

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NÚMERO	484149	10 A1
	21		
	22 FECHA DE PRESENTACION	13 SET. 1978	

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

**ADICADO**  
**PATENTE DE INVENCION**

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
21737/78	24 de mayo de 1.978	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 285/08; A61K 31/425	480.894

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE TIADIAZOL.

71 SOLICITANTE (S)
1º.- IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.
2º.- ICI AMERICAS INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1º Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra
2º Concord Pike and New Murphy Road, Wilmington, Delaware, 19897. EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
TOBIAS OREGON YELLIN; DERRICK MICHAEL MANT.

73 TITULAR (ES)

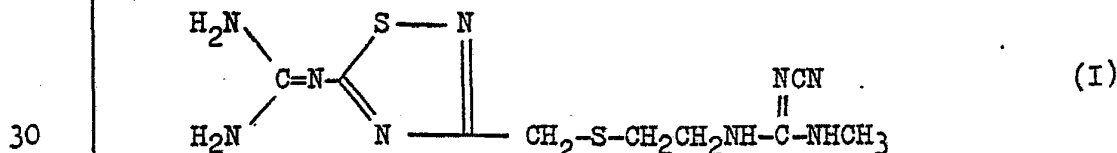
74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de tiadiazol que es un antagonico H-2 a la histamina y que exhiben la secreción de ácido gástrico.

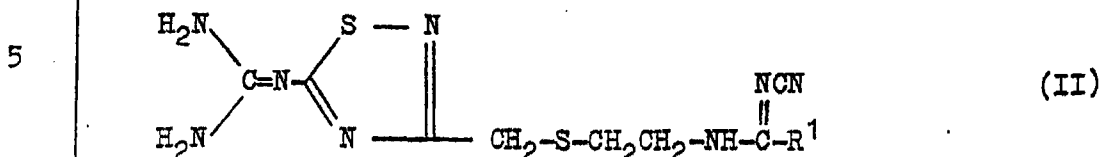
5 Se postula que la histamina compuesta fisiológicamente activa que ocurre naturalmente dentro del cuerpo de un animal puede combinarse, mientras ejerce su actividad, con ciertos receptores específicos, de los cuales existen por lo menos dos tipos diferentes y separados. El primero se ha llamado el receptor H-1, y la acción de la histamina en este receptor his-  
10 tamínico ha sido llamado el receptor H-2, y la acción de la histamina en este receptor es bloqueada por drogas tales como la cimetidina. Se sabe que uno de los resultados del bloqueo de la acción histamínica en el receptor H-2 es que inhibe la secreción de ácido gástrico y, por lo tanto, un compuesto que  
15 posee esta capacidad es útil en el tratamiento de úlceras pépticas y otras condiciones causadas o exacerbadas por la acidez gástrica.

Es conocido que existen receptores H-2 antagonicos a las histaminas que son derivados heterocíclicos que tienen  
20 una cadena lateral, al extremo de la cual se adhiere una urea, tiourea, guanidina o N-cianoguanidina. Ahora se ha descubierto que si un radical guanidino es sustituido en la posición 5 de un anillo 1,2,4-tiadiazol que porta una cadena lateral en la posición 3, se produce un compuesto que es un potente recep-  
25 tor H-2 antagonico a las histaminas.

Según la invención se proporciona un procedimiento para la obtención de un derivado de tiadiazol de fórmula I:



y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula II:



10 en la que R<sup>1</sup> es un radical desplazable, con metilamina; y a continuación, cuando el compuesto de fórmula I se obtiene en la forma de la base libre y se requiere una sal de adición de ácido, el compuesto de fórmula I en forma de la base libre se hace reaccionar con un ácido que proporcione un anión farmacéuticamente aceptable.

15 Debe entenderse que en la fórmula I anterior aun cuando el doble enlace en ambos lados de las cadenas se han insertado en posiciones particulares, son posibles otras formas tautómeras, y esta invención incluye tales formas tautómeras dentro de su alcance.

