol (10 ml) se agregó 2-metil-1-nitroisctiourea (0,270 g). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 4 horas, se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se desecó por evaporación y el residuo se trituró con alcohol. Se separó el producto por filtración para obtener 2-guanidino-4- $\int$ 4-(2-nitroguanidino)butil $\int$ tiazol, p.f.  $180^\circ$  a  $181^\circ C$ .

10

15

Ejemplo 17

Se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas una mezcla de 2-guanidino-4-(4-aminobutil)tiazol (0,17 g) y 1,2-dimetoxiaciclobuteno-3,4-diona (0,113 g) en metanol (15 ml). El producto, 1- $\int$ 4-(2-guanidinotiazol-4-il)butilamino $\int$ -2-metoxiaciclobuteno-3,4-diona (0,05 g) se separó por filtración y se deshidrató, p.f.  $179^\circ$  a  $180^\circ C$ .

20

Ejemplo 18

Se trató una solución de 2-guanidino-4-(3-aminoprop-1-trans-enil)tiazol (0,066 g) en etanol a  $40^\circ C$  con ditiocarbonato de dimetil (cianimido) (0,038 g) y se mantuvo la solución a la temperatura ambiente durante una hora. Se recogió el sólido de color amarillo pálido que se cristalizó de la solución, obteniéndose 2-guanidino-4- $\int$ 3-(3-ciano-2-metilisotioureido)-prop-1-trans-enil $\int$ tiazol, p.f.  $223 - 225^\circ C$  (descomposición vigorosa).

25

30

El 2-guanidino-4-(3-aminoprop-1-trans-enil)tiazol usado como material inicial puede prepararse del siguiente modo:

5 Se calentó bajo reflujo durante 48 horas una solución de (3-cloroacetilideno)-trifenilfosfina (3,0 g) y 2-ftalimidoacetaldehído (1,62 g) en cloroformo (50 ml), luego se desecó por evaporación a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de etanol obteniendo N-(5-cloro-4-oxopent-2-trans-enil)ftalimida (1,29 g), p.f. 124° a 126°C.

10 Se calentó bajo reflujo durante una hora una mezcla de N-(5-cloro-4-oxopent-2-trans-enil)ftalimida (1,29 g) amidinotiourea (0,59 g) y etanol (20 ml). La solución resultante se enfrió, luego se filtró, obteniendo clorhidrato de 2-guanidino-4-(3-ftalimidoprop-1-trans-enil)tiazol (0,97 g), p.f. 238°C a 240°C (descomposición).

15 Se calentó bajo reflujo durante 2 horas una mezcla de clorhidrato de 2-guanidino-4-(3-ftalimidoprop-1-trans-enil)tiazol (0,97 g), hidrato de hidrazina (0,27 g) y metanol (20 ml), luego se desecó por evaporación. El residuo sólido se agitó durante 5 minutos con HCl 2N (20 ml), luego se filtró, y el filtrado se desecó por evaporación. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y la solución se ajustó a pH 12 con NaOH 2N, se saturó con cloruro de sodio y se extractó cinco veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se deshidrataron y evaporaron para obtener 2-guanidino-4-(3-aminoprop-1-trans-enil)tiazol (0,35 g), caracterizado como el diclorhidrato, p.f. 249° a 251°C (después de cristalizado a partir de etanol acuoso).

#### Ejemplo 19

30 Se calentó bajo reflujo durante 1½ horas una mezcla de clorhidrato de 2-guanidino-4-(4-ftalimidobut-1-trans-enil)-

tiazol (0,5 g), hidrato de hidrazina (0,2 g) y metanol (15 ml). Se enfrió la solución, se trató con N,N,N',N'-tetrametilguanidina (0,3 g) y se desecó por evaporación: luego el residuo se suspendió dos veces en tolueno (20 ml) y se desecó por evaporación.

5

Se trató una solución del residuo en etanol (10 ml) a 40°C con ditlocarbonato de dimetil(cianoimido) (0,175 g) y la solución se mantuvo a la temperatura ambiente durante 2 horas; luego se desecó por evaporación. Se agitó el residuo con agua (10 ml) durante 5 minutos, luego se decantó la fase acuosa y el residuo se lavó con otros 10 ml de agua.

