

67203

ES

11

21

22

NUMERO
FECHA DE PRESENTACION
1 de Marzo de 1979

10 A1

INCL



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
		U.S.A.
		"
803.009	3-6-77	"
826.796	22-8-77	"
848.959	7-11-77	"

54 FECHA DE PUBLICIDAD	55 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 129/08; C07D 233/15; A61K 31/15, 31/15	56 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 470.474 del 2-6-1.970
------------------------	--	---

57 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE N-CIANO-N'-ALQUINILGUANIDINAS.

71 SOLICITANTE (S)

BRISTOL-MYERS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

345 Park Avenue, New York, New York 10022 ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

Ronnie Ray Crenshaw y George Michael Luke.

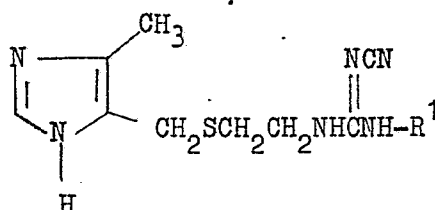
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

1 Antagonistas de receptores H₂ de histamina que inhiben la
secreción gástrica en los animales y son útiles en el tra-
tamiento de las úlceras pépticas, de fórmula



10 donde R¹ es un grupo alquilino lineal o ramificado de 3 a
9 átomos de carbono inclusive, sales de adición de ácidos no
tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos, inter-
mediarios para su obtención y procedimientos para su pro-
ducción.

COMPENDIO DE LA INVENCION

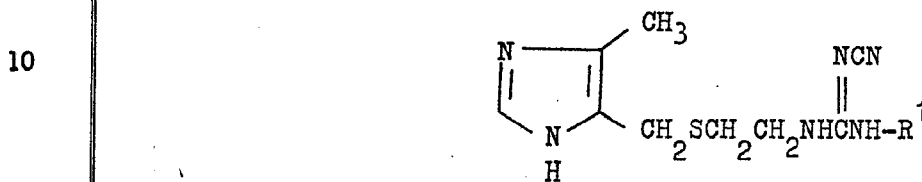
15 Esta invención se refiere a ciertas N-ciano-N'-[2-[(4-
metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N"-alquilguanidinas que
son agentes de bloqueo del receptor H₂, que inhiben la secre-
ción de ácidos gástricos y que son útiles en el tratamiento
de las úlceras.

20 El objetivo clínico en el tratamiento de las úlceras
pépticas es reducir la secreción de ácidos grasos, basándose
en el principio de "sin ácido no hay úlcera". La terapia tra-
dicional de las úlceras pépticas implica el control de la
dieta y el uso de antiácidos y anticolinérgicos.

25 Existen señales que indican que la histamina puede ser
la trayectoria común final para la estimulación de la se-
creción gástrica. Este efecto de la histamina es mediado por
los receptores H₂ y no es inhibido por los antihistamínicos
clásicos, que son bloqueadores de los receptores H₁. Se co-
nocen ahora varios agentes específicos bloqueadores de los
30 receptores H₂ (antagonistas del receptor H₂). Estos compues-

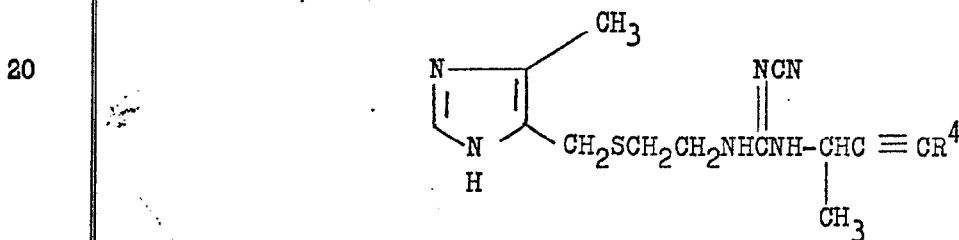
1 tos inhiben la secreción ácida basal así como la secreción
por otros estimulantes conocidos de ácidos gástricos y son
útiles en el tratamiento de las úlceras pépticas.

5 Esta invención se refiere a los antagonistas de los
receptores H₂ de la histamina que son eficaces inhibidores
de la secreción gástrica en los animales, incluido el hom-
bre y que son útiles en el tratamiento de las úlceras pépti-
cas, de fórmula



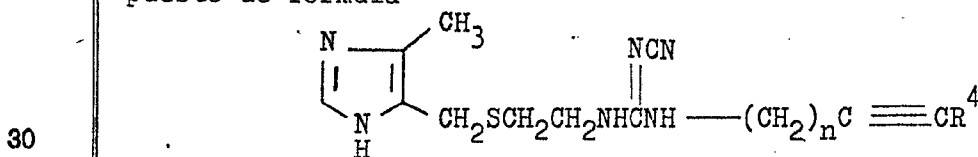
15 donde R¹ es un grupo alquililo lineal o ramificado que con-
tiene de 3 a 9 átomos de carbono, y sus sales de adición
de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

Una realización preferida de la invención es el compues-
to de fórmula



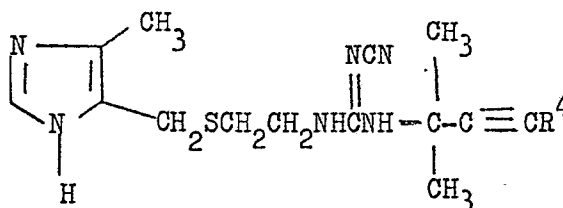
25 donde R⁴ es hidrógeno o metilo, o una sal de adición de áci-
do no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización preferida de la invención es el com-
puesto de fórmula



1 donde R⁴ es hidrógeno o metilo y n es un número entero de 1 a 6, o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otra realización preferida de la invención es un compuesto de fórmula



10 donde R⁴ es hidrógeno o metilo, o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Una realización más preferida de la invención es la N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(2-butin-1-il)guanidina o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Otra realización preferida de la invención es la N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(3-butin-1-il)guanidina o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 Otra realización preferida de la invención es la N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(4-pentin-1-il)guanidina o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable de la misma.

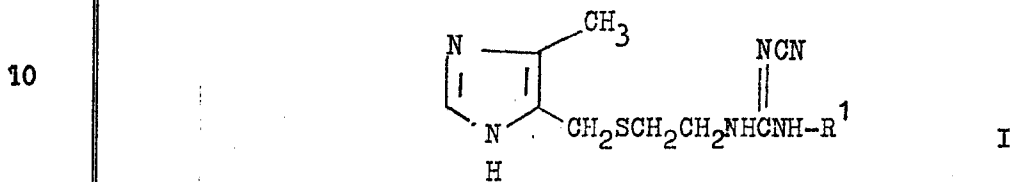
30 Otra realización preferida de la invención es la N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(2-metil-3-butin-2-il)guanidina o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otra realización preferida de la invención es la N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(3-bu-

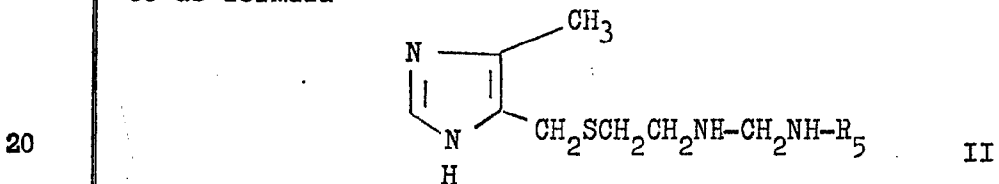
1 tin-2-il)guanidina o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 La realización más preferida de la invención es la N-ciano-N'-[2-[4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N"-propargil-guanidina o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable de la misma.

Esta invención también proporciona la preparación de un compuesto de fórmula



15 donde R¹ es un grupo alquililo de cadena lineal o ramificada, de 3 a 9 átomos de carbono, o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



o una sal de adición de ácido del mismo, con un compuesto de fórmula



donde R¹ es el definido anteriormente y R₅ y R₆ no son iguales y representan H o un grupo



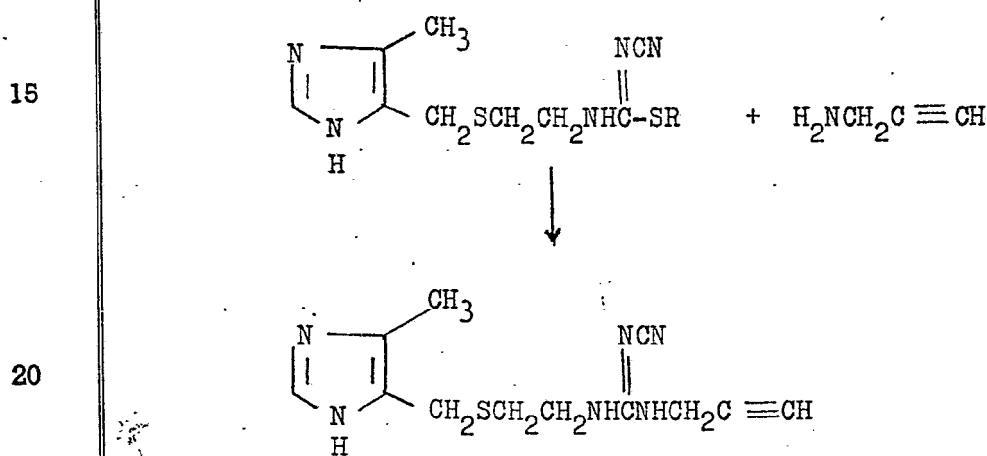
30 donde R es cualquier sustituyente tal que -SR resulte un grupo saliente adecuado y, si se desea, convertir el compuesto

1 resultante de fórmula I, en forma básica o de sal de adición
de ácido, en la correspondiente sal de adición de ácido no
tóxica y farmacéuticamente aceptable o en la correspondiente
forma básica libre.