20 Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable conveniente del derivado de tiadiazol de fórmula I es, por ejemplo, una sal formada con ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico o maléico.

25 El procedimiento de la invención puede efectuarse empleando un exceso de metilamina, preferentemente en presencia de un diluyente o un disolvente tal como agua, metanol o etanol o una mezcla de cualquiera de dos de ellos. Un procedimiento preferido emplea una solución al 33 % p/v de metilamina en etanol o una solución al 40 % p/p de metilamina en agua. Alternativamente puede hacerse pasar una corriente de metilamina gaseosa a través de la suspensión agitada del com-

30

puesto de fórmula II en etanol. R<sup>1</sup> es preferentemente un radical alcoxi o alquiltio, por ejemplo, un radical metoxi, etoxi o metiltio. El radical metoxi es particularmente preferido.

El producto de partida de fórmula II para ser empleado en el procedimiento de la invención puede prepararse por reacción de cloroacetamidina y cloruro de triclorometanosulfenilo seguido por reacción del producto, 5-cloro-3-clorometil-1,2,4-tiadiazol, con guanidina para dar 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol. Este se hace reaccionar entonces con 2-aminoetanotiol y el producto de esta reacción, 3-(2-aminoetil)-tiometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



por ejemplo dimetil(cianoimido)ditiocarbonato, dimetil(cianoimido)carbonato o dietil(cianoimido)carbonato.

Como se señala más arriba, el derivado de tiadiazol de la presente invención es antagónico H-2 a la histamina, inhibe la secreción de ácido gástrico en animales de sangre caliente y, por lo tanto, es útil en el tratamiento de úlceras pépticas y otras condiciones causadas o exacerbadas por la acidez gástrica, incluidas las úlceras causadas por esfuerzo (stress) y hemorragia gastrointestinal debida a traumas.

La actividad antagónica H-2 a la histamina puede demostrarse en ensayos estándar, por ejemplo por la capacidad del compuesto de la fórmula I para inhibir la reacción cronotrópica positiva inducida por la histamina en el atrio derecho del cobayo, que late espontáneamente, o por su capacidad para inhibir el aumento en el nivel del 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 del cobayo 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 termostato (30°C) que contiene solución amortiguadora Krebs-Hanseleit oxigenada (95 % O<sub>2</sub>; 5 % CO<sub>2</sub>) (pH 7,4). Se deja estabilizar el tejido durante una hora, y durante ese tiempo se lava de 2 a 4 veces. Se registran las contracciones individuales con el transductor de desplazamiento de fuerza a través de un acoplamiento del medidor del extensímetro, y se controlan las velocidades espontáneas con un cardiotaquímetro. Se obtiene una reacción de control a 1  $\mu$ M de histamina, después de lo cual se lava el tejido 3 veces y se le permite reequilibrarse a la tasa base. Después de 15 minutos de reequilibrio se agrega el compuesto de ensayo a la concentración final deseada. Diez minutos después de agregar el compuesto se agrega histamina (1  $\mu$ M) nuevamente y se compara la respuesta a la histamina en presencia de un antagonico con la respuesta a la histamina de control. El resultado se expresa en porcentaje de la respuesta a la histamina de control. Después, la aparente constante de disociación del antagonico H-2 se determina por los métodos convencionales.

El compuesto ejemplificado en esta especificación muestra una completa inhibición de respuesta a una concentración de retención de 10  $\mu$ M.

La inhibición de la secreción de ácido gástrico puede demostrarse en ensayos estándar, por ejemplo, por la capacidad del compuesto de la fórmula I, aplicado por vía endovenosa, intragástrica u oral, para inhibir la secreción de jugo gástrico

ácido, por ejemplo en ratas, gatos o perros provistos de fístulas gástricas, cuyas secreciones gástricas son estimuladas por la administración de un secretagogo, por ejemplo pentagastrin o histamina.