10

Se disolvió el residuo en metilamina al 33 % p/v en etanol (5 ml) y la solución se mantuvo a la temperatura ambiente durante 4 horas, luego se desecó por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía de capas finas sobre placas preparatorias Merck 60 F-254 usando acetato de etilo/etanol/amoníaco (peso específico 0,880) en proporción de 12:1:1 v/v/v como solvente, y la banda con R<sub>f</sub> 0,3 se eluyó con metanol para obtener 2-guanidino-4-[4-(2-ciano-3-metilguanidino)but-1-trans-enil]tiazol (0,08 g), caracterizado como su maleato de hidrógeno, p.f. 163° a 165°C (descomposición) (después de cristalización a partir de metanol/acetonitrilo).

15

20

El clorhidrato de 2-guanidino-4-(4-ftalimidobut-1-trans-enil)tiazol usado como material inicial puede obtenerse como sigue:

25

Se calentó bajo reflujo durante 24 horas una solución de (3-cloroacetoniidina)-trifenilfosfina (8,68 g) y 3-ftalimidopropionaldehído (5 g) en cloroformo (80 ml). La solución se secó por evaporación y el residuo se trituró con etanol, luego se filtró para dar N-(6-cloro-5-oxohex-3-trans-enil)ftalimida

30

(3,4 g), p.f. 132° a 135°C (después de recristalización a partir de etanol).

Se calentó bajo reflujo durante 3½ horas una mezcla de N-(6-cloro-5-oxohex-3-trans-enil)ftalimida (0,554 g), amidinotiourea (0,236 g) y etanol (30 ml). Se dejó enfriar la mezcla, luego se filtró, obteniendo clorhidrato de 2-guanidino-4-(4-ftalimidobut-1-trans-enil)tiazol, p.f. 226°C (descomposición).