5 La reacción se lleva a cabo en un disolvente no reac-
tivo, a una temperatura superior a la ambiente. En una realiza-
ción preferida, se emplean cantidades equimoleculares de los
compuestos de fórmulas II y III.

10 Este procedimiento es ilustrado por los esquemas de
reacción I y II dados a continuación para un compuesto pre-
ferido de la invención.

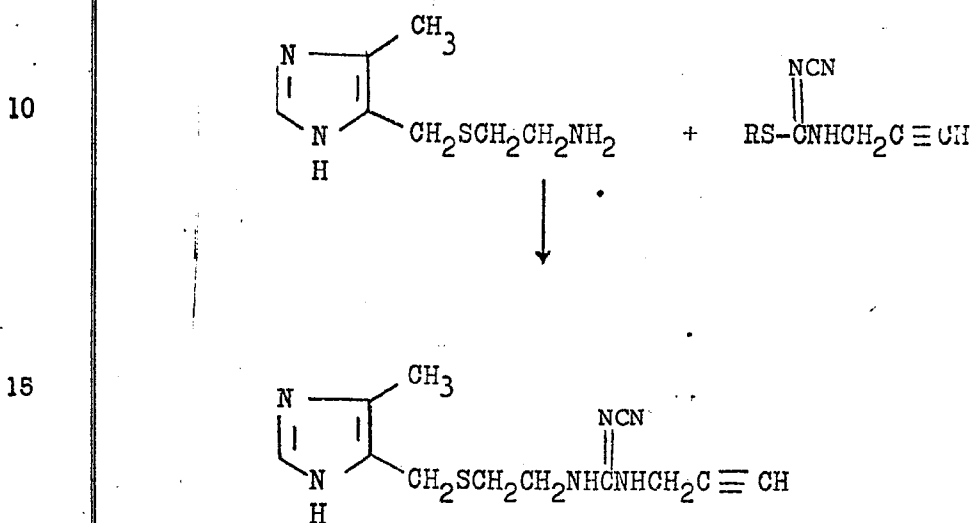
ESQUEMA I



25 La reacción se lleva a cabo en un disolvente no reacti-
vo, a una temperatura superior a la ambiente. Como observa-
rán los expertos en este campo, R puede ser cualquier susti-
tuyente tal que -SR resulte un grupo saliente adecuado. Así,
R puede ser alquilo inferior, arilo, arilo sustituido (v.g.
p-nitrofenilo), aralquilo, $\text{-CH}_2\text{CN}$, $\text{-CH}_2\text{COOH}$, $\text{-CH}_2\text{COOR}'$ o si-
30 milares. Las N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]

1 etil]-S-R-isotioureas de partida pueden prepararse por los
procedimientos descritos en la patente belga 804.144. Las
alquinilaminas de partida son productos comerciales y pueden
5 prepararse por métodos descritos en Bull.Soc.Chim.Fr., 490
(1958), Bull.Soc.Chim.Fr., 592 (1967) y Annales de Chimie
(París), 3, 656 (1958).

ESQUEMA II



La reacción se lleva a cabo en un disolvente no reactivo, a una temperatura superior a la ambiente. El sustituyente R puede ser el indicado en el Esquema I anterior. La 2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etilamina de partida puede prepararse en la forma descrita en la patente estadounidense n° 3.950.353. El cianoditioiminocarbonato disustituído que se utiliza como material de partida para la preparación de la N-ciano-N'-propargil-SR-isotiourea (véase la etapa b del Ejemplo 2) puede prepararse a su vez por los procedimientos descritos en J.Org.Chem., 32, 1566 (1967).

Se ha descubierto también que en la preparación de N-

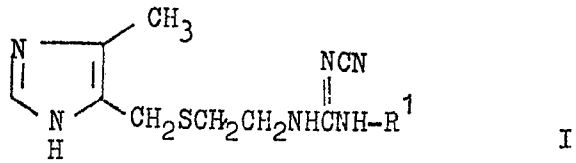
1 ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio] etil]-N"-propargilguanidina mediante el Esquema de reacción I, unas condiciones de reacción específicas en la última etapa del mismo permiten conseguir rendimientos considerablemente mejorados de producto así como un producto que contiene menos impurezas. Esta última condición presenta la ventaja adicional de permitir que el producto inicial ("crudo") sea aislado como sólido cristalino que puede ser purificado todavía más por simple recristalización y evita la purificación cromatográfica del producto crudo inicial que anteriormente considerábamos deseable cuando se utilizan otras condiciones de reacción.

5
10
15 Las condiciones de reacción específicas a que nos hemos referido consisten en utilizar metanol como disolvente, emplear una solución más concentrada en la reacción (aproximadamente 1 gramo de la isotiourea sustituida por cada 5 mililitros de metanol), utilizar una corriente de nitrógeno que barre el aparato de reacción durante esta última y utilizar en la reacción propargilamina recién destilada.

20
25 La experiencia ha demostrado que el uso de una corriente de nitrógeno durante la reacción evita la formación de pequeñas cantidades de dos subproductos hasta ahora no identificados, que se forman en ausencia de nitrógeno. Estos subproductos, cuando están presentes, resisten a la separación por cromatografía en columna y por recristalización. Se cree que la corriente de nitrógeno evita la formación de estos subproductos al eliminar el metilmercaptano gaseoso con la misma rapidez con que es formado.

30 Esta invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula

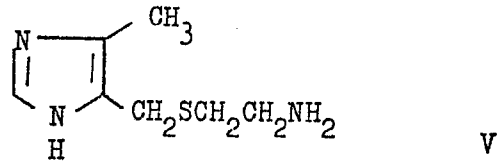
1



5

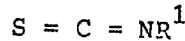
donde R¹ es un grupo alquilino de cadena lineal o ramificada, de 3 a 9 átomos de carbono, o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

10



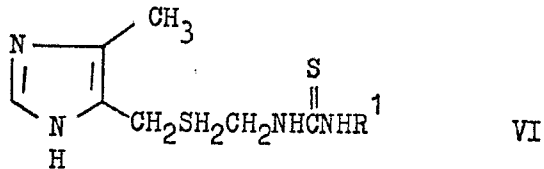
con un compuesto de fórmula

15



donde R¹ es el definido anteriormente para producir el compuesto

20



25

que después se hace reaccionar con yoduro de metilo y cianamida para producir el compuesto I en forma básica y, si se desea, convertir el producto por procedimientos conocidos en la correspondiente sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable.

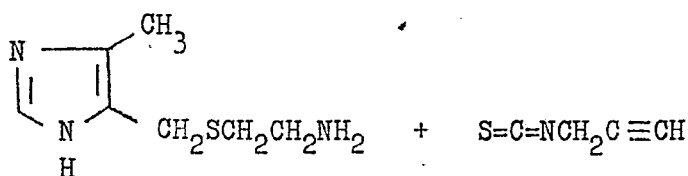
30

Este procedimiento es ilustrado mediante el siguiente Esquema de reacción III para un compuesto preferido de la invención.

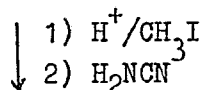
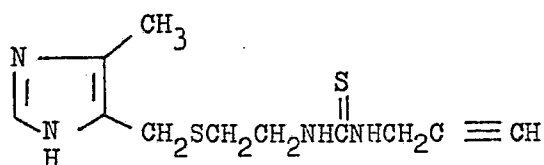
ESQUEMA III

1

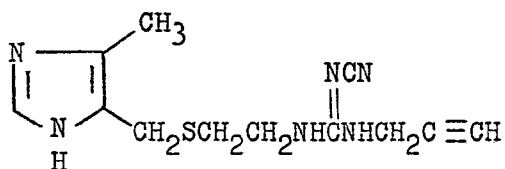
5



10



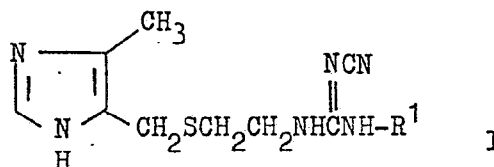
15



20

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

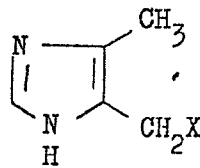
25



30

donde R¹ es un grupo alquililo de cadena lineal o ramificada, de 3 a 9 átomos de carbono, o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un com-

1 puesto de fórmula

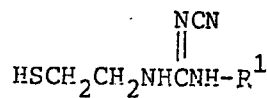


VII

5

o una sal de adición de ácido del mismo, donde X es hidróxi o un grupo saliente convencional, con un compuesto de fórmula

10



VIII

donde R¹ es el descrito anteriormente y, si se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula I en forma básica o en forma de sal de adición de ácido en la correspondiente sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable o en la correspondiente forma básica libre.