5 La prueba en perros se efectúa como sigue:

Se deja en ayunas durante la noche, con agua a discreción, a una perra de raza Beagle de 9 a 12 kg de peso con una fístula gástrica crónica. Durante el experimento se mantiene a la perra en posición de pie, conteniéndola ligeramente. Al estudiar el compuesto de ensayo por vía intravenosa, se abre la fístula, y después de asegurarse de ausencia de secreción basal durante un período de 30 minutos, se comienza una infusión intravenosa de secretagogo (0,5  $\mu\text{mol/kg/hora}$  de histamina o 2  $\mu\text{g/kg/hora}$  de pentagastrin). Se mide el volumen de cada muestra y se dosifica una alícuota de 1 ml con 0,1 NNaOH para determinar la concentración de ácido. Cuando la secreción alcanza una meseta (1 a 2 horas) se administra el compuesto de ensayo por vía intravenosa en solución fisiológica y se toman muestras de ácido gástrico durante otras 2 a 3 horas, durante cuyo tiempo continúa sin interrupción la infusión del secretagogo.

Al estudiar el compuesto de ensayo por la vía intragástrica se verifica la ausencia de secreción basal durante un período de 30 minutos, y se instila el compuesto de ensayo, contenido en 25 ml de hidroxipropil metilcelulosa al 0,5 % p/v y 0,1 % p/v de "Tween" 80 en agua ("Tween" es marca registrada) en el estómago a través de un tapón dosificador para fístulas. Una hora más tarde se reabre la fístula y se comienza inmediatamente la infusión de un secretagogo por vía intravenosa, como se describe más arriba. Se miden las muestras de ácido

gástrico en la forma descrita y se compara la llegada de la secreción de ácido a una meseta con la de un animal testigo al que se dosifica intragástricamente con el vehículo de dosificación únicamente.

5 Al estudiar el compuesto de ensayo por la vía oral, se administra en una cápsula de gelatina tomada con 15 ml de agua. Una hora más tarde se abre la fístula y comienza inmediatamente la infusión intravenosa del secretagogo. Se miden las muestra de ácido gástrico como se describe más arriba, y  
10 se compara la llegada de la secreción ácida a una meseta con la de un animal testigo que no ha sido dosado.

Los resultados obtenidos en el ensayo del atrio permiten predecir actividad en el ensayo en perros.

15 Durante los ensayos en perros no se observaron toxicidad ni efectos secundarios. El compuesto 3-[2-(ciano-3-metilguanidino)etil]tiometil-7-5-guanidino-1,3,4-tiadiazol no mostró toxicidad cuando se dosificó por vía oral a roedores, a razón de 300 mg/kg. La tolerancia del mismo compuesto en perros dosados por vía oral con 100 mg/kg fué buena.

20 El derivado de tiadiazol obtenido por el proceso de la invención, puede usarse en forma de una composición farmacéutica que comprende el derivado de tiadiazol de la invención, en asociación con un diluyente o portador no tóxico farmacéuticamente aceptable.

25 La composición farmacéutica puede, por ejemplo, ser en una forma apropiada para su administración por vía oral, rectal, parenteral o local, y con tal fin puede formularse por los medios conocidos en el ramo en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones,  
30 nes, polvos dispersibles, supositorios, soluciones o suspensio

nes inyectables estériles acuosas u oleosas, gel, crema, un-  
guento o loción.

Además del derivado de tiadiazol de la fórmula I, la  
composición farmacéutica para se administrada por vía oral,  
5 rectal o parenteral puede contener también, o ser administrada  
conjuntamente con una o más drogas conocidas elegidas entre  
las antiácidas, tales como mezclas de hidróxido de aluminio  
con hidróxido de magnesio; compuestos antipepsina, tales como  
pepstatina; otros antagonicos H-2 de histamina tales como cime-  
10 tidina; agentes curativos para úlceras tales como carbenoxolo-  
na o sales de bismuto; agentes antiinflamatorios tales como  
ibuprofeno, indometacina, baproxeno o aspirina; prostaglandi-  
nas, tales como 16,16-dimetilprostaglandina E<sub>2</sub>; antihistaminas  
clásicas (antagonicos H-1 de histamina), tales como mepiramina  
15 o difenhidramina; agentes anticolinérgicos, tales como atropi-  
na o bromuro de propantelina; agentes ansiolíticos, tales como  
diazepam, clordiazepóxido o fenobarbital.