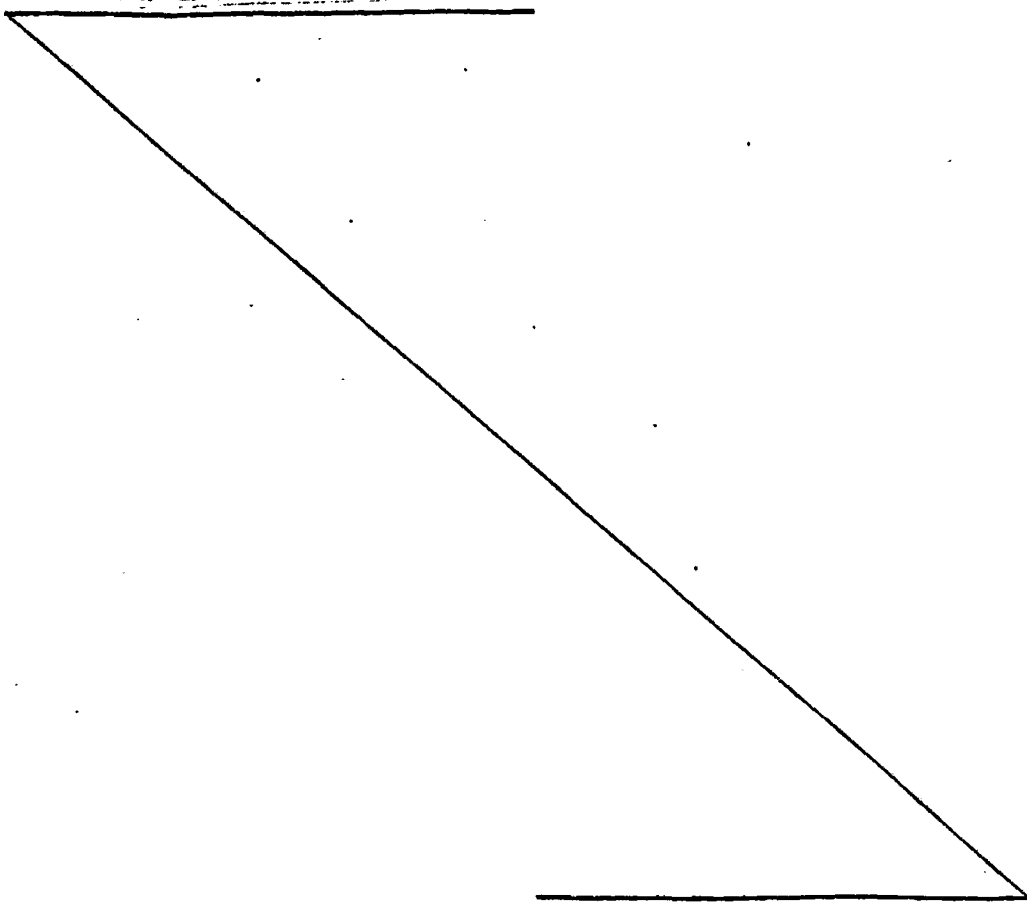
EJEMPLO 20

Se agita a temperatura ambiente, durante 20 horas, una mezcla de 1 g de dihidrocloruro de 2-guanidino-4-(2-aminoetil)tiometil/tiazol, 0,67 g de (metilsulfonilimido)ditiocarbonato de dimetilo, 0,85 g de trietilamina y 15 ml de etanol. Se añade una solución etanólica de metilamina (33 % p/v, 3 ml) y la mezcla se agita durante la noche. Se evapora entonces hasta sequedad y la goma residual se disuelve en una mezcla de 10 ml de acetona y 10 ml de isopropanol. La solución se filtra y se trata con una solución de 0,90 g de ácido maléico en 10 ml de acetona. La solución clara se calienta al baño de vapor, se diluye con acetato de etilo hasta estar justamente turbia y se deja enfriar. El precipitado se filtra y se recristaliza en etanol para dar hidrogenomaleato de 2-guanidino-4-(2-(2-metilsulfonil-3-metilguanidino)etiltiometil/tiazol como un polvo blanco, p.f. 168-170°C.

EJEMPLO 21

Una suspensión de 0,46 g de hidrocloreuro de 2-guanidino-4-(2-aminoetil)tiometil/tiazol en 20 ml de acetonitrilo y se trata con 1 ml de trietilamina para dar una solución amarilla. Se añaden 0,22 g de 1,1-di(metiltio)-2-nitro-

etileno y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con 30 ml de etanol. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo, 1-[(2-guanidino-4-il)metiltioetilamino]-1-metiltio-2-nitroetileno, se disuelve en una solución de metilamina etanólica al 33 % p/v (15 ml) y la solución se agita durante 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evapora hasta sequedad, se aplica a 4 placas preparativas Merck 60 F-254 y se eluye con cloroformo/metanol/amoniaco (densidad específica 0,880) 8:1:0,5 v/v/v. El sólido de color crema obtenido se recrystaliza en acetonitrilo para dar 1-[(2-guanidino-4-il)metiltioetilamino]-1-metilamino-2-nitroetileno, p.f. 198°C (descomp.).



EJEMPLO 22

Una mezcla de 0,30 g de hidrocioruro de 2-guanidino-4- $\int$ (2-aminoetil)tiometil $\int$ tiazol en 5 ml de metanol se trata con 0,276 ml de trietilamina y la solución se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de una solución de 0,142 g de 1,2-dimetoxiciclobuteno-3,4-diona en 2 ml de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, durante cuyo tiempo se precipita de la solución un sólido blanco. El producto se filtra y se seca para dar 1- $\int$ 2-(2-guanidinotiazol-4-il)etil $\int$ tiometilamino $\int$ -2-metoxiciclobuteno-3,4-diona (0,28 g), p.f. 186-188°C.