15

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte.

En una realización preferida, se emplean cantidades equimoleculares de los compuestos de fórmulas VII y VIII y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

20

Los grupos salientes "X" adecuados para uso en esta reacción son muy conocidos por los expertos en este campo. Incluyen, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, -O₃SR² donde R² es alquilo inferior (v.g. metanosulfonato), -O₃SR³ donde R³ es arilo o arilo sustituido (v.g. bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato o t-toluensulfonato), -O₃SF, acetoxi y 2,4-dinitrofenoxi. Por comodidad y economía, normalmente preferimos utilizar el compuesto II donde X es cloro.

25

Con el procedimiento de esta invención, el compuesto de Fórmula VII se utiliza preferiblemente en forma de una

30

1 sal de adición de ácido. El compuesto VII es relativamente
inestable en forma de base libre y por lo tanto es preferi-
blemente preparado y conservado en forma de sal de adición
de ácido. Aunque la base libre del compuesto de Fórmula II
5 puede ser regenerada antes de la reacción, no se consigue
ninguna ventaja haciéndolo así. Los expertos en este campo
observarán que puede utilizarse cualquier ácido orgánico o
inorgánico para formar la sal de adición de ácido del com-
puesto VII, por ejemplo clorhídrico, sulfámico, sulfúrico,
10 oxálico, benzoico, succínico, acético, nítrico, cítrico y
similares. Por comodidad y economía, normalmente preferimos
utilizar el compuesto II en forma de su hidrocioruro.

La reacción de los compuestos VII y VIII para producir
el compuesto I puede llevarse a cabo en cualquier disolven-
15 te orgánico inerte tal como un alcohol, acetonitrilo, dimetil-
formamida, dimetilsulfóxido, acetona o similares. Preferimos
efectuar la reacción en un alcohol como etanol o 2-propanol.

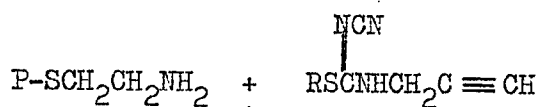
La temperatura de reacción no es crítica; la reacción
puede efectuarse a temperaturas de 0° a 200° aproximadamen-
20 te. A temperaturas bajas la reacción es lenta mientras que
las temperaturas elevadas normalmente conducen a productos
menos puros debido a la descomposición y a la formación de
productos secundarios. Normalmente se prefiere efectuar la
reacción a la temperatura ambiente.

25 La reacción de los compuestos VII y VIII para produ-
cir el compuesto I se lleva a cabo preferiblemente en presen-
cia de una base, que facilita la reacción actuando como acep-
tor de ácido. Las bases adecuadas para uso en esta reacción
son bases orgánicas o inorgánicas como NaOH, KOH, LiOH, tri-
30 etilamina, dimetilaminina, etóxido sódico y similares.

1 Este procedimiento es ilustrado por el esquema de
reacción IV dado a continuación:

ESQUEMA IV

5

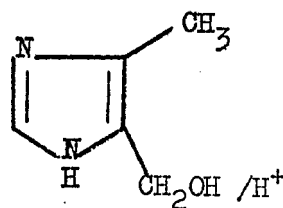


- 1) calor
- 2) desbloqueo

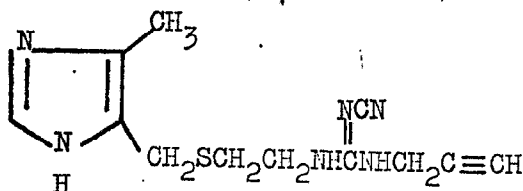
10



15



20



25

El sustituyente P puede ser cualquiera de los grupos protectores sulfhidrilo adecuados y conocidos en la técnica.

30

Según se emplea aquí el término sal de adición de ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable significa la mono-o di-sal de un compuesto de esta invención con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Tales ácidos son bien conocidos e incluyen el clorhídrico, bromhídrico,

1 drico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fu-
márico, succínico, oxálico, benzoico, metanosulfónico, etano-
sulfónico, bencenosulfónico, acético, propiónico, tartárico,
5 cítrico, canforsulfónico y similares. Las sales se producen
mediante métodos conocidos en la técnica.

Para uso terapéutico los compuestos farmacológica-
mente activos de esta invención se administran normalmente
como composiciones farmacéuticas que comprenden como ingre-
diente activo esencial por lo menos uno de tales compuestos
10 en la forma básica o en la forma de una sal de adición de
ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, asociado con un
vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse
se por vía oral, parenteral o rectal, mediante supositorio.
15 Pueden emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas.
Así, si se emplea un vehículo sólido la preparación puede es-
tar en forma de tableta situada en una cápsula de gelatina
endurecida, en polvo o en forma de pastilla, o en forma de
gragea. Si se emplea un vehículo líquido la preparación pue-
20 de presentarse en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gela-
tina, solución estéril para inyección o una suspensión líquida
acuosa o no acuosa. Las composiciones farmacéuticas se
preparan mediante técnicas convencionales apropiadas para la
preparación deseada.

25 Preferiblemente, cada unidad de dosificación con-
tiene al ingrediente activo en una cantidad que oscila de
aproximadamente 50mg hasta aproximadamente 250 mg, y la for-
ma más preferida oscila entre aproximadamente 100 mg. y 200
mg. El ingrediente activo se administra preferiblemente en
30 dosis iguales, de dos a cuatro veces al día. El régimen de

1 dosificación diaria es preferiblemente de 250mg. a 1.000 mg
y más preferiblemente de 500mg a 750mg. aproximadamente.

Los antagonistas de los receptores de histamina H₂ re-
sultan eficaces inhibidores de la secreción gástrica en los
5 animales y en el hombre, Brimblecombe y colaboradores, J.Int.
Med.Res., 3, 86 (1975). La evaluación clínica del antagonis-
ta de receptores de histamina H₂ cimetidina ha demostrado que
se trata de un agente terapéutico eficaz en el tratamiento
de las úlceras pépticas, Gray y colaboradores, Lancet, 1
10 (8001), 4 (1977). Se ha comparado el compuesto preparado en
los Ejemplos 1 y 2 (denominado en adelante BL-5641) con la
cimetidina en diversos ensayos y se ha demostrado que es más
potente que la cimetidina tanto como antagonista de los recep-
tores de histamina H₂ en el atrio de cobaya aislado como como inhi-
15 bidor de la secreción gástrica en las ratas y perros. Además,
los estudios de secreción gástrica en perros indican que el
BL-5641 presenta una actividad de mayor duración que la cime-
tidina a dosis iguales.

20 Análisis del antagonismo de los receptores de histamina H₂
en el atrio aislado de cobaya

La histamina produce aumento del ritmo de contracción
del atrio derecho aislado de cobaya, que bate espontáneamente,
cuyos aumentos están relacionados con la concentración. Black
y colaboradores, Nature, 236, 385 (1972), describen los recep-
25 tores implicados en este efecto de la histamina como recep-
tores H₂ de la histamina cuando registran las propiedades de la
burimamida, un antagonista competitivo de estos receptores.
Subsiguientes investigaciones por Hughes y Coret, Proc.Soc.
Exp.Biol.Med., 148, 127 (1975) y Verma y McNeill, J.Pharmacol.
30 Exp.Ther., 200, 352 (1977), apoyan la conclusión de Black y

1 colaboradores de que el efecto cromotrópico positivo de la
histamina en atrio derecho aislado de cobaya es mediado a
través de los receptores H_2 de la histamina. Black y colabo-
5 radores, Agents and Actions, 3, 133 (1973) y Brimblecombe y
colaboradores, Fed.Proc., 35, 1931 (1976), han utilizado atrio
derecho aislado de cobaya como medio de comparar las activi-
dades de los antagonistas de los receptores H_2 de histamina.
Los presentes estudios comparativos se realizaron utilizando
una modificación del procedimiento descrito por Reinhardt y
10 colaboradores, Agents and Actions, 4, 217 (1974).