La composición farmacéutica para administración lo-  
cal también puede contener, además del derivado de tiadiazol,  
20 uno o más antihistamínicos clásicos (antagonistas H-1 de his-  
taminas), por ejemplo mepiramina o difenhidramina y/o uno o  
más agentes antiinflamatorios esteroidales, tales como fluoci-  
nolona o triamcinolona.

Una formulación local puede contener de 1 al 10 %  
25 p/p del derivado de tiadiazol. Una composición farmacéutica  
preferida de la invención es una apropiada para su administra-  
ción oral en dosis unitarias, tales como un comprimido o cápsu-  
la que contenga entre 10 mg y 500 mg del derivado de tiadiazol,  
o uno apropiado para inyectar por vía intravenosa, subcutánea  
30 o intramuscular, por ejemplo un inyectable estéril conteniendo

entre un 0,1 % y un 10 % p/p del derivado de tiadiazol.

La composición farmacéutica se administrará normalmente al hombre para el tratamiento de úlceras pépticas y otras condiciones causadas o exacerbadas por acidez gástrica, en la misma forma, en general, que la empleada para la cimetidina, haciendo los ajustes necesarios en términos de niveles de dosaje de acuerdo con la potencia del derivado de tiadiazol de la presente invención en relación con la cimetidina. Por lo tanto, cada paciente recibirá una dosis oral de 20 mg a 200 mg de derivado de tiadiazol, o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 5 mg a 20 mg del derivado de tiadiazol, administrándose la composición entre 2 y 4 veces por día. La dosis rectal será aproximadamente igual a la dosis oral. La composición puede administrarse con menor frecuencia cuando contiene una cantidad de derivado de tiadiazol que sea un múltiplo de la cantidad que resulta eficaz cuando se administra entre 2 y 4 veces por día.

Los siguientes ejemplos, en los que la temperatura se indica en grados centígrados, ilustran, pero no limitan la invención, describiéndose en los ejemplos 1 y 4 la preparación de los productos de partida.

#### Ejemplo 1

Se agitó una solución de oxalato de 3- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-aminoetil)tiometil $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -5-guanidino-1,2,4-tiadiazol crudo (6 g) en agua (180 ml), trietilamina (2,1 ml) y una solución de ditiocarbonato de (cianoimido)dimetilo (2,7 g) en etanol (180 ml) a 70°C durante una hora y media. Se evaporó el solvente al vacío y el aceite resultante se extractó con etanol en ebullición (200 ml). Se agregó un exceso de ácido oxálico al extracto, el que luego se evaporó al vacío para dar un aceite rojo que se cristalizó al

triturrarse con agua (40 ml). Se separaron los cristales por filtración y se secaron, obteniendo oxalato de 3-[2-(3-ciano-2-metilisotioureido)etil]tiometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol.

El oxalato de 3-[2-(2-aminoetil)tiometil]-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol usado como material inicial puede prepararse como sigue:

Se preparó 5-cloro-3-clorometil-1,2,4-tiadiazol (p. f. 54°/2 m.m.) a partir de cloroacetamida y cloruro de tri-clorometanosulfenilo por el procedimiento descrito por Goerdeler (Chem. Ber., 1957, 90, 182) para la preparación de 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol.