EJEMPLO 23

Una solución de 2-guanidino-4-(3-aminoprop-1-cis-enil)tiazol en bruto en 10 ml de etanol se trata a 40°C con 0,18 g de (cianoimido)ditiocarbonato de dimetilo. La solución se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas, se evapora entonces hasta sequedad para dar una mezcla que contiene 2-guanidino-4- $\int$ 2-(3-ciano-2-metilisotioureido)prop-1-cis-enil $\int$ tiazol. Este residuo se disuelve en 5 ml de metilamina etanólica al 33 % p/v y la solución se mantiene a temperatura ambiente durante 4 horas, evaporándose entonces hasta sequedad. El residuo se cromatografía sobre placas preparativas de gel de sílice de cromatografía de capa fina en una mezcla 12:1:1 v/v de acetato de etilo, etanol y amoníaco acuoso (densidad específica 0,88) y la banda que tiene un valor  $R_f$  de 0,3 se eluye con metanol para dar 0,09 g de 2-guanidino-4- $\int$ 4-(2-ciano-3-metilguanidino)-but-cis-1-enil $\int$ tiazol, p.f. 224-226°C (descomposición) después de la cristalización en metanol/acetónitrilo.

El 2-guanidino-4-(3-aminoprop-1-cis-enil)tiazol en bruto usado como material de partida puede prepararse como sigue:

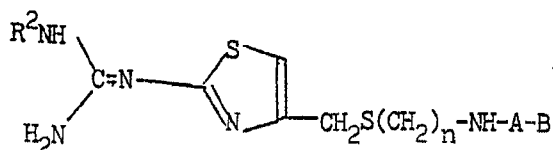
Se calienta bajo reflujo, durante 16 horas, una mezcla de 25 g de trifenilfosfina, 20 g de hidrocioruro de 2-guanidino-4-clorometiltiazol y 500 ml de etanol. La solución se enfría y filtra para dar 38,4 g de hidrocioruro de cloruro de (2-guanidinotiazol-4-il)metiltrifenilfosfonio, p.f. superior a 300°C.

Una solución de 2,04 g de t-butóxido de potasio en 10 ml de dimetilsulfóxido seco se añade, durante 30 minutos, a una mezcla de 4,56 g de hidrocioruro de cloruro de (2-guanidinotiazol-4-il)metiltrifenilfosfonio, 1,76 g de eptalimidóacetaldéhid y 10 ml de dimetilsulfóxido seco, agitada bajo una atmósfera de argon. La mezcla se agita durante 30 minutos más añadiéndose entonces a 100 ml de agua. Esta mezcla se agita durante 10 minutos y se filtra. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con una mezcla 9:1 v/v de acetato de etilo y metanol y el eluado se monitoriza por cromatografía de capa fina. Las fracciones que contienen la mezcla requerida de 2-guanidino-4-(4-eptalimido-but-trans-1-enil)tiazol y 2-guanidino-4-(4-eptalimidobut-cis-1-enil)tiazol y óxido de trifenilfosfina, se combinan para dar 1,6 g de una goma.


Se disuelven 0,8 g de esta goma en 15 ml de metanol y la solución se trata con 0,18 g de hidrato de hidrazina calentándose entonces bajo reflujo al baño de vapor de agua durante 1,5 horas. La solución se enfría, se trata con 0,2 g de N,N,N',N'-tetrametilguanidina y se evapora hasta sequedad y el residuo se suspende dos veces en 20 ml de tolueno y se evapora hasta sequedad para dar una mezcla que contiene 2-guanidino-4-(3-aminóprop-1-cis-enil)tiazol que se utiliza sin ulterior purificación.

EJEMPLO 24

El procedimiento descrito en los ejemplos 1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 16, 17 ó 18, puede repetirse utilizando los materiales de partida apropiados, pudiéndose obtener por lo tanto los siguientes compuestos.