Unos cobayas machos de la variedad Hartley (350-450 g)
se sacrificaron mediante un golpe en la cabeza. Se extirpó
el corazón y se colocó en una placa Petri de solución de
15 Krebs modificada oxigenada (95 % O_2 , 5 % CO_2) (g/litro: NaCl
6,6, KCl, 0,35, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,295, KH_2PO_4 0,162, $CaCl_2$ 0,238,
NaHCO₃ 2,1 y dextrosa 2,09). El atrio derecho batiendo espon-
táneamente fué diseccionado de los otros tejidos y se unió
a cada extremo un hilo de seda (4-0). El atrio se suspendió
20 en una cámara muscular de 20 ml conteniendo solución de Krebs
modificada oxigenada mantenida a 32°C. Se registraron isométrica-
mente las contracciones atriales mediante un transductor de
desplazamiento de fuerza Grass FT 0,03 y se registraron la
fuerza y el ritmo de contracción con un dinógrafo Beckman RP.

25 Se aplicó al atrio una tensión de descanso de 1 g y se
dejó equilibrar durante una hora. Al final del periodo de
equilibración, se agregó al baño una concentración submáxima
de dihidrocloruro de histamina ($3 \times 10^{-6} M$) y se lavó para im-
30 primar el tejido. Después se agregó histamina al baño de
forma acumulativa utilizando intervalos de $1/2 \log 10$ para
dar unas concentraciones molares finales en el baño de 1 x

1 10^{-7} a 3×10^{-5} . El aumento de ritmo atrial inducido por la
histamina se dejó llegar a un valor constante antes de agre-
gar la siguiente concentración sucesiva. La respuesta máxima
se produjo invariablemente a una concentración de 3×10^{-5} M.
5 La histamina se lavó varias veces y el atrio se dejó volver
al ritmo de control. Después se agregó el compuesto de ensayo
(1×10^{-5} M) y al cabo de 30 minutos de incubación se repitió
la respuesta a la concentración de histamina añadiendo mayo-
res concentraciones según eran requeridas.

10 Los valores DE_{50} de la histamina (concentración de his-
tamina que aumenta el ritmo de contracción hasta el 50 % del
máximo) y los límites de confianza al 95 % antes y después
del compuesto de ensayo se determinaron por análisis de regre-
sión como ha descrito Finney, Probit Analysis, tercera edi-
15 ción, Cambridge (1971). Los factores de desplazamiento de
la curva de concentración y de respuesta se calcularon como
sigue:

$$\text{Factor de desplazamiento} = \frac{DE_{50} \text{ histamina + Compuesto}}{DE_{50} \text{ histamina sola}}$$

20 El factor obtenido para el BL-5641 se expresó entonces
como una relación con respecto al factor obtenido para la
cimetidina.

$$\text{Relación de actividad} = \frac{\text{Factor de desplazamiento del BL-5641} - 1}{\text{Factor de desplazamiento de la cimetidina} - 1}$$

25 Los resultados obtenidos en estos estudios se encuentran
en la Tabla I. La cimetidina y el BL-5641 desplazaron a la
curva de respuesta a la concentración de histamina hacia la
derecha en un factor de 6,6 y 32,7 respectivamente. Basándo-
se en los factores de desplazamiento de la curva de respues-
ta a la concentración, el BL-5641 es alrededor de 5,7 veces
30 más activo que la cimetidina como antagonista de los recepto

1 res H₂ de la histamina en el atrio derecho aislado de cobaya.

TABLA I

Actividad relativa de la cimetidina y del BL-5641 en atrio
derecho aislado de cobaya

Compuesto	N	Concentración	DE ₅₀ de la histamina con 95% de límites de confianza (µg/ml)	Factor de desplazamiento en la curva de respuesta a la concentración	Relación de actividad
Control de histamina	3		0,21 (0,18-0,25)	-	-
Cimetidina	3	1 x 10 ⁻⁵ M	1,39 (1,08-1,85)	6,6	1,9
Control de histamina	2		0,38 (0,27-0,53)	-	-
BL-5641	2	1 x 10 ⁻⁵ M	12,44 (7,81-20,28)	32,7	5,7

N = número de experimentos.

15 Determinación de la actividad antisecretora gástrica en la rata (Shay) de píloro ligado durante 2 horas

20 El procedimiento de ligadura pilórica en la rata fué puesto a punto por Shay y colaboradores, Gastroenterology, 5, 53 (1945) para el estudio de las úlceras gástricas perforantes; sin embargo, a medida que el método fué haciéndose conocido, también se empleó como medio de estudio de la secreción gástrica en la rata, Shay y colaboradores, Gastroenterology, 26, 906 (1954), Brodie, D.A., Am.J.Dig.Dis., 11, 231 (1966). Actualmente se utiliza una modificación de este procedimiento para evaluar la actividad antisecretora gástrica de los compuestos.

25 Se utilizan ratas macho Long Evans de 280-300 g. Los animales se introducen en jaulas individuales y se mantienen en ayunas durante 24 horas con libre acceso al agua. Bajo anestesia con éter, se alcanza el estómago a través de una incisión en la línea central y se coloca alrededor del píloro una li-

30

1 gadura con hilo de algodón. Después de cerrar la herida, se
interrumpe la administración de éter y se administran intra-
peritonealmente BL-5641, cimetidina o vehículo, a un volumen
de 1 mg/kg. El BL-5641 y la cimetidina se solubilizan con
5 un equivalente de HCl y se llevan al volumen adecuado con
agua. Los animales se devuelven a sus jaulas de las que se
han sacado las botellas de agua y 2 horas más tarde se sacri-
fican con éter. Se extirpa el estómago y se escurre el jugo
gástrico de 2 horas en un tubo de ensayo graduado para la
10 determinación del volumen. La acidez valorable se mide valo-
rando una muestra de 1 ml hasta pH 7,0 con NaOH 0,02N, em-
pleando una autobureta y un pehachímetro electrométrico (ra-
diómetro). La producción de ácido valorable se calcula en mi-
croequivalentes multiplicando el volumen en mililitros por
15 la concentración de ácido en miliequivalentes por litro. El
porcentaje de inhibición de la producción de ácido se calcula
como sigue:

$$\% \text{ de inhibición de la producción de ácidos} = \frac{\text{Producción de ácido en el control} - \text{Producción de ácido con la droga}}{\text{Producción de ácido en el control}} \times 100$$

Los resultados obtenidos con el BL-5641 y la cimetidina se encuentran en la Tabla II.

Estos resultados indican que, en el preparado de rata de píloro ligado durante 2 horas, el BL-5641 es por lo menos tan potente como la cimetidina en lo que se refiere a la inhibición de la producción de ácidos gástricos.



TABLA II

Efecto del BL-5641 y de la cimetidina sobre la producción de ácidos gástricos en la rata con el píloro ligado durante

2 horas

Compuesto	Dosis (ip) ^a		% de inhibición de la producción de ácido	DE ₅₀ : μ moles/kg
	les/kg	mg/kg		
BL-5641	40	11,1	80	
	20	5,53	61	~11
	10	2,76	37	
Cimetidina	40	10	66	
	20	5	60	~14
	10	2,5	40	
	5	1,25	34	

^a

Se emplearon por lo menos 5 animales para cada dosis.

Determinación de la actividad antisecretora gástrica en el perro con fístula gástrica

Se insertaron unas cánulas de acero inoxidable del tipo Thomas [Thomas, J.E., Proc.Soc.exp.Biol.Med., 46, 260 (1941)] en el estómago de unos perros mestizos (10-12 kg), recién horadados hasta el área glandular pilórica cerca de la curvatura mayor para formar una fístula gástrica crónica. Los animales se dejaron recuperar durante 2 meses como mínimo antes de realizar ninguna prueba. Los perros se mantuvieron en ayunas durante la noche (alrededor de 18 horas) con agua a placer antes de cada experimento. Los perros se colocan en un cabestrillo y se inserta en una vena de la pata, para administrar la droga, un catéter de aguja interna de 8" (20,3 cm) (C.R. Baird, Inc.) con una aguja de calibre 17 de 2" (5 cm). Las secreciones gástricas se recogen cada 15 minutos por drenaje

1 gravitatorio desde la cánula abierta. Las secreciones basa-
les se recogen durante dos periodos consecutivos de 15 minu-
tos y si éstas resultan ser excesivas (superiores a 4 ml/15
5 minutos; pH inferior a 5,0), no se utiliza ese animal. Se si-
gue una modificación del procedimiento descrito por Grossman
y Konturek, Gastroenterology, 66, 517 (1974). Inmediatamente
después de la segunda recogida basal, se infunde histamina
(100 µg/kg/hora) durante 90 minutos con una bomba de infusión
Harvard, a un volumen de 6 ml/hora. En este momento, se inyec-
10 ta rápidamente BL-5641, cimetidina (solubilizados con un equi-
valente de HCl y llevados a un volumen adecuado con solución
salina normal) o solución salina normal (la inyección se rea-
liza dentro de los 30 segundos) a un volumen de 0,1 ml/kg y
después se prosigue la infusión de histamina durante 150 mi-
15 nutos más (el tiempo total de infusión es de 4 horas). Se mi-
de con una precisión de 0,5 ml cada muestra de jugo gástrico
tomada cada 15 minutos y se mide la acidez valorable frente
a NaOH 0,02N (punto final pH 7,0) con una autobureta y un
20 pehachímetro (radiómetro). El porcentaje de inhibición de la
producción de ácido se calcula como se ha descrito en el pro-
cedimiento de la rata de píloro ligado.