Se agitó hidruro de sodio (4,8 g de una dispersión en aceite al 50 % p/p) lavado con éter de petróleo seco (p.e. 100° a 200°) para eliminar el aceite y se calentó con t-butanol seco (200 ml) durante 30 minutos hasta que cesó la evolución de gas. Se agregó clorhidrato de guanidina (9,6 g) seguido, después de 10 minutos, por 5-cloro-3-clorometil-1,2,4-tiadiazol (8,5 g) y se agitó la suspensión acuosa espesa resultante durante 20 minutos. Se eliminó el sólido de la suspensión resultante por centrifugación para obtener una solución de 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiazol crudo. Se disolvió metóxido de sodio (5,8 g) en etanol secado con magnesio (100 ml) y se enfrió a 10° bajo argón. Se agregó clorhidrato de 2-aminoetanotiol (6 g), se agitó la mezcla durante 10 minutos y se enfrió a 5°. Se agregó la solución de t-butanol de 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol en un período de 10 minutos con enfriamiento externo para que la temperatura no subiera a más de 15°. Después de 30 minutos se separó por filtración el precipitado sólido y se aciduló el filtrado con una solución de ácido oxálico en etanol hasta que cesó la precipitación de ma-

teria sólida. Se separó por filtración este sólido, oxalato de 3- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2-aminoetil)tiometil $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -5-guanidino-1,2,4-tiadiazol, se lavó con un poco de etanol y se secó.

Ejemplo 2

5                   Se agitó una mezcla de 3- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(ciano-2-metilisotioureido)etiltiometil $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -5-guanidino-1,2,4-tiadiazol (2,0 g) y una solución de metilamina en etanol al 33 % p/v (80 ml) durante 18 horas a 20°. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se evaporó al vacío obteniendo un aceite, el que se cromatografió sobre una columna de sílice eluida con etanol/tolueno 1:2 v/v. El producto, 3- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(2-ciano-3-metilguanidino)etiltiometil $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -5-guanidino-1,2,4-tiadiazol, tenía un punto de fusión de 159° a 161° y un valor R<sub>F</sub> de 0,4 sobre una placa Merck 60 F-254 revelada con etanol/tolueno 1:2 v/v.

15                   El espectro r.m.n. en sulfóxido de dimetilo d<sub>6</sub> usando tetrametilsilano como estándar interno (delta = 0) tenía las siguientes resonancias (delta): 7,2 (6H, multiplete); 3,7 (2H singulete); 3,35 (2H, multiplete) y 2,7 (5H, multiplete).

Ejemplo 3

20                   Se agitó una mezcla de 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol (19,1 g) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol (11,4 g) en etanol (200 ml). Se agregó 10,8N NaOH (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con etanol (200 ml) y se trataron los fil-  
25 trados combinados con (cianoimido)ditiocarbonato de dimetilo (17,6 g). Después de 10 minutos el producto comenzó a precipitarse. Después de una hora se separó el sólido por filtración, se lavó con etanol y se secó a 25°/0,2 m.m. para obtener 3- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(3-ciano-2-metilisotioureido)etiltiometil $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -5-guanidino-  
30 1,2,4-tiadiazol; p.f. 178° a 179° (descomposición).

Se agitó una suspensión de 3- $\square$ 2-(3-ciano-2-metiliso-  
tioureido)etilmetil- $\square$ 7-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol (10 g) en  
etanol (200 ml) y se enfrió a 10° con hielo externo. Se intro-  
dujo metilamina (116 g) en la suspensión durante un período de  
5 2 horas a un ritmo tal que la temperatura no subiera a más de  
17° con enfriamiento de hielo externo. Después de los 80 g es-  
taba todo en solución. Después de 4 horas se quitó el baño de  
hielo y se dejó evaporar el exceso de metilamina durante la no-  
che. El volumen final era de unos 120 ml. Se separó el pro-  
10 ducto por filtración, se lavó con un poco de etanol, se aspiró  
hasta secarlo, y se secó a 60°/0,3 m.m. La recristalización a  
partir de etanol acuoso (1:3 v/v) dió 3- $\square$ 2-(2-ciano-3-metil-  
guanidino)etilmetil- $\square$ 7-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol; p.f. 198°  
a 199°.