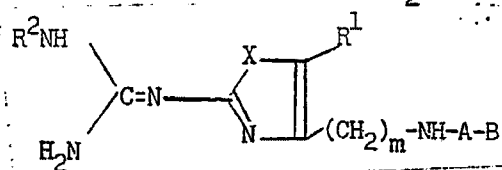
R <sup>2</sup>	n	A	B	Sal	p.f. °C	Disolvente de recristalización
H	2	C=NCN	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	base libre	181-182	metanol
H	2	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	H Maleato	175-177	metanol
H	2	C=S	NHCH <sub>3</sub>	H Maleato	*	etanol
H	3	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	H Maleato	175-177	metanol
H	2	C=NCN	NH <sub>2</sub>	H Maleato	179-181.5	metanol
H	2	C=NCONH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	Hcl	148-150	metanol
H	2	C=NCN	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2(H Maleato)	**	metanol
H	2	C=NCN	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H Maleato	**	etanol
H	2	C=NCN	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	base libre	**	etanol
H	2	C=NCN	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H Maleato	**	metanol
H	2	C=NCN	NHPr <sup>i</sup>	H Maleato	162-165	metanol/tolueno
H	2	C=NCN	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H Maleato	142-144	etanol
H	2	C=NCN	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H Maleato	130-133	metanol/etilacetato
H	2	C=NCN	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	H Maleato	148-151	etanol
H	2	C=NCN	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H Maleato	159-161	etanol
H	2	C=NCN	NH-	H Maleato	156-159	metanol/éter
CH <sub>3</sub> CO	2	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	base libre	*	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO	2	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	base libre	*	
PhCO	2	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	base libre	179-181	acetona/ciclohexano
H	2	C=NSO <sub>2</sub> -	NHCH <sub>3</sub>	H Maleato	167-170	agua
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2	C=S	NHCH <sub>3</sub>	H Maleato	205-210	metanol
H	2	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	H Maleato	205-210	metanol +
H	2	C=NCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H Maleato.HI		
H	2	C=O	NHCH <sub>3</sub>	H Maleato	167-170	etanol
H	2	C=NCONH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H Maleato	175-177	
H	2	C=NCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	2(H Maleato)	126-129	isopropanol/etilacetato


R <sup>2</sup>	n	A	B	Sal.	p.f.°C	Disolvente de recristalización
H	2	C=NSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	H Maleato	168-170	etanol
H	2	C=CHNO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	base libre	198	acetonitrilo
H	2		NHCH <sub>3</sub>	base libre	207-210	etanol

\* Producto caracterizado por r.m.n.

\*\* Producto purificado por cromatografía de capa delgada preparativa

† El producto tiene una cadena lateral -CH<sub>2</sub>SO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-A-B