Se administraron dosis equimoleculares de BL-5641 y ci-
metidina a 5 perros diferentes y los resultados obtenidos se
encuentran en la Tabla III.

25

30

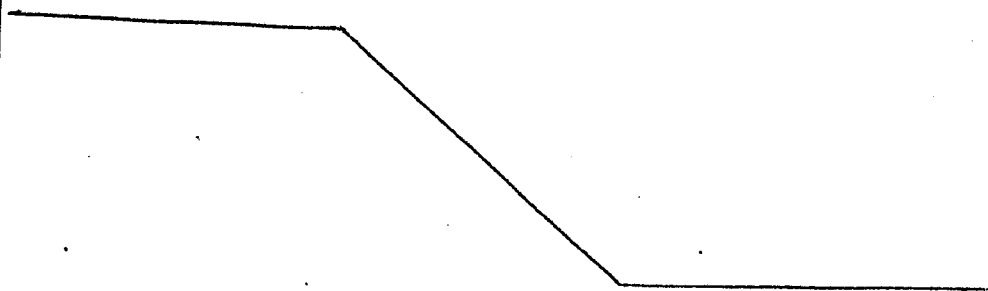


TABLA III

Efecto del BL-5641 y de la cimetidina sobre la producción de ácido gástrico en perros conscientes con fistula gástrica

Droga y dosis (μ moles/kg i.v.)	Perro n°	% de inhibición de la producción de ácido (N = 1)							
		15	30	45	60	75	90	105	120 min.
BL-5641 (12)	24136	66	99	99	59	99	93	91	73
cimetidina (12)	24136	63	99	89	76	54	48	41	14
BL-5641 (6)	22619	82	99	99	95	78	76	52	53
cimetidina (6)	22619	84	96	73	67	65	54	40	32
BL-5641 (3)	23606	60	59	36	34	32	42	24	0
cimetidina (3)	23606	43	27	15	0	17	38	8	0
BL-5641 (1,5)	24895	82	72	53	49	33	7	0	0
cimetidina (1,5)	24895	73	57	60	29	0	18	0	0
BL-5641 (0,75)	23553	51	38	28	28	31	43	42	46
cimetidina (0,75)	23553	50	10	24	17	35	27	25	19

1

5

10

15

20

25

30

TABLA III

Efecto del BL-5641 y de la cimetidina sobre la producción de ácido gástrico en
gástrica

	Droga y dosis (μ moles/kg i.v.)	Perro n°	% de inhibición de la producción				
			15	30	45	60	75
5	BL-5641 (12)	24136	66	99	99	99	99
	cimetidina (12)	24136	63	99	89	76	54
	BL-5641 (6)	22619	82	99	99	95	78
10	cimetidina (6)	22619	84	96	73	67	65
	BL-5641 (3)	23606	60	59	36	34	32
	cimetidina (3)	23606	43	27	15	0	17
	BL-5641 (1,5)	24895	82	72	53	49	33
	cimetidina (1,5)	24895	73	57	60	29	0
15	BL-5641 (0,75)	23553	51	38	28	28	31
	cimetidina (0,75)	23553	50	10	24	17	35

20

25

30

TABLA III

Producción de ácido gástrico en perros conscientes con fístula
gástrica

Inhibición de la producción de ácido (N = 1)

	<u>60</u>	<u>75</u>	<u>90</u>	<u>105</u>	<u>120 min.</u>
3	99	99	93	91	73
3	76	54	48	41	14
3	95	78	76	52	53
3	67	65	54	40	32
5	34	32	42	24	0
5	0	17	38	8	0
3	49	33	7	0	0
3	29	0	18	0	0
3	28	31	43	42	46
4	17	35	27	25	19

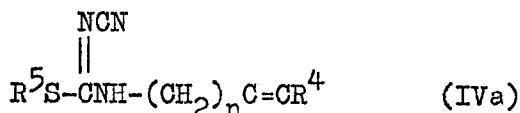
1 El BL-5641 y la cimetidina producen un efecto inhi
bitorio inmediato en la salida del ácido gástrico. Sin embar
5 go el grado de inhibición en dosificaciones equimolares es
consistentemente superior y de mayor duración con el BL-5641
que con la cimetidina. Estos resultados indican que el BL-
5641 es más potente y/o de actividad más duradera que la ci-
metidina, como inhibidor de salida de ácido gástrico induci-
do por histamina en el perro.

10 En otro aspecto esta invención se refiere a inter-
medios de fórmula:



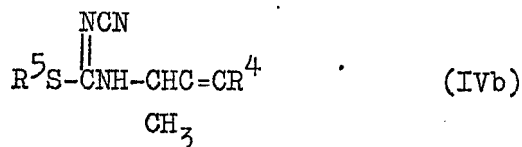
15 donde R¹ es un grupo alquililo de cadena lineal o ramifica-
da que contiene de 3 a 9 átomos de carbono y R⁵ es un alqui-
lo inferior, fenilalquilo, o fenilo que contiene 1 o 2 sus-
tituyentes independientemente seleccionados de nitro, cloro
y bromo y sales de adición de ácido del mismo.

20 Un intermediario preferido es un compuesto de fór-
mula:



donde R⁴ y n son como se definen anteriormente o una sal de
adición de ácido del mismo.

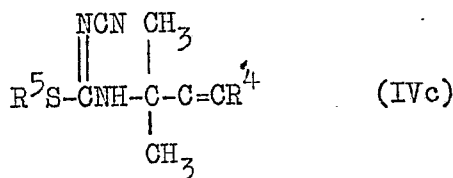
25 Otro intermediario preferido es un compuesto de
fórmula:



30 donde R⁴ es como se define anteriormente o una sal de adi-
ción de ácido del mismo.

Aún otro intermediario preferido es un compuesto

1 de fórmula:



5 donde R⁴ es como se define anteriormente o una sal de adición de ácido del mismo.

10 Un intermediario más preferido es un compuesto de fórmula IVa, IVb, o IVc, en el que R⁵ es alquilo inferior o una sal de adición de ácido del mismo.

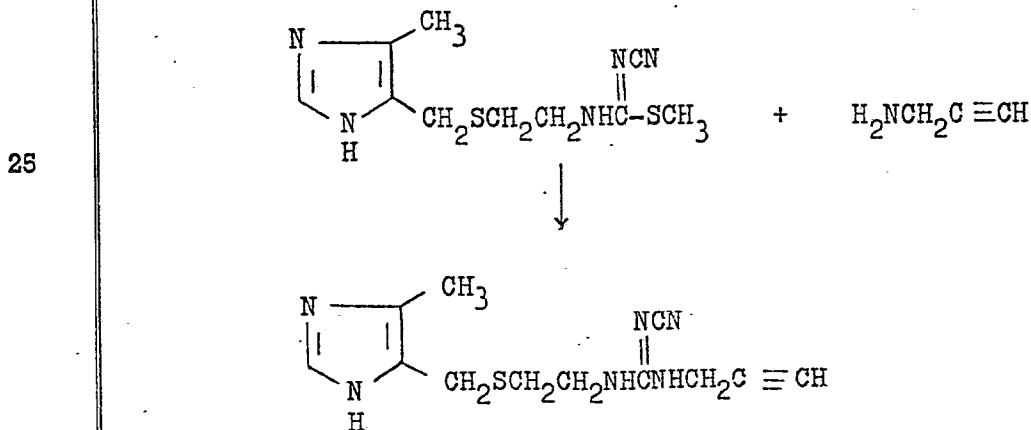
Un intermediario más preferido aún es un compuesto de fórmula IVa, IVb, ó IVc, en el que R⁵ es metilo o una sal de adición de ácido del mismo.

15 El intermediario más preferido es N-ciano-N''-(2-propin-1-ilo)-S-metil-isotiourea o una sal de adición de ácido del mismo.