15 El 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol usado co-  
mo material inicial puede obtenerse como sigue:

Se formó una suspensión acuosa espesa de nitrato de  
guanidina (244 g) en dimetilformamida (500 ml, secada sobre un  
tamiz molecular) y se agregó una pasta de hidruro de sodio (58  
20 g de una dispersión en aceite al 63 % p/p) en un período de 30  
minutos con enfriamiento externo en baño de acetona/CO<sub>2</sub> sólido  
para mantener la temperatura interna entre los 25° y 30°. Se  
agitó la mezcla durante 30 minutos a 25° y luego se enfrió a  
20°. Se agregó 5-cloro-3-clorometil-1,2,4-tiadiazol (84,5 g)  
25 a una temperatura entre los 20° y 25° en un período de 20 minu-  
tos con enfriamiento externo a una temperatura entre los 5° y  
10°. Se agitó la mezcla durante 20 minutos a 25°, luego se de-  
rramó en agua (5000 ml) y se extractó con acetato de etilo (2  
x 5000 ml). Las capas superiores combinadas se extractaron con  
30 2N HCl (2 x 500 ml) y los extractos ácidos combinados se basi-

ficaron con 2N NaOH. Se separó el producto por filtración, se lavó con agua, se aspiró hasta que quedara seco y luego se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a 1 m.m. para obtener 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol.

5 Ejemplo 4

Se mantuvo una solución de 3-[2-(aminoetil)tiometil]-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol (7,32 g) y carbonato de (N-cianoimido)dimetilo (1,14 g) en metanol (20 ml) a 25° durante 20 horas. Se fraccionó la solución resultante sobre placas de sílice como en el ejemplo 9 (valor R<sub>F</sub> 0,8) y finalmente se aisló del etanol con ácido oxálico, obteniéndose 3-[2-(3-ciano-2-metilisoureido)etiltiometil]-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol; p.f. 159° a 161°.