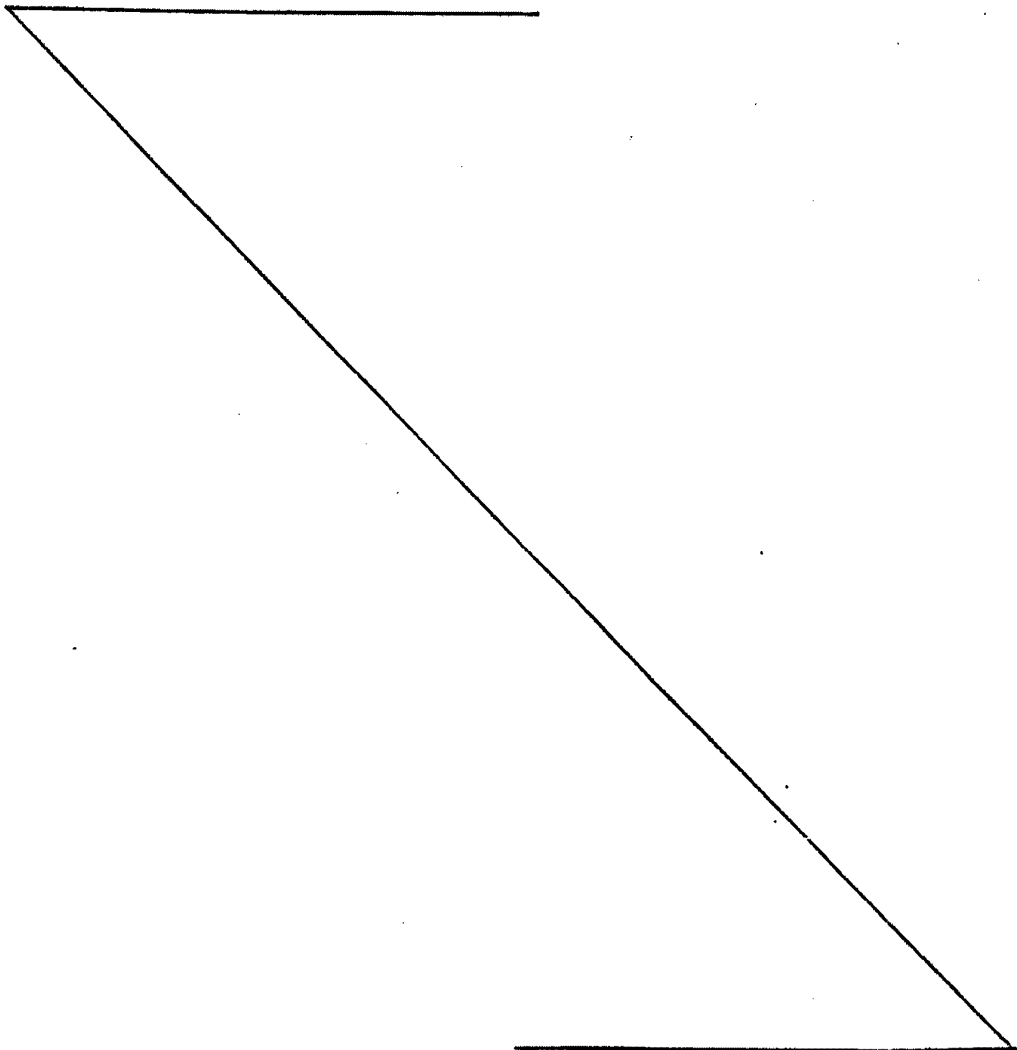


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	X	A	B	p.f.°C	Disolvente de recristalización
H	H	4	S	N=CN	NHCH <sub>3</sub>	165-167.5	acetonitrilo
H	H	4	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	189-192	etanol
H	CH <sub>3</sub>	4	S	N=CN	NHCH <sub>3</sub>	119-122	agua
H	H	4	S	N=CN	OCH <sub>3</sub>	174-176*	metanol
H	H	4	S	C=CHNO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	225	etanol
H	H	4	NH	C=S	NHCH <sub>3</sub>	179-184	éter de petróleo (p.e. 40-60°C)
H	H	6	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	162-164	etanol
H	H	2	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	184-186	
H	H	3	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	**	
CH <sub>3</sub>	H	4	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	**	
H	H	5	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	**	
CH <sub>3</sub>	H	5	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	**	
H	H	5	S	N=CN	NHCH <sub>3</sub>	109-113	acetonitrilo
CH <sub>3</sub>	H	4	S	N=CN	NHCH <sub>3</sub>	**	
H	H	4	S	N=CN	NH <sub>2</sub>	**	
H	H	4	S		NHCH <sub>3</sub>	184-186	metanol
Br	H	4	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	128-131	
H	H	3	S	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	213-216+	metanol/acetonitrilo
H	H	4	S	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	163-165++	metanol/acetonitrilo
H	H	4	S	C=S	NHCH <sub>3</sub>	++	etanol
H	H	3	S	C=NCN	NHCH <sub>3</sub>	224-226⊕	metanol/acetonitrilo

- 5
- \* Sal de H Maleato
  - \*\* Producto caracterizado por r.m.n.
  - + El producto tiene una cadena lateral  $\text{CH}^{\ddagger}\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{A}-\text{B}$
  - ++ El producto tiene una cadena lateral  $\text{CH}^{\ddagger}\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{A}-\text{B}$  y es la sal de H maleato
  - ⊙ El producto tiene una cadena lateral  $\text{CH}^{\ominus}\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{A}-\text{B}$

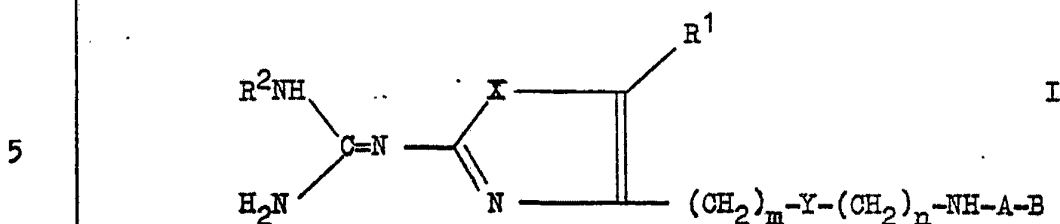
10

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

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de guanidina, de fórmula:



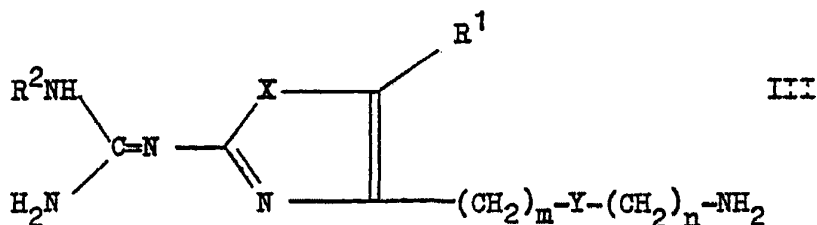
10 en la que X es un átomo de azufre o un radical NH; Y es un átomo de oxígeno o de azufre, un enlace directo, un radical metileno o sulfinilo o un radical cis o trans vinileno; m es 0 a 4 y n es 1 a 4, a condición de que cuando Y es un átomo de azufre o de oxígeno o un radical sulfinilo, m es 1 a 4 y cuando Y es un átomo de oxígeno o un radical sulfinilo n es 2 a 4; R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo con 1 a 6

15 átomos de carbono; R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, un radical alcancilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo de 7 a 11 átomos de carbono; A es un radical 3,4-dioxociclobuten-1,2-dihilo o un radical de fórmula C=Z en donde Z es un átomo de oxígeno o de azufre o un radical de fórmula NCN, NNO<sub>2</sub>, CHNO<sub>2</sub>, NCONH<sub>2</sub>, C(OH)<sub>2</sub>, NCOR<sup>3</sup>, NCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> ó NR<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> es un radical alquilo de

20 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo de 6 a 12 átomos de carbono y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; B es un radical alcoxi o alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> en donde

25 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno, radicales alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, radicales alquenilo de 3 a 10 átomos de carbono en donde el doble enlace está separado del átomo de nitrógeno de NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> por al menos

un átomo de carbono, radicales cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales (hidroxi primario) alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde el átomo de oxígeno está separado del átomo de nitrógeno de  $\text{NR}^5\text{R}^6$  por al menos 2 átomos de carbono, radicales alcoxi alquilo de 3 a 10 átomos de carbono en donde el átomo de oxígeno está separado del átomo de nitrógeno de  $\text{NR}^5\text{R}^6$  por al menos 2 átomos de carbono; radicales alquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno está separado del átomo de nitrógeno de  $\text{NR}^5\text{R}^6$  por al menos 2 átomos de carbono; ó radicales dialquilaminoalquilo de 4 a 10 átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno está separado del átomo de nitrógeno de  $\text{NR}^5\text{R}^6$  por al menos 2 átomos de carbono; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de fórmula III:



con un compuesto de fórmula IV:



en la que  $\text{R}^7$  es un radical desplazable; tras lo cual y si se desea una sal, se hace reaccionar el compuesto de fórmula I en forma de la base libre con un ácido que proporcione un anión farmacéuticamente aceptable.

2\*.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el material de partida de fórmula IV,  $\text{R}^7$  es un radical alcoxi o alquiltio.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se efectúa en un diluyente o disolvente, tal como metanol, etanol o acetonitrilo, y se acelera o completa por aplicación de calor.

5            4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en los materiales de partida X e Y son átomos de azufre, m es 1, n es 2, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son átomos de hidrógeno, A es un radical de fórmula C=Z en donde Z es un radical de fórmula NCN y B es un radical de fórmula NHCH<sub>3</sub>.

10           5ª.- Procedimiento para preparar derivados de guanidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 38 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid

22 FEB. 1979

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

y  
ICI AMERICAS INC.

J. M. GARCÍA SUAREZ  
p. p. Firmado J. Suarez Diaz