La invención es ilustrada pero en modo alguno limitada por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

20 N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-propargilguanidina



1 Se agita a reflujo durante 65 horas una mezcla de 3,00
g (0,0111 moles) de N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)me-
5 tilitio]etil]-S-metil-isotiourea y 2,50 g (0,045 moles) de pro-
pargilamina en 60 ml de acetonitrilo y después se calienta
en una vasija a presión de acero inoxidable a 120-130° duran-
te 38 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se separa por
10 decantación de un alquitrán y después se evapora para dar
3,57 g de una goma. Este material se coloca sobre gel de síli-
ce (100-200 mallas) y se eluye con una mezcla de 97 partes de
cloruro de metileno y 3 partes de metanol. El producto obteni-
do de una fracción central se cristaliza por trituración bajo
acetónitrilo y después se recrystaliza de acetónitrilo para
15 dar 0,236 g (7,7 %) del compuesto del título, p.f. 146-149,5°

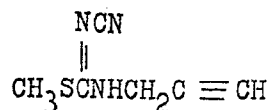
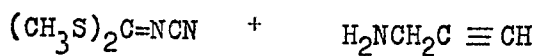
15 Análisis para $C_{12}H_{16}N_6S$:

Calculado : C, 52,15; H, 5,83; N, 30,41

Encontrado: C, 51,86; H, 5,81; N, 30,70

EJEMPLO 2

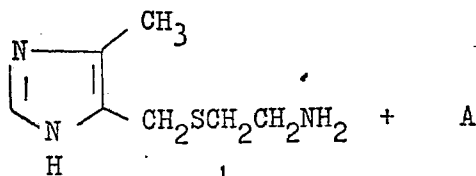
20 N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metilitio]etil]-N"-pro-
pargilguanidina



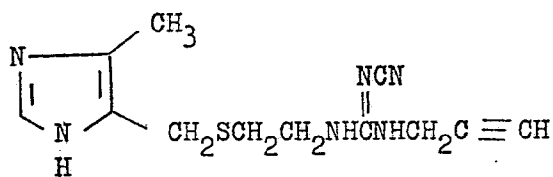
A

30

1



5



10

a. N-Ciano-N'-propargil-S-metil-isotiourea (A)

15

Se agita a reflujo durante 4 horas una solución de 16,00 g (0,109 moles) de cianoditioiminocarbonato de dimetilo y 6,03 g (0,109 moles) de propargilamina en 320 ml de acetoni-trilo y después se agita a 25° durante 12 horas. Mediante el tratamiento adecuado se obtienen 13,58 g (81 %) del compues-to del título A, p.f. 160-164°.

20

b. N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N"-propargilguanidina

25

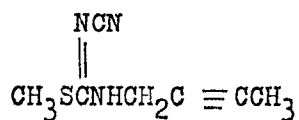
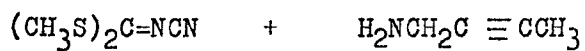
Se calienta a reflujo durante 64 horas una solución de 11,71 g (0,0765 moles) de A y 13,10 g (0,0765 moles) de 2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etilamina en 250 ml de me-tanol. Se separa el disolvente por evaporación, el residuo se coloca sobre gel de sílice (100-200 mallas) y se cromato-grafía por elución con gradiente empleando cloruro de metile-no/metanol; las últimas fracciones dan 4,0 g del compuesto del título. Por recristalización de acetonitrilo se obtiene el producto purificado, p.f. 150-152,5°, idéntico (IR, RMN,

30

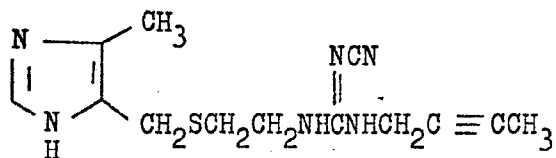
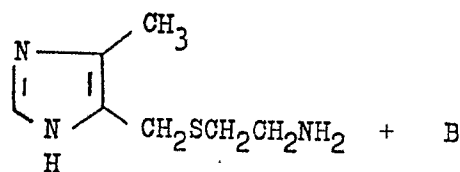
1 CCF) al producto preparado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

5 N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(2-bu-
tin-1-il)guanidina



B



30

1

a. N-(2-Butin-1-il)-N'-ciano-S-metilisotiourea (B)

5

Se agita a 25° durante media hora y después a reflujo durante 2,5 horas una solución de 10,00 g (0,0684 moles) de cianoditioiminocarbonato de dimetilo y 4,73 g (0,0684 moles) de 2-butin-1-amina en 200 ml de acetonitrilo. Se enfría la mezcla y después se filtra para dar el compuesto del título B, p.f. 180-183°.

10

b. N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(2-butin-1-il)guanidina

15

Se calienta a reflujo durante 40 horas una solución de 6,82 g (0,0407 moles) de B y 6,98 g (0,0407 moles) de 2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etilamina en 140 ml de metanol. Por tratamiento y cromatografía como se ha descrito en el Ejemplo 2, se obtiene el compuesto del título. Cuando este último se prepara por el procedimiento general del Ejemplo 1, funde a 128-130°.

20

EJEMPLO 4

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(3-butin-1-il)guanidina

25

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 1 a excepción de que la propargilamina utilizada allí se sustituye por una cantidad equimolecular de 3-butin-1-amina, obteniéndose así el producto del título.

30

EJEMPLO 5

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(4-pentin-1-il)guanidina

1 Se repite el procedimiento general del Ejemplo 1 a
excepción de que la propargilamina allí utilizada se susti-
tuye por una cantidad equimolecular de 4-pentin-1-amina,
obteniéndose así el producto del título, p.f. 99-103°.

5 EJEMPLO 6

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(2-
metil-3-butin-2-il)guanidina

10 Se repite el procedimiento general del Ejemplo 3 a ex-
cepción de que la 2-butin-1-amina allí utilizada se sustituye
por una cantidad equimolecular de 1,1-dimetilpropargilami-
na, obteniéndose así el producto del título.

EJEMPLO 7

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(3-
butin-2-il)guanidina

15 Se repite el procedimiento general del Ejemplo 3 a
excepción de que la 2-butin-1-amina allí utilizada se sustituye
por una cantidad equimolecular de 1-metilpropargilamina,
obteniéndose así el producto del título.

EJEMPLO 8

20 N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(2-
butin-1-il)guanidina

25 Se agita a reflujo durante 40 horas una mezcla de 3,00
g (0,0111 moles) de N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)me-
tiltio]etil]-S-metilisotiourea y 3,07 g (0,0445 moles) de 2-
butin-1-amina en 60 ml de propionitrilo. El análisis por cro-
matografía en capa fina de una parte alícuota de la mezcla de
reacción muestra trazas de la isotiourea de partida, de manera
que la mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas más y des-
pués se agita a la temperatura ambiente durante 64 horas. El
30 disolvente (junto con el exceso de amina) se separa a presión

1 reducida y la goma residual se coloca sobre gel de sílice
(100-200 mallas) y se eluye con una mezcla de 97 partes de
cloruro de metileno y 3 partes de metanol. Se combinan las
fracciones centrales y se evaporan para dar 1,81 g de una
5 goma amarilla. La goma se disuelve en 20 ml de acetato de
etilo y se cristaliza a -15°C. El sólido amarillo pálido re-
sultante (1,2 g) se disuelve en 11 ml de acetonitrilo calien-
te y se recrystaliza a -15°C; rendimiento: 1,072 g, p.f.
128-130°C.

10

Análisis para $C_{13}H_{18}N_6S$:

Calculado : C, 53,77; H, 6,25; N, 28,94; S, 11,08

Encontrado: C, 53,72; H, 6,29; N, 29,62; S, 11,34.

EJEMPLO 9

15

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(3-bu-
tin-1-il)guanidina

20

Se agita a reflujo durante 40 horas una mezcla de 3,00
g (0,0111 moles) de N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metil-
tio]etil]-S-metilisotiourea y 3,13 g (0,0453 moles) de 3-bu-
tin-1-amina en 60 ml de propionitrilo. Se evapora el disolven-
te para dar 5,40 g de un jarabe que se coloca sobre 70 g de
gel de sílice de 100-200 mallas y se cromatografía por elución
con gradiente empleando cloruro de metileno/metanol.

25

<u>Fracción</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Volumen</u>	<u>Peso</u>
1	99 CH_2Cl_2 /1 MeOH	100 ml	-
2	"	70 ml	-
3	"	50 ml	0,117 g
4	"	30 ml	-
5	"	75 ml	0,067 g
6	"	150 ml	0,080 g
7	"	325 ml	0,168 g

30

	<u>Fracción</u>	<u>Eluyente</u>	<u>Volumen</u>	<u>Peso</u>
1	8	98 CH ₂ Cl ₂ /2 MeOH	50 ml	-
	9	"	150 ml	0,125 g
	10	"	250 ml	0,811 g
5	11	"	250 ml	0,72 g
	12	97 CH ₂ Cl ₂ /3 MeOH	175 ml	0,125 g
	13	"	225 ml	0,133 g
	14	"	-	0,027 g
	15	"	225 ml	0,002 g
10	16	"	200 ml	
	17	95 CH ₂ Cl ₂ /5 MeOH	250 ml	0,035 g
	18	"	250 ml	0,236 g

La cromatografía en capa fina (gel de sílice , 90 CH₂Cl₂/10 MeOH) indica que las fracciones 9-12 son puras y deben ser combinadas. Las fracciones 1 a 8 presentan impurezas que se mueven rápidamente. Las fracciones 13 y 14 presentan algunas impurezas arrastradas. Se combinan las fracciones 9 a 12 y se evaporan hasta 1,72 g de una goma amarilla. La goma se disuelve en 11 ml de nitrometano y se cristaliza a -15°C (1,18 g de un sólido amarillo pálido), que se recristaliza de 9 ml de nitrometano para dar 0,987 g de producto, p.f. 86-89°C (se ablanda a 85°C). Los espectros infrarrojo y de RMN (100 MHz) son limpios y concuerdan con la estructura deseada. El espectro de RMN indica que el producto está solvatado con aproximadamente 0,08 moles de nitrometano.