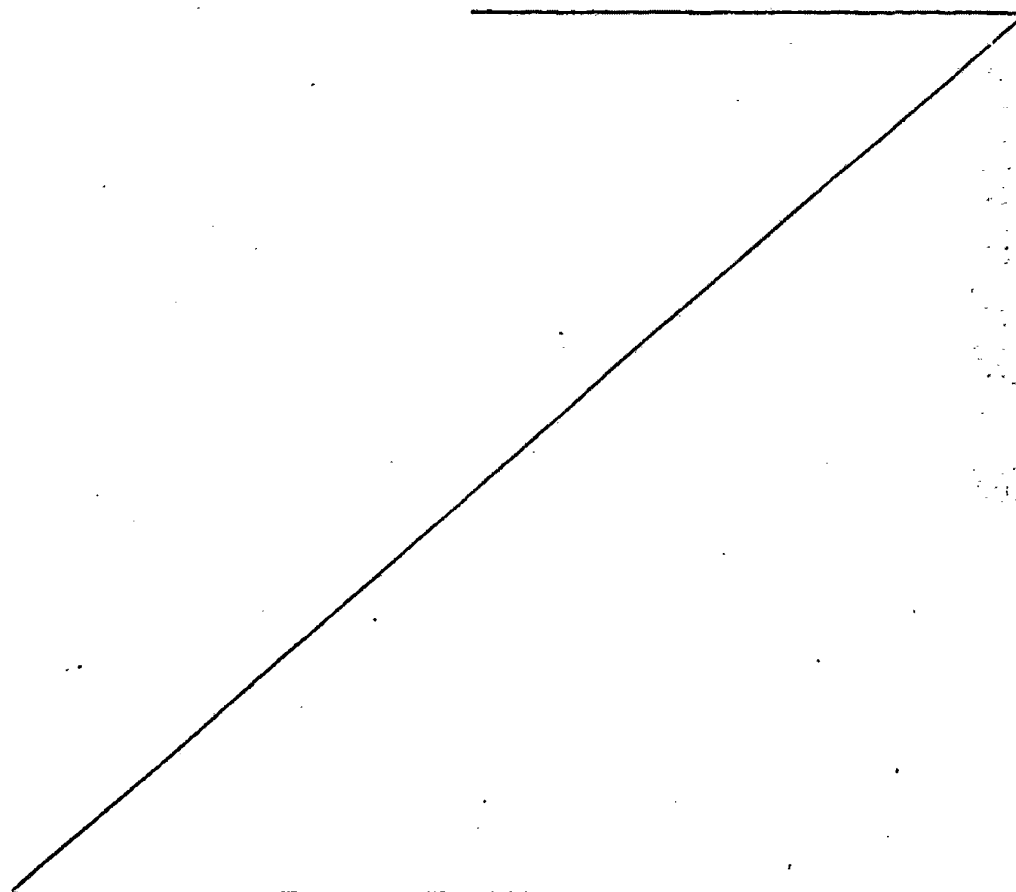
Ejemplo 5

15 Se agitó 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol puro (150 g) en etanol (600 ml) a 10° y se agregó clorhidrato de 2-aminoetanotiol (93°). Luego se agregó 18N NaOH (92 ml) diluido con agua (300 ml) durante un período de 30 minutos a una temperatura entre los 10° y 15°. Después de 90 minutos se  
20 agregó más agua (600 ml) y se agitó la solución durante otros 30 minutos antes de agregar (N-cianoimido)carbonato de dimetilo (107 g). Se agitó la solución resultante durante 60 minutos y luego se agregó metilamina acuosa (40 % p/p; 660 ml). Se agitó la mezcla durante 18 horas y el producto se separó por  
25 filtración y se lavó con etanol/agua (1:1 v/v, 2 x 250 ml) (164 g, 67 %). La cristalización a partir de etanol/agua 3:1 v/v dió 3-[2-(2-ciano-3-metilguanidino)etiltiometil]-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol.

30 El 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol puro usado como material inicial puede obtenerse como sigue:

5 Se agitó 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol impuro (199 g) en 2N HCl (1 litro) durante una hora. Se ajustó el pH a 4 con 18N NaOH y se agregó harina fósil (60 g). Se agitó la mezcla durante una hora. Se agregó carbón activado (40 g) a la mezcla y se agitó durante una hora más. Luego se filtró la mezcla y se lavó el sólido con 2N HCl (2 x 80 ml). Se ajustó el pH de los filtrados combinados a 8 con 18N NaOH, se filtró el 3-clorometil-5-guanidino-1,2,4-tiadiazol puro y se lavó con agua (157 g, 79 %).

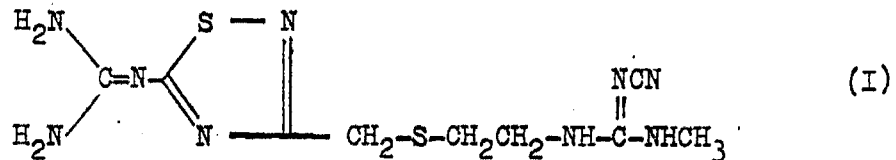
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

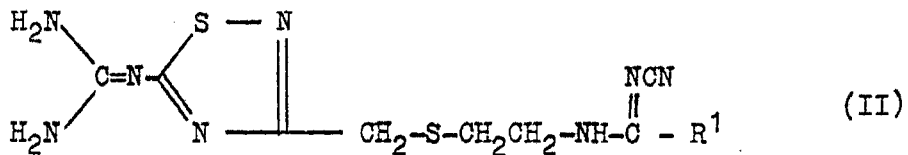
1.- Procedimiento para la preparación de un derivado de tiadiazol de fórmula I:

5



10

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II:



15

en la que R<sup>1</sup> es un radical desplazable, con dimetilamina y a continuación, cuando el compuesto de fórmula I se obtiene en forma de la base libre y se requiere una sal de adición de ácido, el compuesto de fórmula I en forma de la base libre se hace reaccionar con un ácido que suministra un anión farmacéuticamente aceptable.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>1</sup> es un radical metoxi, etoxi o metiltio.

25

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la metilamina está en forma de una solución acuosa, etanólica o acuoso/etanólica.

*107*

4.- Procedimiento para la preparación de un derivado de tiadiazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 13 SET. 1979

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

ICI AMERICAS INC.

J. J. GOMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Firmado: Alejandro Calle López

Ry