25 Análisis para C₁₃H₁₈N₆S.0,08(CH₃NO₂):

Calculado : C, 53,21; H, 6,22; N, 28,84; S, 10,86

Encontrado: C, 52,68, 52,87; H, 6,28, 6,02; N, 29,39,

29,50; S, 11,22.

30

EJEMPLO 10

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(4-pentin-1-il)guanidina

Se agita a reflujo durante 24 horas una mezcla de 3,00 g (0,0111 moles) de N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-S-metilisotiourea y 3,69 g (0,0445 moles) de 4-pentin-1-amina en 60 ml de acetonitrilo y después se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 96 horas. El disolvente y el exceso de amina se separan a presión reducida y la goma amarilla residual se purifica por cromatografía sobre 50 g de gel de sílice de 100-200 mallas, utilizando elución con gradiente con cloruro de metileno/metanol (99:1-96:4). La cromatografía en capa fina indica que las fracciones centrales son puras y éstas se combinan y evaporan para dar 1,91 g de una goma amarilla que se cristaliza a -15°C de 18 ml de acetato de etilo. El sólido blanco resultante (1,25 g) se recristaliza a -15°C de 10 ml de acetonitrilo para dar 1,063 g de producto, p.f. 99-103°C.

Análisis para $C_{14}H_{20}N_6S$:

Calculado : C, 55,24; H, 6,52; N, 27,61; S, 10,53

Encontrado: C, 55,43; H, 6,58; N, 28,26; S, 10,97.

EJEMPLO 11

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-propargilguanidina

Se agita a reflujo durante 20,5 horas, bajo atmósfera de nitrógeno a presión positiva (barrido con nitrógeno) una mezcla de 10,0 g (0,0371 moles) de N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-S-metilisotiourea y 20 ml (0,325 moles) de propargilamina destilada en 50 ml de metanol. El disolvente y el exceso de amina se separan después por eva

1 poración para dar un aceite pardo amarillento que cristaliza
rápidamente. Por trituración del producto crudo bajo 30 ml
de isopropanol se obtiene el compuesto del título en forma
de sólido friable blanquecino (8,11 g, 79 %), p.f. 146-148,5°.

5

EJEMPLO 12

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N"-pro-
pargilguanidina

Se agita a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno a pre-
sión positiva (barrido con nitrógeno), durante 22 horas, una
10 mezcla de 100 g (0,371 moles) de N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-
imidazolil)metiltio]etil]-S-metilisotiourea y 150 ml (2,44 mo-
les) de propargilamina destilada en 500 ml de metanol. Se
enfria la mezcla de reacción y el disolvente y el exceso de
amina se separa por evaporación para dar un aceite ambarino
15 que cristaliza rápidamente. El producto crudo se tritura ba-
jo 250 ml de isopropanol, se enfria a 0° durante 2 horas y
se recoge por filtración. La torta del filtro se lava con iso-
propanol frío y se seca a vacío sobre P₂O₅ durante 16 horas.
El producto del título seco es un sólido denso casi blanco;
20 rendimiento: 73,5 g (71,7 %), p.f. 147-149°.

EJEMPLO 13

Recristalización de N-ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)me-
tiltio]etil]-N"-propargilguanidina

25 Los productos finales obtenidos en los Ejemplos 11 y
12 se combinan (peso total 81,3 g), se disuelven en 1000 ml
de isopropanol caliente, se filtran a través de "Super-Cel"
y se dejan enfriar a la temperatura ambiente durante unas 68
horas. El producto cristalino resultante se recupera por fil-
tración, se lava con isopropanol frío, se pulveriza y se seca
30 en un desecador caliente bajo alto vacío durante unas 45 horas.

1 Rendimiento: 72,4 g (89 % de recuperación), p.f. 149-151°.
El análisis por cromatografía de líquido a alta presión indi-
ca que la pureza es alrededor de 99,5 %. El espectro de RMN
5 (100 MHz) es limpio y concordante.

Análisis para $C_{12}H_{16}N_6S$:

Calculado : C, 52,15; H, 5,83; N, 30,41; S, 11,60

Encontrado: C, 52,42; H, 5,94; N, 30,51; S, 11,35.

10 Los rendimientos mejorados de N-ciano-N'-{2-[(4-
metil-5-imidazolil)metiltio]etil}-N"-propargilguanidina ob-
tenidos mediante la utilización de las condiciones descritas
anteriormente se representa en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 14

N-ciano-N'-(2-metil-3-butin-2-ilo)-S-metil-isotiurea

15 Se agita a temperatura de reflujo durante 13 días
una solución de dimetilcianoditioimidocarbonato (9,0g, 0,615
moles) y 1,1-dimetilpropargilamina (90 % de amina, resto de
agua, 5,68 g, 0,0615 moles) en acetonitrilo (125 ml.). La
mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo
20 se cromatografía en columna de gel de sílice. La fracciones
apropiadas se combinan y el producto se recristaliza a partir
de tolueno para dar el producto del título, p.f. 128-130,5°C.

Análisis para $C_8H_{11}N_3S$:

Calculado: C, 53,01; H, 6,11; N, 23,18; S, 17,69

25 Encontrado: C, 52,89; H, 6,13; N, 23,15; S, 17,65

Ejemplo 15

N-ciano-N'-(2-propin-1-ilo)-S-bencil-isotiurea

30 Se hace reaccionar dibencil cianoditioimidocarbonato (preparado mediante el procedimiento descrito en Ann,
355, 196 (1907) con alrededor de una cantidad equimolecular

1 de propargilamina según el procedimiento general del Ejem-
plo 14, y se produce de esta forma el producto del título.

Ejemplo 16

N-ciano-N'-(2-propin-1-ilo)-S-(2,4-Dinitrofenil)isotioiurea

5 Se hace reaccionar di(2,4-dinitrofenil) cianotioimidocarbonato (preparado a partir del 2,4-dinitrofluorobenceno y dipotasio cianoditioimidocarbonato) con una cantidad equimolecular aproximadamente de propargilamina según el procedimiento general del Ejemplo 14 y se produce de esta forma
10 el producto del título.

EJEMPLO 17

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(4-pentin-1-il)guanidina

15 A. N-Ciano-N'-(4-pentin-1-il)-N''-(2-mercaptoetil)guanidina

Se repiten los procedimientos generales del Ejemplo 14, etapas A y B, a excepción de que la propargilamina utilizada en la etapa A de dicho ejemplo se sustituye por una cantidad equimolecular de 4-pentil-1-amina, obteniéndose así
20 el producto del título.

B. N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-4-pentin-1-il)guanidina

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 14 C, a excepción de que la N-ciano-N'-propargil-N''-(2-mercaptoetil)guanidina allí utilizada se sustituye por una cantidad equimolecular de N-ciano-N'-(4-pentin-1-il)-N''-(2-mercaptoetil)guanidina, obteniéndose así el producto del título.
25

EJEMPLO 18

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(2-metil-3-butin-2-il)guanidina

30

1 A. N-Ciano-N'-(2-metil-3-butin-2-il)-N''-(2-mercaptoetil)guanidina

5 Se repiten los procedimientos generales del Ejemplo 14, etapas A y B, a excepción de que la propargilamina utilizada en la etapa A de dicho ejemplo se sustituye por una cantidad equimolecular de 1,1-dimetilpropargilamina, obteniéndose así el producto del título.

10 B. N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(2-metil-3-butin-2-il)guanidina

15 Se repite el procedimiento general del Ejemplo 14 C, a excepción de que la N-ciano-N'-propargil-N''-(2-mercaptoetil)guanidina allí utilizada se sustituye por una cantidad equimolecular de N-ciano-N'-(2-metil-3-butin-2-il)-N''-(2-mercaptoetil)guanidina, obteniéndose así el producto del título.

EJEMPLO 19

N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(3-butin-2-il)guanidina

20 A. N-Ciano-N'-(3-butin-2-il)-N''-(2-mercaptoetil)guanidina

25 Se repiten los procedimientos generales del Ejemplo 14, etapas A y B, a excepción de que la propargilamina utilizada en la etapa A de dicho ejemplo se sustituye por una cantidad equimolecular de 1-metilpropargilamina, obteniéndose así el producto del título.

30 B. N-Ciano-N'-[2-[(4-metil-5-imidazolil)metiltio]etil]-N''-(3-butin-2-il)guanidina

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 14, a excepción de que la N-ciano-N'-propargil-N''-(2-mercaptoetil)guanidina allí utilizada se sustituye en una cantidad equimolecular de N-ciano-N'-(3-butin-2-il)-N''-(2-mercaptoetil)guanidina, obteniéndose así el producto del título.

1 En resumen, la Patente de Invención que se solici
ta deberá recaer sobre las siguientes:

5

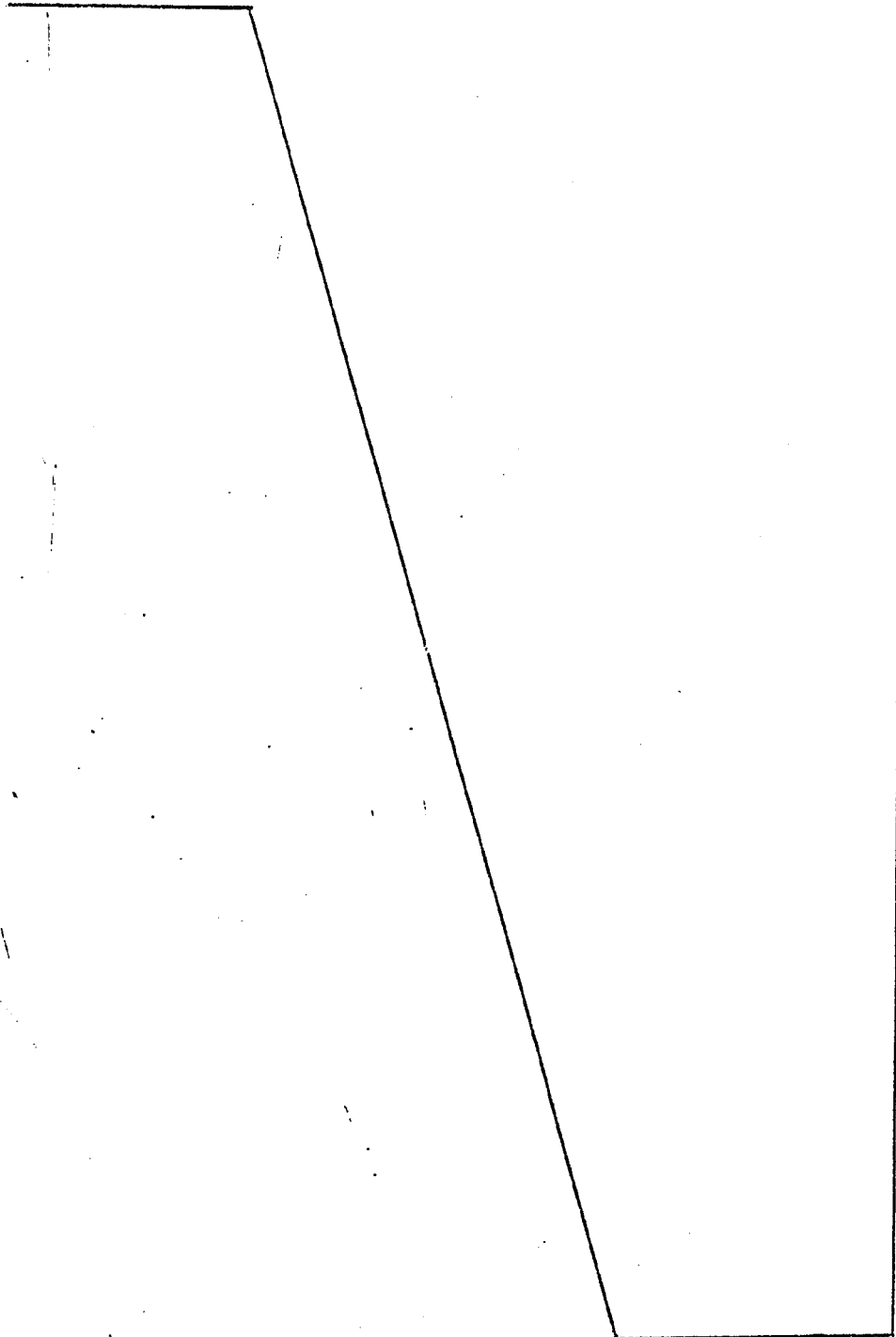
10

15

20

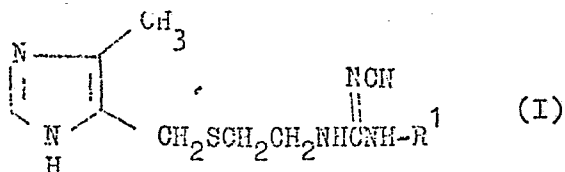
25

30

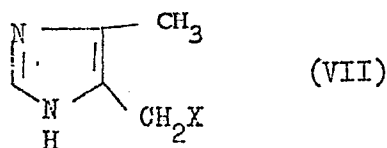


REIVINDICACIONES

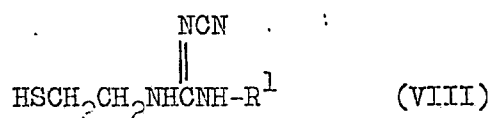
1. - Un procedimiento para la preparación de derivados de N-ciano-N"-alquilguanidinas de fórmula:



10 donde R¹ es un grupo alquililo de cadena lineal o ramificada, de 3 a 9 átomos de carbono, o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar en un disolvente orgánico inerte un compuesto de fórmula:



o una sal de adición de ácido del mismo, donde X es hidroxilo o un grupo saliente convencional, con un compuesto de fórmula:

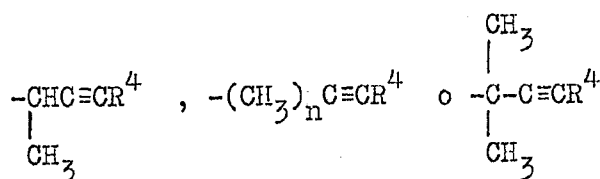


25 donde R¹ es el descrito anteriormente, y si se desea, convertir el producto resultante de fórmula I en forma básica o en forma de sal de adición de ácido en la correspondiente sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable o en la forma de base libre.

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es el grupo saliente convencional flúor, cloro, bromo, yodo, -O₃SR² donde R² es alquilo inferior, -O₃SR₃ donde R₃ es arilo o arilo sustituido, -O₃SF, acetoxi o 2,4-dinitrofenoxi.

1 3.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, donde se hacen reaccionar cantidades equimolares de los compuestos de fórmulas VII y VIII en presencia de una base.

5 4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹

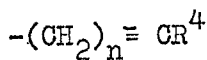


donde R⁴ es H o CH₃ y n es un número entero de 1 a 6.

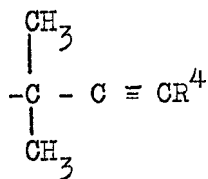
5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R¹ es



6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R¹ es



7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R¹ es



8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde R⁴ es -H.

9.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde R⁴ es -CH₃.

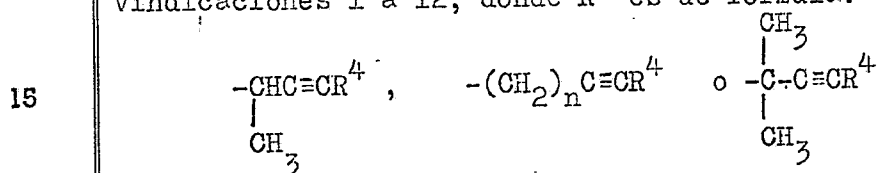
30 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la sal del compuesto de fórmula (I) es la sal de adi-

1 ción de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico
fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, succínico, oxálico,
acético, propiónico, tartárico, cítrico o canforsulfónico.

5 11.- Un procedimiento según la reivindicación 6,
donde n es 1 ó 2.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde se obtiene la sal de adición de ácido clorhídrico,
bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, malei
co, fumárico, succínico, oxálico, benzoico, metanosulfónico
10 etanosulfónico, bencenosulfónico, acético, propiónico, tartá
rico, cítrico o canforsulfónico.

13.- Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 a 12, donde R¹ es de fórmula:

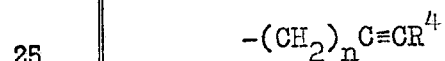


donde R⁴ es H o CH₃, y n es un número entero de 1 a 6.

14.- Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 12 y 13, donde R¹ es



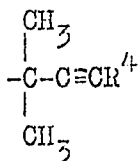
15.- Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 12 y 13, donde R¹ es



16.- Un procedimiento según la reivindicación 15,
donde n es 1 ó 2.

17.- Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 12 y 13 donde R¹ es

1



5

18.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, donde R⁴ es -H.

19.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, donde R⁴ es -CH₃.

10

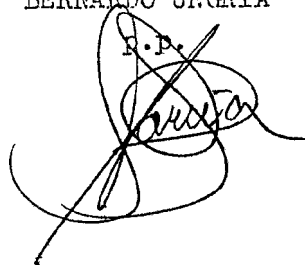
20.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE N-CIANO
-N"-ALQUILMILGUANIDINAS.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de cuarenta y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 1 de Marzo de 1.979
BERNARDO UNGERIA

20

R.P.


25

30